



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**"ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ,  
ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ"**

υπό

**ΙΦΙΓΕΝΕΙΑΣ ΚΙΚΗ**

Ειδικευόμενη Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2022

**Επιβλέπων:**

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

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (*Επιβλέπων*),
2. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Φίλιππος Τρυποσκιάδης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Κωνσταντίνος Παππάς, Καρδιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Β Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝΙ

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**Optimal anticoagulation therapy in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation.**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γιαμούζη Γρηγόριο, αναπληρωτή καθηγητή καρδιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας καθώς και τον καθηγητή κ. Ματσάγκα Μιλτιάδη , καθηγητή αγγειοχειρουργικής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και υπεύθυνο του μεταπτυχιακού προγράμματος « Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή » για την ευκαιρία που μου έδωσαν.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τους γονείς μου Γεωργία και Μιχάλη και τον αδερφό μου Κώστα για την ενθάρρυνση και υποστήριξη όλα αυτά τα χρόνια. Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στους φίλους που έγιναν οικογένεια: Γρηγόρη, Σοφία και Άρτεμη.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί τη συχνότερη καρδιαγγειακή νόσο παγκοσμίως και η κολπική μαρμαρυγή τη συχνότερη αρρυθμία. Μεταξύ τους μοιράζονται πολλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου και η συνύπαρξή τους δεν αποτελεί σπάνιο φαινόμενο. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο χρήζουν αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (διπλή μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) και οι πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή βάσει του θρομβοεμβολικού κινδύνου λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Ο συνδυασμός των δύο οντοτήτων περιπλέκει την επιλογή κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής. Στη περίπτωση που ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εμφανίσουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή/και χρήζουν διενέργειας PCI (Percutaneous Coronary Intervention) η θεραπευτική στρατηγική μπορεί να περιλαμβάνει τριπλή ή διπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Αναλόγως σε ασθενή με στεφανιαία νόσο που εμφανίζει κολπική μαρμαρυγή η αντιθρομβωτική αγωγή βάσει κλινικού σεναρίου ποικίλει.

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που πραγματεύεται την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή, συμπεριλαμβανομένων κατευθυντήριων οδηγιών και συστάσεων από αναγνωρισμένες διεθνείς επιστημονικές εταιρείες, τυχαιοποιημένων μελετών, μελετών παρατήρησης και εργασίες μετανάλυσης. Αντικείμενο των τυχαιοποιημένων μελετών (WOEST, ISAR TRIPLE, PIONEER AF PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF PCI) αποτέλεσε η σύγκριση τριπλής έναντι διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής κυρίως ως προς την ασφάλεια καθώς και η διάρκειά τους, ενώ των μελετών AFIRE και OAC ALONE η μακροπρόθεσμη στρατηγική. Στις εργασίες αυτές γίνεται προσπάθεια ανάδειξης του ρόλου των νεότερων ή άμεσα δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (NOACs ή DOACs). Αναλύοντας τα παραπάνω σκοπός είναι η προσέγγιση της βέλτιστης αντιθρομβωτικής αγωγής σε αυτή τη κατηγορία ασθενών.

Συμπερασματικά φαίνεται πως η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (DAT) με αντιπηκτικό από του στόματος (OAC) και μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (SAPT) συσχετίστηκε με χαμηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο χωρίς αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου έναντι της τριπλής αγωγής (TAT) με OAC και διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT). Για το λόγο αυτό η διάρκεια της TAT συστήνεται να περιορίζεται στο βραχύτερο

δυνατό διάστημα , συνυπολογίζοντας τον θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενούς εξατομικευμένα. Η σύσταση για τη διάρκεια της DAT είναι οι 12 μήνες και έπειτα μακροπρόθεσμα η μονοθεραπεία με OAC. Σε περίπτωση που δεν υπάρχουν αντενδείξεις προτείνεται η χρήση DOACs έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης K (VKA).

**Λέξεις κλειδιά :** στεφανιαία νόσος, κολλική μαρμαρυγή, αντιθρομβωτική θεραπεία, αντιπηκτικά, αντιαμοπεταλιακά , τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, διπλή αντιθρομβωτική αγωγή , οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, χρόνια στεφανιαία νόσος, ανταγωνιστές βιταμίνης K , νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά , ριβαροξαμπάνη, δαβιγατράνη, απιξαμπάνη , εντοξαμπάνη.

## **ABSTRACT**

Coronary artery disease (CAD) is the most common cardiovascular disease worldwide and atrial fibrillation the most frequent cardiac arrhythmia. The two entities share many common risk factors, and their coexistence is an ordinary phenomenon. Patients with CAD receive antiplatelet therapy (double after acute coronary syndrome), while atrial fibrillation patients should get anticoagulants. The combination of those two conditions complicates the decision making of the optimal antithrombotic strategy. According to the clinical scenario where an atrial fibrillation patient presents with an acute coronary syndrome (ACS) or is in a need of PCI the antithrombotic strategy may be triple or double. Similarly in case of CAD patients developing atrial fibrillation, the anticoagulation therapy varies based on the clinical setting.

This study aims to review the existing literature on antithrombotic strategies in patients with coexisting coronary artery disease and atrial fibrillation, including guidelines and randomized trials, registries, and meta-analysis studies. The topic of study in the randomized trials (WOEST, ISAR TRIPLE, PIONEER AF PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF PCI) is the comparison of triple versus double antithrombotic therapy, their safety, and their optimal duration. The AFIRE and OAC ALONE studies are focused on long-term therapy. These studies are also trying to demonstrate the role of the new (direct) oral anticoagulants (DOACS / NOACS). Analyzing the above data, these study intends to approach the optimal anticoagulation

therapy in this specific group of patients. When there are no contraindications, DOACs are being preferred to VKA.

In conclusion it seems that double antithrombotic therapy (DAT) with an oral anticoagulant (OAC) and single antiplatelet therapy (SAPT) versus triple antithrombotic therapy (TAT) with OAC and double antiplatelet (DAPT), was related with a lower hemorrhagic risk with no concomitant increase of the thrombotic risk. Based on that, the duration of TAT strategy is recommended to be as short as possible, taking though into consideration the individualized thrombotic risk for each patient. The recommended duration of DAT is 12 months followed by OAC monotherapy.

**Key words:** coronary artery disease, atrial fibrillation, antithrombotic therapy, anticoagulants, antiplatelets, triple antithrombotic therapy, double antithrombotic therapy, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, chronic coronary disease, vitamin K antagonists, New – Direct oral anticoagulants, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σκοπός εργασίας .....	8
Μεθοδολογία .....	8
Ορισμοί .....	9
Εισαγωγή .....	12
• Στεφανιαία νόσος .....	13
• Κολπική μαρμαρυγή .....	18
Ορισμός πλαισίου .....	23
Μελέτες τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής .....	27
• WOEST .....	29
• ISAR TRIPLE .....	31
• PIONEER AF PCI .....	34
• RE-DUAL PCI .....	35
• AUGUSTUS .....	37
• ENTRUST AF PCI .....	39
Μελέτες πέραν του πρώτου έτους .....	42
• OAC ALONE .....	42
• AFIRE .....	43
• Μελέτες παρατήρησης .....	44
Παράθεση στοιχείων από μεταanalύσεις .....	48
Ανασκόπηση κατευθυντήριων οδηγιών .....	60
Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες .....	80
Συζήτηση .....	84
Συμπεράσματα.....	92
Βιβλιογραφία .....	94

## ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή που ενδείκνυται για ασθενής με στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, με εμβάθυνση στις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, τις κύριες μεταanalύσεις τους καθώς και στην ανάδειξη των σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών.

Θα επιχειρηθεί να γίνει μία πλήρης αναφορά στις θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν στη φάρετρα και να εξεταστούν οι βασικοί προβληματισμοί της εργασίας που είναι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των μελετημένων αντιθρομβωτικών σχημάτων ώστε να προσδιοριστεί στο βαθμό που είναι εφικτό η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για τις ανάγκες της εργασίας στην εύρεση βιβλιογραφικών πηγών, άρθρων, μελετών και λοιπών δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν οι μηχανές αναζήτησης PubMed (με χρήση του φίλτρου Mesh για το περιορισμό του πεδίου αναζήτησης) και Scopus. Ακόμη πληροφορίες αντλήθηκαν από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας (ECS), της Αμερικανικής καρδιολογικής εταιρείας (AHA), του Ευρωπαϊκού συνδέσμου καρδιακού ρυθμού (EHRA), του Αμερικανικού κολεγίου της καρδιολογίας (ACC), ενώ βοηθητικό ήταν και το σύγγραμμα καρδιολογίας του Brounwald.

Το διάστημα αναζήτησης τέθηκε από το έτος 2009 έως το έτος 2021. Χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση οι όροι : Coronary artery disease, Atrial fibrillation, anticoagulation, acute coronary syndrome, double antithrombotic therapy, triple antithrombotic therapy, PCI percutaneous cardiovascular intervention, NOACs, dabigatran rivaroxaban, apixaban, edoxaban, VKA- Vitamin K Antagonists, clinical trial, metanalysis



## ΟΡΙΣΜΟΙ

- **ISTH (International Society of Thrombosis and Bleeding) μείζονα αιμορραγία** : θανατηφόρος αιμορραγία ή/και αιμορραγία με συμπτώματα σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο (περικάρδιο, ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος, ενδοκράνια, ενδορραχιαία , οπισθοπεριτοναϊκή , ενδοκογχική , ενδαρθρική ) ή/ και αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση με δύο ή περισσότερες μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων ή πλήρους αίματος ή προκαλεί πτώση στην τιμή αιμοσφαιρίνης κατά 2g/dlt ή και περισσότερο. <sup>1</sup>
- **TIMI (Thrombosis in Myocardial Infraction)** : Μείζονα (major) αιμορραγία κατά TIMI αποτελεί κάθε ενδοκράνια αιμορραγία (εκτός μικροαιμορραγιών <10mm ανιχνεύσιμες μόνο σε MRI), κλινικά σημεία αιμορραγίας με πτώση τιμής αιμοσφαιρίνης  $\geq 5\text{g/dl}$ , θανατηφόρος αιμορραγία ( θάνατος εντός 7 ημερών). Ελάχιστονα (minimal) : κλινικά σημεία αιμορραγίας (και απεικονιστικά ) με πτώση αιμοσφαιρίνης από 3 έως 5 g/dl, που χρήζει ιατρικής εκτίμησης (απαιτεί παρέμβαση επεμβατική ή μη ή οδηγεί σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή / αλλαγή δόσης του φαρμάκου) ή οδηγεί / παρατείνει τη νοσηλεία ή προκαλεί ιατρική επίσκεψη και αντίστοιχο εργαστηριακό έλεγχο και δεν πληροί τα κριτήρια για μείζονα αιμορραγία , ελάχιστη (minimal) αιμορραγία κατά TIMI : οποιαδήποτε κλινικά εμφανής αιμορραγία που δεν πληροί τα παραπάνω. Τα κριτήρια αυτά αφορούν τη μη σχετιζόμενη με CABG αιμορραγία.<sup>2</sup>
- **GUSTO:** Σοβαρή αιμορραγία ή που απειλεί τη ζωή όταν προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια που απαιτεί παρέμβαση, ή ενδοκράνια αιμορραγία, μέτρια όταν απαιτεί μετάγγιση αίματος χωρίς συνοδό αιμοδυναμική αστάθεια , ήπια όταν δεν ικανοποιεί τα παραπάνω . <sup>3</sup>
- **BARC (Bleeding Academic Research Consortium)** : Τύπου 0 : καμία αιμορραγία, τύπου 1: αιμορραγία που δεν οδηγεί σε αναζήτηση ιατρικής βοήθειας αλλά μπορεί να προκαλέσει αλλαγή της δόσης από τον ασθενή, τύπου 2 : κλινικά ή απεικονιστικά εμφανής αιμορραγία που οδηγεί σε αναζήτηση ιατρικής βοήθειας αλλά δεν απαιτεί χειρουργική επέμβαση και δεν ικανοποιεί τα παρακάτω κριτήρια(3,4,5), τύπου 3a : αιμορραγία με πτώση αιμοσφαιρίνης κατά 3-5g/ ή ανάγκη για μετάγγιση , 3b: πτώση αιμοσφαιρίνης  $>5\text{g/dl}$ , που απαιτεί χειρουργική επέμβαση (όχι ρινική, αιμορροϊδική, οδοντική), που

απαιτεί χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ή προκαλεί καρδιακό επιπωματισμό, 3c: ενδοκράνια(όχι μικροαιμορραγίες), ενδοκογχική με επηρεασμένη όραση , υποκατηγορίες που αναδεικνύονται σε νεκροψία , οσφουονωτιαία παρακέντηση ή απεικόνιση, τύπου 4 αφορά CABG, τύπου 5 : θανατηφόρος αιμορραγία (πιθανή ή βέβαιη).<sup>4</sup>

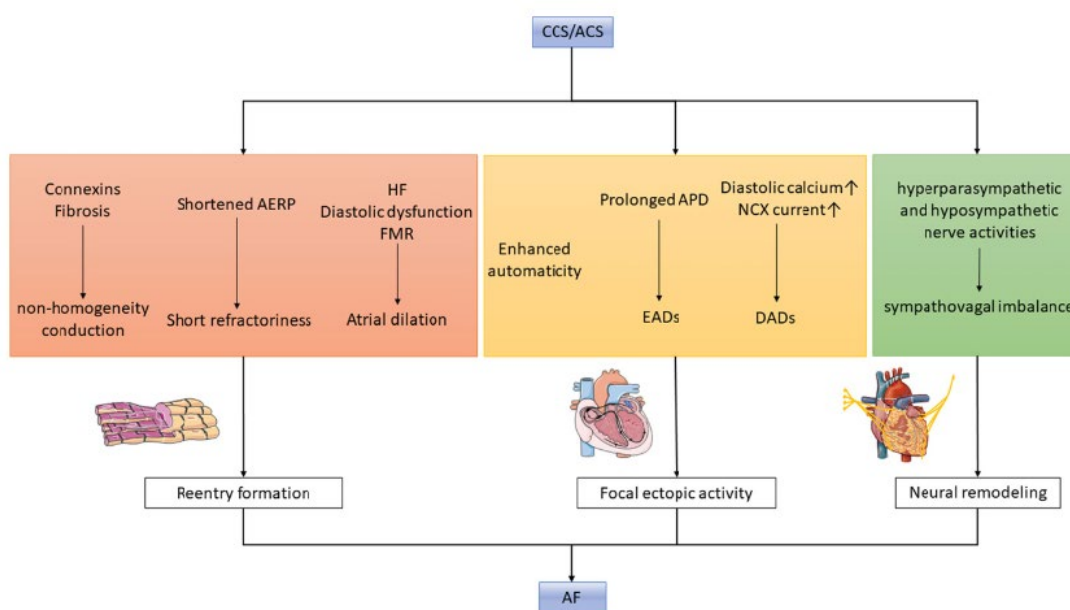
- **CRNMB (clinically relevant non major bleeding):** κλινικά σχετική μη μείζονα αιμορραγία περιλαμβάνει οποιαδήποτε σημείο ή σύμπτωμα αιμορραγίας που δεν ικανοποιεί τα κριτήρια ISTH μείζονας αιμορραγίας και εμφανίζει ένα από τα επόμενα: απαιτεί ιατρική παρέμβαση, νοσηλεία ή αυξημένη φροντίδα, ιατρική εκτίμηση διά ζώσης.<sup>5</sup>
- **Θρόμβωση stent : βέβαιη:** επιβεβαιωμένη αγγειογραφικά με τη παρουσία θρόμβου στη περιοχή του stent ή στα εγκύτερα 5 mm και εντός 48 ωρών συμπτωμάτων οξείας ισχαιμίας κατά την ηρεμία ή τυπική ενζυμική κινητικότητα ή νέες ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ισχαιμίας ή αποφρακτικός ή μη αποφρακτικός θρόμβος – επιβεβαιωμένη παθολογοανατομικά από νεκροψία ή ιστολογική εξέταση μετά από θρομβεκτομή. **Πιθανή (probable) :** κάθε μυοκαρδιακό έμφρακτο με ισχαιμία στη περιοχή του stent χωρίς άλλη εμφανή αιτία και χωρίς αγγειογραφική επιβεβαίωση ή οποιοσδήποτε θάνατος άγνωστης αιτιολογίας εντός 30 ημερών . **Δυνατή (possible):** οποιοσδήποτε θάνατος άγνωστης αιτιολογίας 30 ημέρες μετά την εμφύτευση. **Πρώιμη :** οξεία τις πρώτες 0 – 24 ώρες , υποξεία μετά τις πρώτες 24 ώρες έως τις πρώτες 30 ημέρες , **καθυστερημένη :** πέραν των 30 ημερών έως 1 χρόνο, **πολύ καθυστερημένη :** πέραν του 1 χρόνου.<sup>6</sup>
- **CHA2DS2VAsc:** διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή για τη πρόβλεψη θρομβοεμβολικού επεισοδίου , περιλαμβάνει τις παραμέτρους : συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια 1 βαθμός , αρτηριακή υπέρταση 1 βαθμός, ηλικία > 75 2 βαθμοί , ηλικία 65-74 1 βαθμός, σακχαρώδης διαβήτης 1 βαθμός, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού , παροδικού εγκεφαλικού, θρομβοεμβολής 2 βαθμοί , αγγειακή νόσος 1 βαθμός, γυναικείο φύλο 1 βαθμός .<sup>7</sup>
- **HASBLED:** διαστρωμάτωση κινδύνου για μείζονα αιμορραγία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό αντιπηκτική αγωγή , παράμετροι : μη ελεγχόμενη

αρτηριακή υπέρταση ( συστολική αρτηριακή πίεση > 160 mmHg) 1 βαθμός , επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη>2,26 mg/dl , αιμοδιήθηση, μόσχευμα νεφρού) 1 βαθμός, επηρεασμένη ηπατική λειτουργία ( κίρρωση ή τιμή χολερυθρίνης διπλάσια της φυσιολογικής ή τριπλάσιες τιμές AST/ALT/AP των φυσιολογικών 1 βαθμός , ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού 1 βαθμός , ιστορικό αιμορραγίας ή αιμορραγικής διάθεσης 1 βαθμός, ασταθές INR ή αυξημένο , Time in therapeutic range < 60% 1 βαθμός, ηλικία > 65 ετών 1 βαθμός , ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ (>8 ποτήρια την εβδομάδα ) ή χρήση ναρκωτικών ή φαρμάκων που προδιαθέτουν σε αιμορραγία (αντιαιμοπεταλιακά , μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ) 1 βαθμός .<sup>8</sup>

- **SYNTAX SCORE I, II:** το SYNTAX score αποτελεί ένα όργανο εκτίμησης βάσει ανατομικών κριτηρίων αγγειογραφικών ευρημάτων που καταδεικνύουν τη καταλληλότερη μέθοδο επαναγγείωσης για τον ασθενή μεταξύ PCI (Percutaneous coronary intervention) ή CABG (Coronary artery bypass surgery). Ενσωματώθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες Ευρώπης και Αμερικής από το 2010 – 2011. Τροποποιήθηκε σε SYNTAX II για να συμπεριλάβει παράγοντες όπως η ηλικία , η κάθαρση κρεατινίνης , το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, η περιφερική αρτηριακή νόσος, το γυναικείο φύλο, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η ύπαρξη μη προστατευόμενου αριστερού πρόσθιου κατιόντα κλάδου.<sup>9</sup>
- **GRACE SCORE:** προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας από την εισαγωγή έως και 6 μήνες μετά για ασθενείς με ACS (Acute coronary syndrome – οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) , περιλαμβάνει τις παραμέτρους ηλικία, καρδιακή συχνότητα, κάθαρση κρεατινίνης, εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας με ταξινόμηση κατά Killip, συστολική αρτηριακή πίεση , μεταβολές του διαστήματος ST , ανακοπή κατά την εισαγωγή και κινητικότητα καρδιακών ενζύμων .<sup>10</sup>

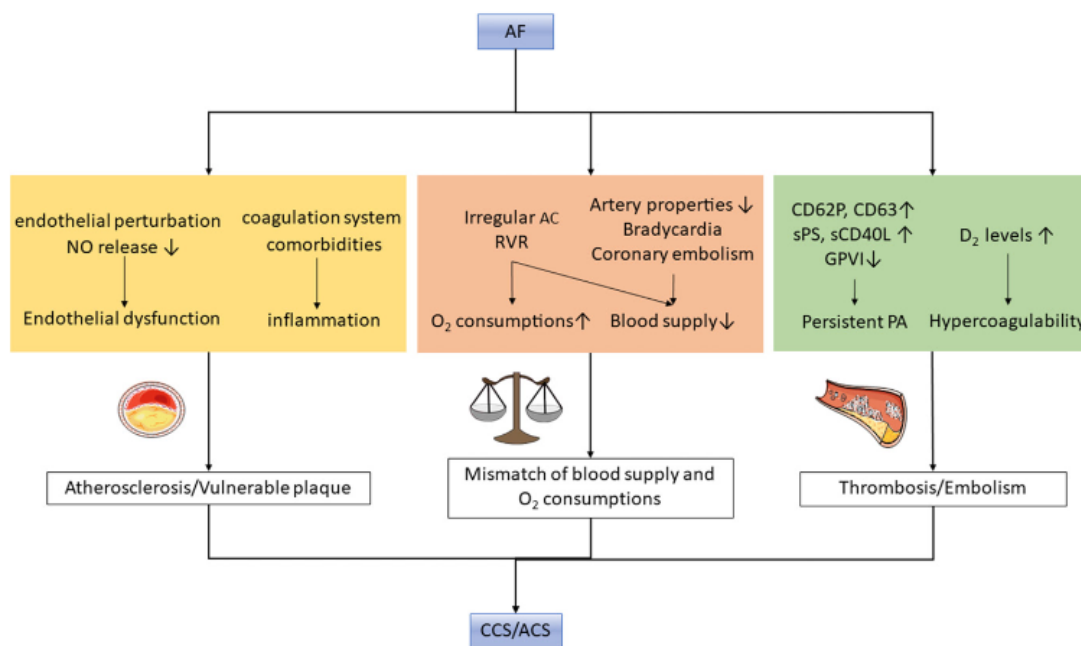
## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος σύμφωνα με το παγκόσμιο οργανισμό υγείας αποτελεί πρώτη αιτία θανάτου καθώς το 2019 περίπου 17,9 εκατομμύρια άνθρωποι έχασαν τη ζωή τους , κάτι που αντιστοιχεί στο 32% όλων των θανάτων παγκοσμίως και μάλιστα το 85% αυτών οφείλεται σε καρδιακό επεισόδιο ή αγγειακό εγκεφαλικό.<sup>11</sup> Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τη συνηθέστερη αρρυθμία<sup>12</sup> ενώ η στεφανιαία νόσος την πλέον κοινή καρδιαγγειακή νόσο.<sup>13</sup> Η επίπτωση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή κυμαίνεται από 17% έως 46,5%<sup>3</sup> και αντιστρόφως η επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι μεν χαμηλότερη έως περίπου 5%, σημαντική δε, αν αναλογιστεί κανείς ότι στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 1 - 2%<sup>14</sup> και βαίνει αυξανόμενη με την ηλικία (διπλασιάζεται για κάθε δεκαετία μετά την ηλικία των 60 ετών)<sup>15</sup>. Οι δύο οντότητες μοιράζονται αρκετούς κοινούς παράγοντες κινδύνου ανάμεσά τους η αρτηριακή υπέρταση , ο σακχαρώδης διαβήτης , η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η χρόνια πνευμονοπάθεια , η υπνική άπνοια ενώ αλληλοεπιδρούν και άμεσα μεταξύ σχηματίζοντας ένα φαύλο κύκλο και επιδεινώνοντας η μία τη πρόγνωση της άλλης.<sup>16</sup>



Εικόνα 1. Σχέση παθοφυσιολογικών μηχανισμών στεφανιαίας νόσου – κολπικής μαρμαρυγής.<sup>16</sup>

Έχει μάλιστα παρατηρηθεί ότι η συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και κολπικής μαρμαρυγής στον ίδιο ασθενή τείνει να αυξάνει το ποσοστό επιπλοκών, κακής έκβασης και θνησιμότητας.<sup>17</sup> Ανάμεσά τους τη χειρίστη πρόγνωση είχε η νεοεμφανισθείσα κολπική μαρμαρυγή μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>18</sup>



**Εικόνα 2.** Μηχανισμοί στις κολπικής μαρμαρυγής στη στεφανιαία νόσο. Μπορεί να προκαλέσει mismatch κατανάλωσης οξυγόνου - αιμάτωσης, αθηροσκλήρυνση, θρόμβωση περαιτέρω επιδείνωση.<sup>16</sup>

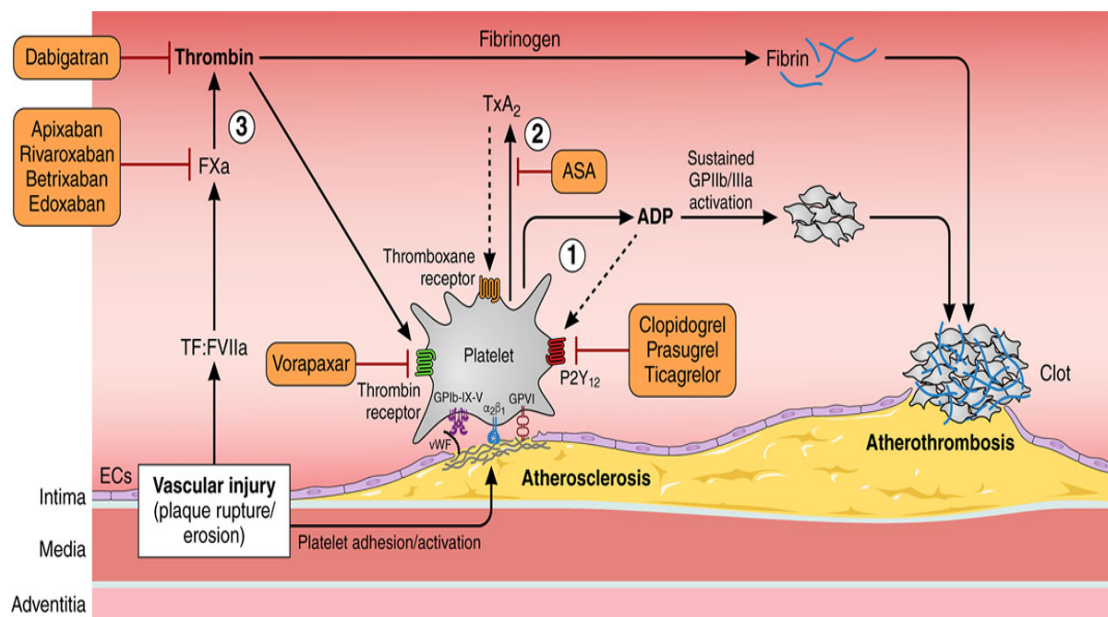
## Στεφανιαία Νόσος

Η στεφανιαία νόσος (CAD) αποτελεί μία αθηροσκληρυντική νόσο που περιπλέκει μηχανισμούς φλεγμονής, γενετικούς παράγοντες και άλλους παράγοντες κινδύνου<sup>19</sup>. Περιλαμβάνει τη σταθερή στεφανιαία νόσο καθώς και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα . Η σταθερή στεφανιαία νόσος – χρόνια στεφανιαία σύνδρομα (CCS) αν και ορίζεται ποικιλοτρόπως μεταξύ των διαφόρων μελετών αφορά ουσιαστικά περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν σταθερά συμπτώματα στηθάγχης ή και δύσπνοιας , σταθερά

συμπτώματα πριν τη συμπλήρωση ενός χρόνου από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, σταθερά συμπτώματα πέραν του ενός έτους από τη πρώτη διάγνωση ή επαναγγείωση, πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας με υποψία στεφανιαίας νόσου, και ασυμπτωματικοί που διεγνώσθησαν σε έλεγχο screening.<sup>20</sup> Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ACS) αφορούν επεισόδια οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας (ενδοστεφανιαία θρόμβωση – ρήξη/διάβρωση αθηρωματικής πλάκας) με ή χωρίς ακόλουθη μυοκαρδιακή νέκρωση. Διακρίνονται βάσει ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων σε STEMI (έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση διαστήματος ST) και τα NSTEMI-ACS (οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST) που διαχωρίζονται περαιτέρω σε nonSTEMI (έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση διαστήματος ST) ασταθή στηθάγχη (χωρίς αύξηση καρδιακής τροπονίνης, χωρίς νέκρωση).<sup>20</sup> Η διαχείριση της σταθερής στεφανιαίας νόσου μπορεί να είναι συντηρητική (υγιεινοδιαιτητική προσαρμογή, ρύθμιση αρτηριακής υπέρτασης, ρύθμιση σακχαρώδη διαβήτη, αντιλιπιδαιμική αγωγή, αντιστηθαγχική αγωγή και μικρή δόση αντιαιμοπεταλιακού – κατά κανόνα ασπιρίνης- για τη πρόληψη συμβάντων) ή επεμβατική με διενέργεια PCI ή χειρουργικής αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG).<sup>20</sup>

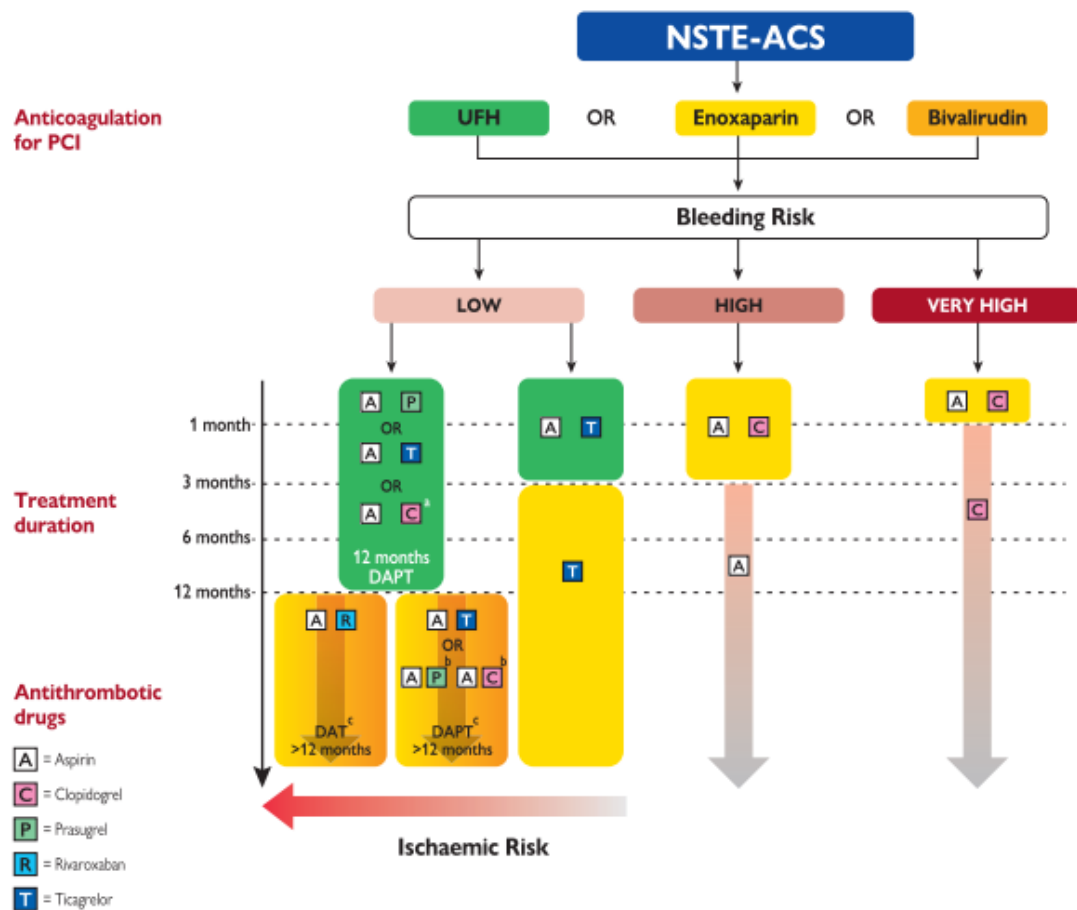
Ο μηχανισμός θρόμβωσης στη στεφανιαία νόσο προϋποθέτει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και το σχηματισμό αθηροσκληρωτικών βλαβών με τη δημιουργία αφοκυττάρων, την έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών και τον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων οδηγώντας σε αναδιαμόρφωση του αγγείου, ενδοαυλική στένωση και νεοαγγείωση με εύθραυστα αγγεία που μπορεί να αιμορραγούν εντός της βλάβης. Σχηματίζεται έτσι αθηρωματική πλάκα που υπό συνθήκες μπορεί να γίνει ασταθής και ευάλωτη οδηγώντας σε ρήξη με αποτέλεσμα το περιεχόμενο της πλάκας να έρχεται σε επαφή με τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια, ενεργοποιούνται προσδένονται στο ενδοθήλιο με διάφορες γλυκοπρωτείνες επιφανείας και εκκρίνουν περεταίρω ενεργοποιητικούς μεσολαβητές, καταλήγοντας στο σχηματισμό θρόμβου.<sup>109</sup>

Στη παρακάτω εικόνα αποτυπώνεται ο μηχανισμός σχηματισμού θρόμβου και οι πιθανές θέσεις – στόχος των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων.<sup>110</sup>



Η διαχείριση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι πιο περίπλοκη και θα γίνει αναφορά στην αντιθρομβωτική αγωγή. Όσον αφορά τα NSTEMI-ACS στο σκέλος των αντιαιμοπεταλιακών θεμελιώδη θέση κατέχει η ασπιρίνη που χορηγείται σε δόση φόρτισης (LD) 150-300mg (pos) ή 75-250mg (iv) και εν συνεχεία σε δόση συντήρησης 75-100mg, και συστήνεται η συγχορήγηση ενός P2Y<sub>12</sub> : κλοπιδογρέλη (LD 300-600mg, MD 75mg) ή πρασουγρέλη (LD 60mg MD 10mg – 5mg σε ΒΣ <60kg ή ηλικία >75, πλέον συνιστάται η χορήγηση όταν είναι γνωστή η ανατομία των στεφανιαίων και διενεργείται PCI) ή τικαγρελόλη (LD 180mg, MD 90mg δις ημερησίως) με τη διπλή αγωγή να συνεχίζεται έως και/τουλάχιστον 12 μήνες λαμβάνοντας υπόψιν τόσο τον αιμορραγικό όσο και τον ισχαιμικό κίνδυνο. Σημαντική θέση έχει η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη (UFH ή LMWH) ή Fondaparinux (η μιβαλιρουδίνη χορηγείται σε PCI)<sup>12</sup> ενώ μπορεί να χορηγηθεί κατά περίπτωση αναστολέας γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa(σε στρατηγική πρώιμης επαναγγείωσης σε ασθενείς με μέτριο προς αυξημένο κίνδυνο)<sup>12</sup>. Εδώ ωστόσο πρέπει να υπογραμμιστεί μία ασυμφωνία μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας και της αντίστοιχης Αμερικανικής καθώς η πρώτη δε συνιστά τη φόρτιση πριν την επέμβαση στα NSTEMI-ACS<sup>21</sup> κάτι που έχει προκαλέσει σκεπτικισμό στην επιστημονική κοινότητα ενώ κατά τη δεύτερη η φόρτιση γίνεται κανονικά (είτε ακολουθεί PCI είτε στρατηγική κατευθυνόμενη από την ισχαιμία)<sup>22</sup>.

Τα STEMI – ACS έχουν ένδειξη για πρωτογενή αγγειοπλαστική ή θρομβόλυση και ακολούθως αγγειοπλαστική βάσει των χρόνων προσέλευσης του ασθενούς (ή CABG βάσει ευρημάτων στεφανιογραφίας : ακατάλληλη ανατομία για PCI ή ατελώς αποφραγμένη υπεύθνη αρτηρία ).<sup>23</sup>



Εικόνα 3. Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες : Αντιθρομβωτική αγωγή σε NSTEMI-ACS προς PCI, χωρίς ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής.<sup>22</sup>

Η περιεπεμβατική αντιθρομβωτική αγωγή στα STEMI-ACS περιλαμβάνει ασπιρίνη σε δόση φόρτισης και έπειτα συντήρησης (υπάρχει και σε ενδοφλέβια μορφή) και έναν αναστολέα P2Y<sub>12</sub> πρασουγρέλη ή τικαγκρελόρη σε δόση φόρτισης και έπειτα συντήρησης και εν ελλείψει αυτών ή αντενδείξεων (αντενδείκνυνται σε ιστορικό εγκεφαλικής αιμορραγίας, λήψης αντιπηκτικών από το στόμα , και σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια) κλοπιδογρέλη. Υπάρχει ακόμη η επιλογή της καγκρελόρης που είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας P2Y<sub>12</sub>, μπορεί να



χορηγηθεί σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει άλλον αναστολέα P2Y<sub>12</sub> και ο ασθενής δεν είναι σε θέση να λάβει αγωγή από το στόμα. Οι αναστολείς γλυκοπρωτεϊνής Gp IIb/IIIa μπορεί να χορηγηθούν σε περιπτώσεις μη επαναιμάτωσης κατά την PCI. Αντιπηκτική αγωγή και εδώ η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (δόση εφόδου 70-100 U/kg ενδοφλέβια σε μη χρήση GP IIb/IIIa και 50- 70 U/kg σε συγχορήγηση με GP IIb/IIIa), ενοξαπαρίνη (0,5 mg/kg με ή χωρίς GP IIb/IIIa), μπιβαλιρουδίνη (δόση εφόδου 0,75 mg/kg ενδοφλεβίως - δόση συντήρησης 1,75 mg kg/h έως 4 ώρες μετά την PCI). Η μακροπρόθεσμη αγωγή περιλαμβάνει ασπιρίνη σε χαμηλή δόση δια βίου , κλοπιδογρέλη 75mg ή πρασουγρέλη ή τικαγκρελόρη για 12 μήνες μετά τη PCI με περιθώριο επέκτασης ή μείωσης (διακοπή του P2Y<sub>12</sub> αναστολέα στους 6 μήνες ή παράταση πέραν του έτους) σε περιπτώσεις υψηλού αιμορραγικού ή θρομβωτικού κινδύνου , σε επιλεγμένους ασθενείς με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο επιπρόσθετα της ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης μπορεί να δοθεί μικρή δόση ριβαροξαμπάνης 2,5 mg. Σε περίπτωση που διενεργήθηκε θρομβόλυση χωρίς PCI υπάρχει το σενάριο πρώιμης διακοπής της κλοπιδογρέλης.<sup>23</sup>

### **Αντιπηκτική αγωγή κατά την PCI**

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες επαναιμάτωσης του 2021 της ΑΗΑ για ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI στην αντιπηκτική αγωγή κατά την επέμβαση περιλαμβάνονται η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη , η ενοξαπαρίνη και η μπιβαλιρουδίνη ενώ το Fondaparinux δε συνιστάται πλέον καθώς έχει συσχετιστεί με υψηλά ποσοστά θρόμβωσης οδηγού καθετήρα. Σε ιστορικό θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη (HIT) στις οδηγίες αυτές συνιστάται η αργκατρομπάνη και η μπιβαλιρουδίνη. Αναφέρεται ακόμη ότι σε διάφορες τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκρισης UFH και μπιβαλιρουδίνης η τελευταία συσχετίστηκε με λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές , ωστόσο παράλληλα στους αντίστοιχους ασθενείς είχε γίνει περιορισμένη χρήση Gp IIb/IIIa αναστολέων , ισχυροί P2Y<sub>12</sub> αναστολείς και κερκιδική προσπέλαση . Στις ίδιες οδηγίες γίνεται λόγος για μη κατωτερότητα της ενοξαπαρίνης σε σχέση με την UFH (μελέτη SYNERGY, ATOLL, AToZ) όσον αφορά τις αιμορραγίες και μείωση του κινδύνου θανάτου από κάθε αιτιολογία. Να σημειωθεί ότι αντενδείκνυται η χορήγηση ηπαρίνης αν τις τελευταίες δώδεκα ώρες έχει χορηγηθεί ενοξαπαρίνη καθώς αυξάνονται οι αιμορραγικές επιπλοκές.<sup>24</sup>

**TABLE 10** Anticoagulant Dosing During PCI\***Dosing of Parenteral Anticoagulants During PCI**

Drug	Patient Has Received Previous Anticoagulant Therapy	Patient Has Not Received Previous Anticoagulant Therapy
UFH	<ul style="list-style-type: none"> <li>Additional UFH as needed (e.g., 2000-5000 U) to achieve an ACT of 250-300 s*</li> </ul>	70-100 U/kg initial bolus to achieve target ACT of 250-300 s*
Enoxaparin	<ul style="list-style-type: none"> <li>For previous treatment with enoxaparin, if the last SC dose was administered 8-12 h earlier or if only 1 SC dose of enoxaparin has been administered, an IV dose of 0.3 mg/kg of enoxaparin should be given (43-45)</li> <li>If the last SC dose was administered within the previous 8 h, no additional enoxaparin should be given</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.5-0.75 mg/kg IV bolus</li> </ul>
Bivalirudin	<ul style="list-style-type: none"> <li>For patients who have received UFH, repeat ACT</li> <li>If ACT is not in therapeutic range, then give 0.75 mg/kg IV bolus, then 1.75 mg/kg/h IV infusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.75 mg/kg bolus, 1.75 mg/kg/h IV infusion</li> </ul>
Argatroban	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 µg/kg IV bolus, then 15 µg/kg/min IV infusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>350 µg/kg, then 15 µg/kg/min IV infusion</li> </ul>

\*Target ACTs for UFH dosing shown for HemoTec (GmbH, Switzerland) or I-Stat (Abbott) device. For Hemochron ACT (Werfen) devices, ACT goals are 50 s higher. In the case of CTO or ACS, consider higher target ACT. If IV glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor is planned, target ACT 200-250 s (26,27,31,40-42).

ACS indicates acute coronary syndrome; ACT, activated clotting time; CTO, chronic total occlusion; PCI, percutaneous coronary intervention; and UFH, unfractionated heparin.

**Εικόνα 4.** 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice

### Κολπική μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί μία υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με απουσία ευδιάκριτων επαγμάτων P στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, άρρυθμα διαστήματα RR διαγνωστικό ένα επεισόδιο διάρκειας τουλάχιστον 30 δευτερολέπτων και διακρίνεται σε πρωτοδιαγνωσθείσα, παροξυσμική (διάρκειας από 48 ώρες έως 7 ημέρες ανεξαρτήτως τρόπου τερματισμού), εμμένουσα (διάρκεια πέραν των 7 ημερών), μακροχρόνια (διαρκεί περισσότερο από 1 χρόνο τη στιγμή που αποφασίζεται έλεγχος ρυθμού) και μόνιμη ή χρόνια (έχει γίνει αποδεκτό ότι δε θα επιχειρηθεί έλεγχος ρυθμού).<sup>25</sup> Ένας άλλος διαχωρισμός είναι εκείνος της βαλβιδικής και μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής όπου στα πλαίσια βαλβιδικής εντάσσεται η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής με μηχανική βαλβίδα, μετρίου έως σοβαρού βαθμού στένωση μιτροειδούς (ρευματικής ή μη αιτιολογίας).<sup>26</sup>

Είναι η συχνότερα απαντώμενη αρρυθμία στη κλινική πράξη και συνδέεται με υψηλό φορτίο νοσηρότητας, θνησιμότητας, υποβάθμισης της ποιότητας ζωής όχι τόσο άμεσης απειλής της ζωής αλλά λόγω θρομβοεμβολικών συμβάντων , μάλιστα οι ασθενείς που δε λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή έχουν 3 με 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που τείνουν να είναι και σοβαρότερα/συχνότερα σε σχέση με αγγειακά εγκεφαλικά μη σχετιζόμενα με κολπική μαρμαρυγή.<sup>26</sup>

Ο σχηματισμός θρόμβου στη κολπική μαρμαρυγή ακολουθεί τη τριάδα του Virchow (στάση, ενδοθηλιακή βλάβη, ενεργοποίηση πήξης).<sup>111</sup>

Η αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής στοχεύει από τη μία στον έλεγχο των συμπτωμάτων (έλεγχος ρυθμού - συχνότητας) και από την άλλη στη πρόληψη των επιπλοκών της μέσω αντιπηκτικής αγωγής, παράλληλα συνεπικουρεί και στα δύο η ρύθμιση των σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου. Για τη πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών είναι ενδεδειγμένη πλέον η αγωγή με αντιπηκτικά από του στόματος έναντι ασπιρίνης ή καμίας αγωγής.<sup>27</sup> Στη περίπτωση της βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή η ενδεικνύομενη αντιπηκτική αγωγή από του στόματος είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.<sup>28</sup>

Σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή η από του στόματος αγωγή πέραν των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ που η χρήση τους περιορίζεται από το στενό θεραπευτικό παράθυρο , την ανάγκη για συχνό έλεγχο του INR (International normalized ratio) και τη συχνή αναπροσαρμογή δόσεων που επισύρει και την ανάγκη επί το πλείστον ο ασθενής να βρίσκεται εντός θεραπευτικού στόχου (time in therapeutic range TTR >70%), υπάρχει και η επιλογή των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ή απευθείας δρώντα στον παράγοντα Χα, ΙΙ τα οποία και αναπτύχθηκαν με σκοπό να υπερκερασθούν τα μειονεκτήματα των VKAs. Από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF – TIMI) φάνηκε μάλιστα ότι τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά είναι μη κατώτερα των VKAs όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στη μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών και των συστηματικών εμβολών ενώ από μετααναλύσεις φάνηκε μείωση κατά 10% στη θνητότητα από όλα τα αίτια, 14% μείωση κινδύνου για μείζονα αιμορραγία, 52% μείωση κινδύνου ενδοκράνιας αιμορραγίας και 25% αύξηση των αιμορραγιών γαστρεντερικού σε σχέση με τα VKAs.<sup>29-33</sup>

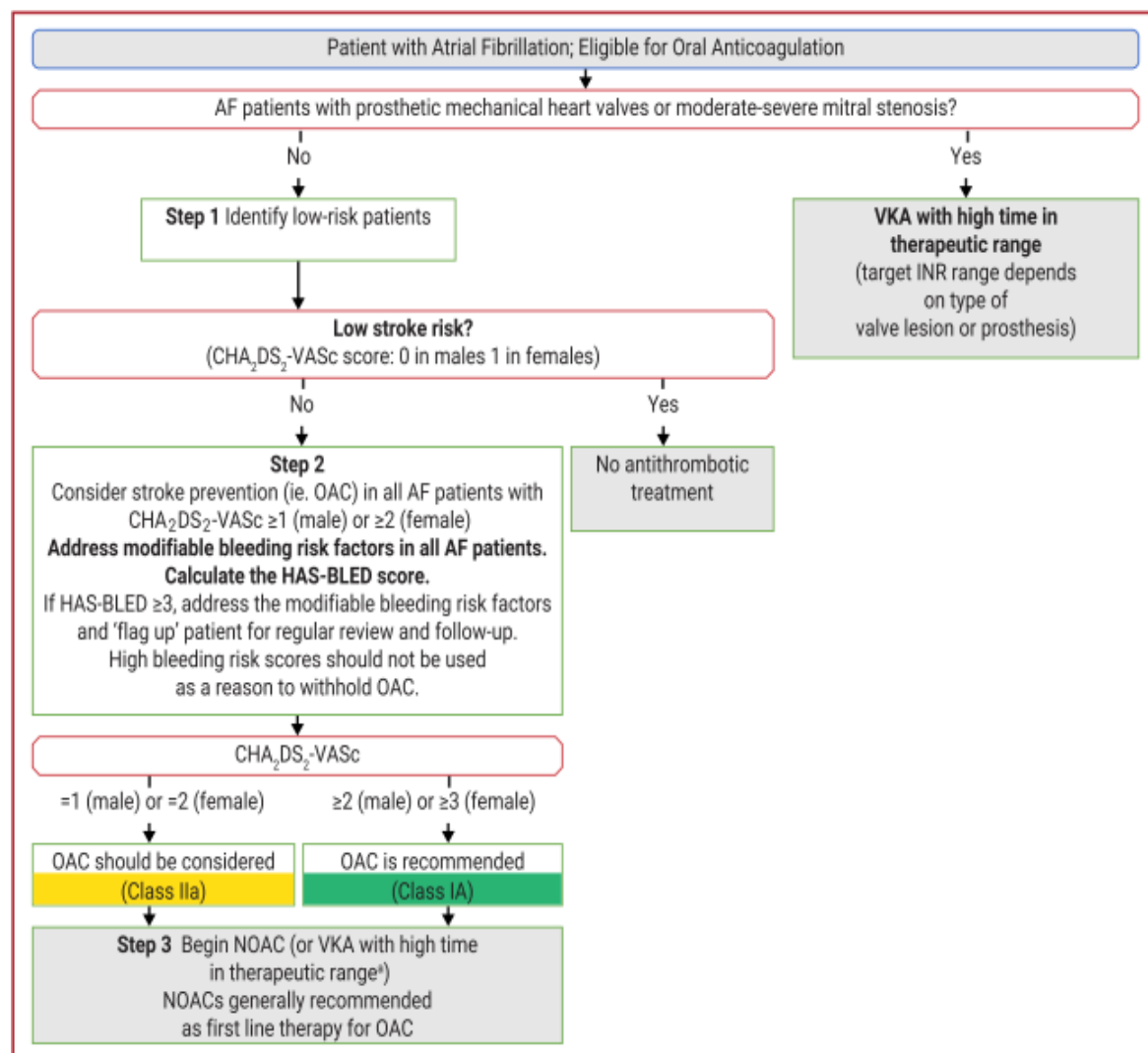
Για τη πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών γίνεται αρχικά διαστρωμάτωση κινδύνου παλαιότερα με βάση το CHADS score και από το 2010 και έκτοτε με το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score. Οι χαμηλού κινδύνου ασθενείς ( άνδρες με score 0 ή γυναίκες με score 1) δε χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής καθώς η συχνότητα αγγειακών εγκεφαλικών και θνητότητα είναι μικρότερη του 1% ωστόσο πρέπει να γίνεται τακτική επανεκτίμηση του κινδύνου και αναπροσαρμογή σε περίπτωση προσθήκης παράγοντα κινδύνου. Σε όσους φέρουν περισσότερο από έναν παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό μη σχετιζόμενο με το φύλο συστήνεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής από το στόμα (OAC) και μάλιστα η σύσταση είναι ισχυρότερη όσο μεγαλύτερο είναι το score.<sup>34</sup>

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

Εικόνα 5. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score<sup>34</sup>

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2020 αντιπηκτική αγωγή συνιστάται σε άνδρες με score 1 και σε γυναίκες με score 2 ενώ σε ασθενείς άνδρες με score μεγαλύτερο ή ίσο του 2 και γυναίκες με score μεγαλύτερο ή ίσο του 3 επιβάλλεται να λάβουν αντιπηκτική αγωγή.<sup>35</sup> Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας συνιστούν αντιπηκτική αγωγή από score 2 ή μεγαλύτερο για

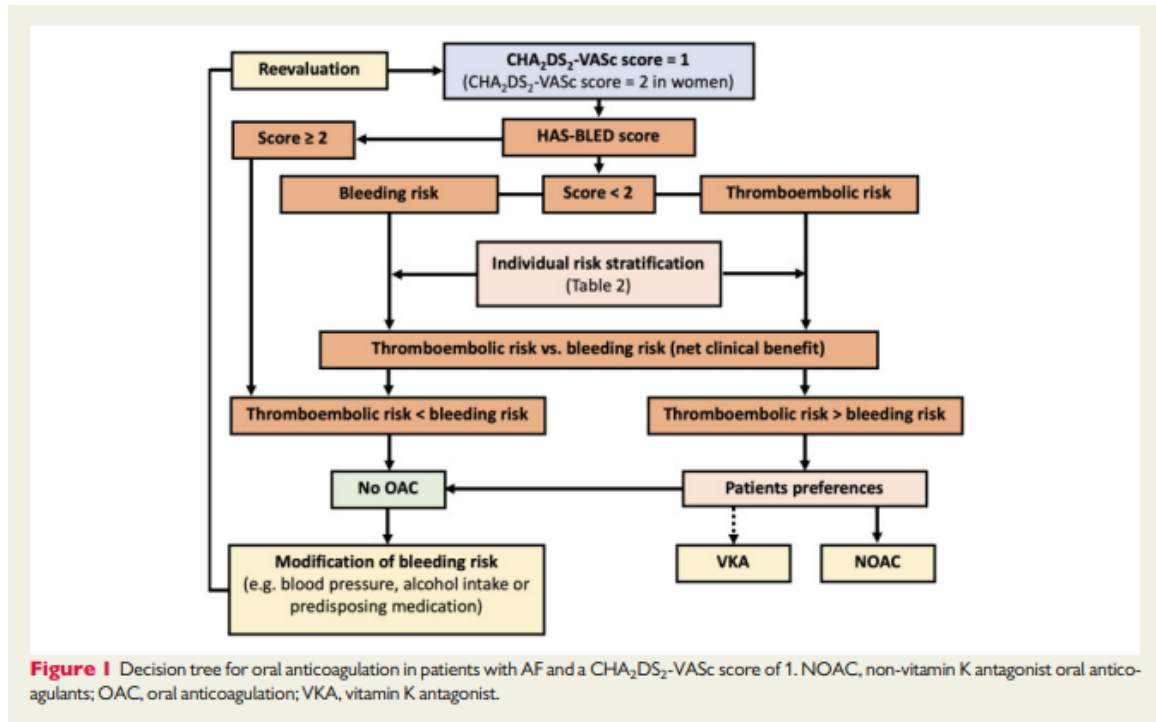
άνδρες και 3 ή μεγαλύτερο για γυναίκες και να λαμβάνεται υπόψιν η δυνατότητα αντιπηκτικής αγωγής σε score 1 για άνδρες και 2 για γυναίκες.<sup>36</sup>



Εικόνα 6. Αλγόριθμος επιλογής ασθενών για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή.<sup>36</sup>

Η γκριζα ζώνη του CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score ίσο με 1 για άνδρες ή 2 για γυναίκες επιχειρήθηκε να αποσαφηνιστεί από την Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία το 2019 με οδηγίες που υπογραμμίζουν την ανάγκη για εξατομίκευση, συνυπολογισμό αιμορραγικού – θρομβωτικού κινδύνου αλλά και άλλων σημαντικών παραμέτρων (σακχαρώδης διαβήτης, μέγεθος αριστερού κόλπου, φορτίο κοιλιακής μαρμαρυγής, βιοδείκτες – τροπονίνη / Nt pro BNP) που θα βοηθήσουν στη λήψη απόφασης. Στις οδηγίες αναφέρεται ότι σε αυτούς του ασθενείς δεν έχει θέση η ασπιρίνη, εάν

αποφασιστεί η χορήγηση αντιπηκτικών προτιμώνται τα NOACS έναντι VKAs, σε περίπτωση score 1 (2 για γυναίκες) και στεφανιαίας νόσου τότε μπορούν χορηγηθούν μόνο αντιαιμοπεταλιακά (DAPT για 12 μήνες) με τακτικό επανέλεγχο του θρομβωτικού κινδύνου.<sup>37</sup> Τα παραπάνω συνοψίζονται στο σχήμα :



Εικόνα 7. Δένδρο αποφάσεων αντιπηκτικής αγωγής με CHA2DS2VASc score 1 .<sup>37</sup>

Σημαντική είναι παράλληλα και η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου μέσω του HAS-BLED score . Ένα υψηλό score δεν ερμηνεύεται ως αντένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής αλλά υπογραμμίζει τους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία που μπορούν να τροποποιηθούν . Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μία δυναμική κατάσταση γι' αυτό η επανεκτίμηση του πρέπει να είναι τακτική ώστε να ακολουθήσουν οι ανάλογες αναπροσαρμογές καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση των αιμορραγικών συμβάντων κατά τους 3 πρώτους μήνες από την καταγραφή μεγαλύτερου score.<sup>35</sup>

**Table 10** Clinical risk factors in the HAS-BLED score<sup>395</sup>

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

© ESC 2020

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; SBP = systolic blood pressure; INR = international normalized ratio; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.

<sup>a</sup>Haemorrhagic stroke would also score 1 point under the 'B' criterion.

<sup>b</sup>Only relevant if patient receiving a VKA.

<sup>c</sup>Alcohol excess or abuse refers to a high intake (e.g. >14 units per week), where the clinician assesses there would be an impact on health or bleeding risk.

### Εικόνα 8. HASBLED score<sup>35</sup>

## ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΛΑΙΣΙΟΥ

### Συνοπάρχουσα στεφανιαία νόσος με κολπική μαρμαρυγή

Εκτιμάται ότι από τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή 20 - 30 % πάσχουν συγχρόνως και από στεφανιαία νόσο ενώ μάλιστα 5 – 15 % αυτών θα υποβληθούν σε PCI.<sup>38</sup> Έχει φανεί ότι 1 στους 10 ασθενείς που εμφανίζονται με έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής και επιπροσθέτως 6 – 21 % ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου θα εμφανίσει κολπική μαρμαρυγή.<sup>39</sup> Από τη μία πλευρά η στεφανιαία νόσος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης των επιπλοκών της κολπικής μαρμαρυγής ( όπως προκύπτει και από τα score διαστρωμάτωσης κινδύνου ) και από την άλλη η κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αυξάνει τον κίνδυνο για ενδονοσοκομειακή και μακροπρόθεσμη θνητότητα είτε πρόκειται για νεοεμφανισθείσα είτε για χρόνια, με το κίνδυνο θανάτου να αυξάνεται έως και 40% σε σχέση με ασθενείς

που έχουν φλεβοκομβικό ρυθμό.<sup>40</sup> Από μεταanalύσεις προέκυψε τελικά ότι σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και νεοεμφανισθείσα κολπική μαρμαρυγή ο κίνδυνος θανάτου αυξήθηκε έως και 87%.<sup>41</sup> Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης GRACE ασθενείς με ACS και νεοεμφανισθείσα κολπική μαρμαρυγή ο κίνδυνος για καρδιογενές σοκ, πνευμονικό οίδημα, επαναπόφραξη – επαναγγείωση, ανακοπή, μείζονα αιμορραγία – ενδοκράνια αιμορραγία και εγκεφαλικό ήταν 2,5 έως 4 φορές μεγαλύτερος και αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα για ενδονοσοκομειακές επιπλοκές.<sup>42</sup> Χρονικά η κολπική μαρμαρυγή εμφανίστηκε σύμφωνα με τη μελέτη των Jabre et. al. τις 2 πρώτες ημέρες στο 30% των ασθενών, μεταξύ 3<sup>ης</sup> και 30<sup>ης</sup> στο 16% και μετά τη 30<sup>η</sup> στο 54% των ασθενών.<sup>43</sup> Φαίνεται ότι υπάρχουν δύο κρίσιμες περιόδους: η οξεία κοντά στο στεφανιαίο σύνδρομο και μία πιο καθυστερημένη που συσχετίζεται με την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για κολπική μαρμαρυγή, επιπλέον προκύπτει ότι ο κίνδυνος θανάτου βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα είναι μεγαλύτερος στην ομάδα ασθενών που εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή μετά το πρώτο εικοσιτετράωρο και είναι ακόμη μεγαλύτερος σε εκείνους που μετά το εξιτήριο θα εμφανίσουν υποτροπές παροξυσμικών επεισοδίων.<sup>44</sup> Ο αυξημένος κίνδυνος θνητότητας παρέμεινε ακόμη και μετά τη προσαρμογή παραγόντων κινδύνου όπως ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, κατάσταση επαναγγείωσης, προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου.<sup>45</sup> Παρατηρήθηκε ακόμη στη νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή αυξημένος κίνδυνος επανανοσηλείας τις πρώτες 30 ημέρες μετά το εξιτήριο και αυξημένος κίνδυνος θανάτου 30 ημέρες μετά το εξιτήριο, ενώ ο κίνδυνος θανάτου και εγκεφαλικού επεισοδίου κατά τη νοσηλεία ήταν διπλάσιος έως και τριπλάσιος σε σχέση με ασθενείς που δεν ανέπτυξαν κολπική μαρμαρυγή.<sup>46</sup>

### **Προσέγγιση αντιθρομβωτικής θεραπείας**

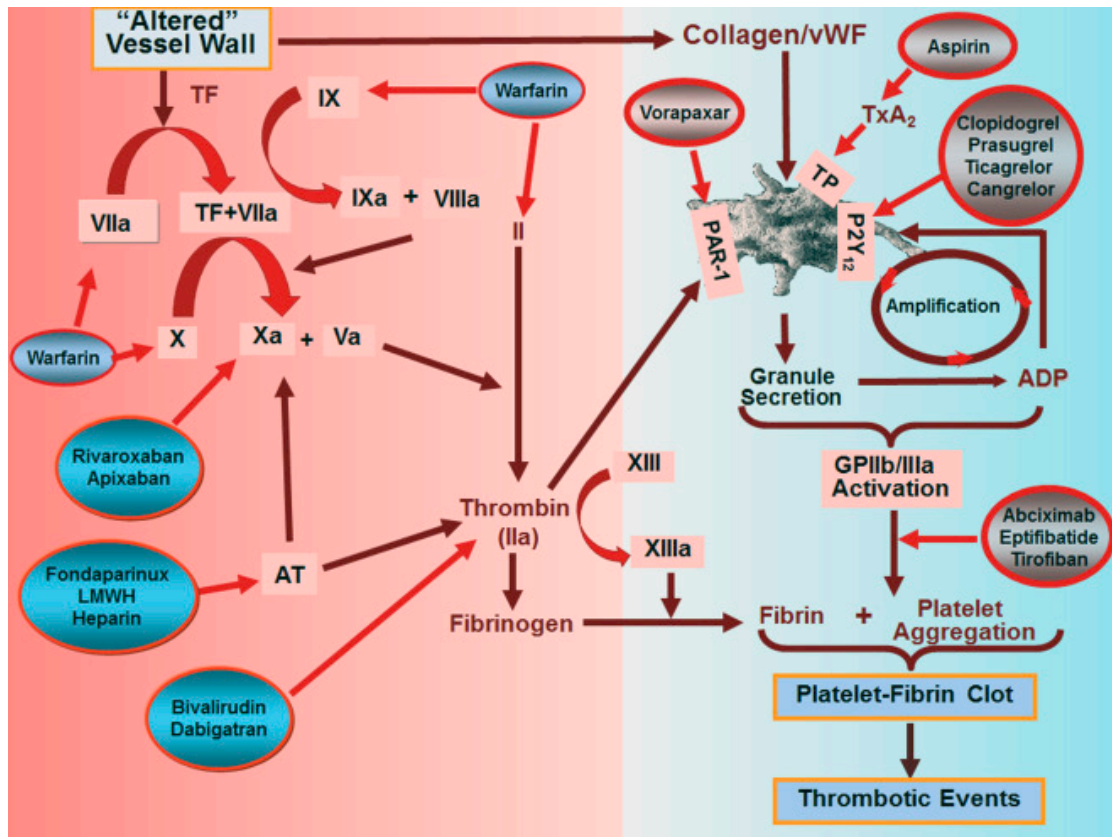
Όπως αναφέρθηκε παραπάνω τα αντιαιμοπεταλιακά είναι η αντιθρομβωτική αγωγή εκλογής στη στεφανιαία νόσο ενώ τα από του στόματος αντιπηκτικά για την κολπική μαρμαρυγή, με τα πρώτα να είναι κατώτερα στη πρόληψη των επιπλοκών της κολπικής μαρμαρυγής.<sup>47</sup> Σε κάποιες μάλιστα εκφάνσεις της στεφανιαίας νόσου όπως μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή διενέργεια PCI απαιτείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) για χρονικό διάστημα που ποικίλει. Ωστόσο σε ασθενείς με σύγχρονη στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή η κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή



αποτελεί πρόκληση καθώς η ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού και αντιπηκτικού αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας.<sup>48</sup> Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI ή εμφανίζουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο θα πρέπει θεωρητικά να λάβουν τριπλή αγωγή (TAT) που περιλαμβάνει ασπιρίνη, P2Y<sub>12</sub> αναστολέα και αντιπηκτικό από του στόματος γεγονός που αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο και καθιστά αναγκαία την αναζήτηση στρατηγικής που θα εξισορροπεί το όφελος στη μείωση των ισχαιμικών και εμβολικών επιπλοκών έναντι του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου. Από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες η προτεινόμενη προσέγγιση περιλαμβάνει μία βραχεία περίοδο (τουλάχιστον μίας εβδομάδας) χορήγησης τριπλής αγωγής (TAT) που ακολουθείται από ένα διάστημα (έξι έως δώδεκα μήνες) διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (DAT) με OAC και μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (SAPT) και κατόπιν μονή αγωγή με OAC.<sup>49</sup> Όσον αφορά ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή που πλέον έχει παρέλθει περισσότερο από ένα έτος από το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συνιστάται η αγωγή μονοθεραπείας με αντιπηκτικό καθώς η συγχορήγηση και αντιαιμοπεταλιακού αυξάνει το κίνδυνο για αιμορραγία χωρίς να προσθέτει όφελος.<sup>50</sup>

Είναι φανερό ότι η αναζήτηση της βέλτιστης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή είναι μία σύνθετη διαδικασία κατά την οποία λαμβάνονται υπόψιν πολλοί παράγοντες. Πλέον ένας ικανός αριθμός μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών έχει επιχειρήσει να δώσει κατευθύνσεις στην εύρεση της καταλληλότερης αγωγής γι' αυτούς τους ασθενείς με τα αποτελέσματά τους να ενσωματώνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες ομάδων εργασίας με αναγνωρισμένο κύρος. Παρά την όλη προσπάθεια, στη καθημερινή κλινική πράξη η βέλτιστη θεραπεία εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό που καλείται να υπολογίσει τους κινδύνους και τα οφέλη και να προσαρμόσει το είδος και τη διάρκεια της θεραπείας εξατομικευμένα στους ασθενείς.

Στη παρακάτω εικόνα φαίνονται οι πολλαπλές θέσεις δράσεις των αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών κατά το σχηματισμό θρόμβου τόσο στη στεφανιαία νόσο όσο και τη κολπική μαρμαρυγή.<sup>112</sup>



Θέσεις δράσης αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών.<sup>112</sup>

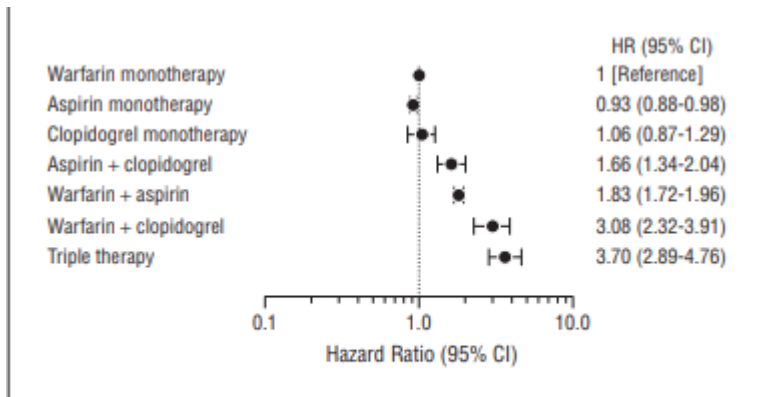
## **ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΡΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε PCI λόγω ACS (ή και στα πλαίσια σταθερής στεφανιαίας νόσου) ή εμφανίζουν κοιλιακή μαρμαρυγή περιεπεμβατικά ή εμφανίζουν κοιλιακή μαρμαρυγή στα πλαίσια ACS υπό συντηρητική αντιμετώπιση, η αντιθρομβωτική αγωγή για κάποιο διάστημα είναι τριπλή με αντιπηκτικό και διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT). Αναμενόμενο είναι αυτή η στρατηγική να αυξάνει σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο. Πλέον υπάρχουν στη βιβλιογραφία μεγάλες μελέτες που εξετάζουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της TAT, τα αποτελέσματα των οποίων έχουν ενσωματωθεί στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

### **Καταγραφή Δανίας (Danish registry)**

Αποτελεί τη πρώτη μελέτη που στόχο είχε να εξετάσει την ασφάλεια της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και τις εξής συννοσηρότητες: ισχαιμική καρδιοπάθεια, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθεια, υπέρταση, ισχαιμικό εγκεφαλικό, συστηματική εμβολή, νεφρική ανεπάρκεια, κακοήθεια. 118606 Δανοί ασθενείς άνω των 30 ετών παρακολούθηθηκαν από τον Ιανουάριο του 1996 έως τον Δεκέμβριο του 2006 αφού χωρίστηκαν σε επτά ομάδες όλων των πιθανών συνδυασμών αντιθρομβωτικής αγωγής: μονοθεραπεία με βαρφαρίνη, μονοθεραπεία με ασπιρίνη, μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη, διπλή αγωγή με βαρφαρίνη και ασπιρίνη, διπλή αγωγή με βαρφαρίνη και κλοπιδογρέλη, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και τέλος τριπλή αγωγή με βαρφαρίνη, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν αιμορραγία που οδηγούσε σε νοσοκομείο και διακρινόταν σε τέσσερα είδη: ενδοκράνια, γαστρεντερικού συστήματος, ουροποιητικού και αεροφόρων οδών. Δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ισχαιμικό εγκεφαλικό ενώ εκτιμήθηκε και η επίδραση της όποιας μη θανατηφόρου αιμορραγίας στο κίνδυνο θανάτου από κάθε αίτιο.<sup>51</sup>

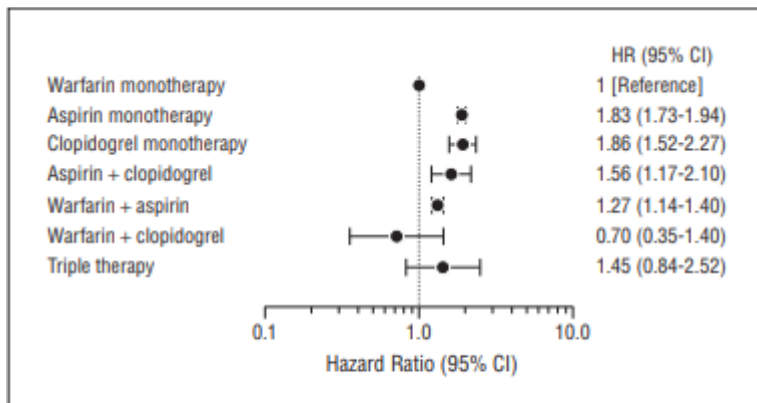
Αιμορραγία συνέβη στο 11,4% των ασθενών (10,3% μη θανατηφόρος), η τριπλή αγωγή τριπλασίασε το κίνδυνο (HR 3.7%, 95% CI, 2.89-4.76)<sup>51</sup>



**Figure 3.** Hazard ratios (HRs) for the risk of nonfatal (n=12 191) and fatal (n=1381) bleeding associated with the use of warfarin, aspirin, clopidogrel, and combinations of these drugs. CI indicates confidence interval.

**Εικόνα 9.** Κίνδυνος αιμορραγίας<sup>51</sup>

Ακόμη φάνηκε κατωτερότητα ασπιρίνης ή κλοπιδογρέλης σε σχέση με τη βαρφαρίνη στη πρόληψη ισχαιμικών εγκεφαλικών και ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συσχετίστηκε με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο αλλά και κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό. Ο συνδυασμός βαρφαρίνης με κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη και η τριπλή αύξησαν τις αιμορραγίες και παράλληλα δε φάνηκε όφελος στη πρόληψη ισχαιμικών εγκεφαλικών <sup>51</sup> :



**Figure 4.** Hazard ratios (HRs) for the risk of nonfatal (n=9785) and fatal (n=3537) ischemic stroke associated with the use of warfarin, aspirin, clopidogrel, and combinations of these drugs. CI indicates confidence interval.

**Εικόνα 10.** Κίνδυνος ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων<sup>51</sup>

Γίνεται αντιληπτό ότι η Δανική καταγραφή δεν αφορούσε οριοθετημένα πληθυσμό μόνο με στεφανιαία νόσο και κοιλιακή μαρμαρυγή αλλά ασθενείς με αυτά τα

χαρακτηριστικά αφορούσαν μία υποομάδα της , τα αποτελέσματα βέβαια και για την υποομάδα αυτή συμφωνούσαν με το γενικότερο πόρισμα ότι η τριπλή αγωγή και λιγότερο με διπλή ( βαρφαρίνη και αντιαιμοπεταλιακό) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών χωρίς ανωτερότητα στη πρόληψη εγκεφαλικών και χρήζει ιδιαίτερης προσοχής η επιλογή ασθενών αλλά και του χρονικού διαστήματος που θα χορηγηθεί.<sup>51</sup>

### **Αντιθρομβωτική αγωγή με κολπική μαρμαρυγή υπό VKA και πρόσφατη PCI**

Η προσπάθεια προσέγγισης της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και μάλιστα που υπεβλήθησαν σε PCI και έπασχαν από κολπική μαρμαρυγή έγινε συστηματική με τις δύο επόμενες μελέτες WOEST και ISAR TRIPLE. Στις δύο αυτές μελέτες οι ασθενείς είχαν μόλις υποβληθεί σε PCI οπότε θα λάμβαναν για κάποιο διάστημα DAPT (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) και λόγω συνυπάρχουσας κολπικής μαρμαρυγής θα χορηγείτο OAC – ανταγωνιστής βιταμίνης Κ. Στη μελέτη WOEST αφαιρέθηκε στο ένα σκέλος η ασπιρίνη ενώ στη μελέτη ISAR TRIPLE αφαιρέθηκε η κλοπιδογρέλη σε κάποιους ασθενείς την έκτη εβδομάδα και σε κάποιους τον έκτο μήνα.

### **WOEST**

Η μελέτη WOEST (What is the optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary stenting ) αποτελεί μία ανοιχτή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη που διενεργήθηκε στο Βέλγιο και την Ολλανδία από το Νοέμβριο του 2008 έως τον Νοέμβριο του 2011 και αφορούσε ενήλικους ασθενείς που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή και υπεβλήθησαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ( PCI) .Στόχος ήταν η εξέταση της υπόθεσης κατά πόσον η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (αντιπηκτικό από του στόματος και κλοπιδογρέλη ) ήταν ασφαλέστερη της τριπλής ( αντιπηκτικό από του στόματος , κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη ) όσον αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο χωρίς παράλληλα αύξηση των θρομβωτικών επεισοδίων. Οι συμμετέχοντες λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή βάσει ενδείξεων ( 69% λόγω κολπικής μαρμαρυγής) τουλάχιστον για ένα έτος μετά τη μελέτη και έφεραν

σοβαρή στεφανιαία βλάβη ( τουλάχιστον 75% στένωση ή FFR>0,8) και ήταν υποψήφιοι για PCI. Το αρχικό σύνολο των 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκε 1:1 σε δύο ομάδες (284 στην ομάδα της διπλής αγωγής και 289 στην ομάδα της τριπλής που κατόπιν αποκλεισμών διαμορφώθηκε σε 279 και 284 αντιστοίχως ). Το πρώτο σκέλος της μελέτης περιλάμβανε κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως και αντιπηκτική αγωγή ενώ το δεύτερο κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως και ασπιρίνη 80 – 100 mg ημερησίως ( δόση φόρτισης 320 mg σε αυτούς που δεν είχαν λάβει ασπιρίνη πριν την μελέτη). Να σημειωθεί ότι ως αντιπηκτικό χρησιμοποιήθηκαν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K τόσο κατά τη διάρκεια της PCI όπου ήταν δυνατό (στη φάση αυτή μπορούσαν να αντικατασταθούν από χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη ) όσο και στη συνέχεια της μελέτης. Σε ασθενείς που με σταθερή στεφανιαία νόσο έλαβαν stent γυμνού μετάλλου η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χορηγήθηκε από 1 μήνα έως 1 χρόνο , ενώ για εκείνους με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή φαρμακοεκκλυσόν (drug eluting) stent η χορήγηση κλοπιδογρέλης διήρκεσε τουλάχιστον 1 χρόνο. Κόμβοι παρακολούθησης έγιναν στον 1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup>, 12<sup>ο</sup> μήνα οπότε και σταμάτησε το follow up (ή κατά το θάνατο αν προηγείτο ). Πρώτο καταληκτικό σημείο και αντικείμενο της μελέτης ήταν οποιοδήποτε αιμορραγικό επεισόδιο στη διάρκεια 1 χρόνου της μελέτης η βαρύτητα των οποίων ταξινομήθηκε βάσει κριτηρίων TIMI, GUSTO, BARC. Δευτερεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος , έμφραγμα μυοκαρδίου αγγειακό εγκεφαλικό , επαναγγείωση αγγείου και θρόμβωση stent.<sup>52</sup>

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ερευνητών στον 1 χρόνο παρατηρήθηκε οποιαδήποτε αιμορραγία σε ποσοστό 19,4% (54 ασθενείς) στην ομάδα της διπλής αγωγής και 44,4% (126 ασθενείς) στην ομάδα της τριπλής αγωγής [HR=0,36, 95% CI : 0,26-0,50 p<0,0001]. Αναλυτικότερα στην ομάδα της διπλής αγωγής σημειώθηκαν στο 2,2%(6 ασθενείς) πολλαπλά επεισόδια αιμορραγίας, στο 3,95% (11 ασθενείς) 1 τουλάχιστον μετάγγιση αίματος , ενώ το ποσοστό στην ομάδα της τριπλής αγωγής ήταν 12%( 34 ασθενείς) και 9,5% (27 ασθενείς) αντίστοιχα. Ακόμη βάσει των κριτηρίων TIMI, GUSTO, BARC υπερισχύει η διπλή αγωγή ωστόσο στη κλίμακα αυξημένης βαρύτητας των παραπάνω υπήρχαν μεν λιγότερα αιμορραγικά επεισόδια στην διπλή αγωγή χωρίς όμως σημαντική διαφορά . Όσον αφορά της ενδοκράνιες αιμορραγίες ήταν σε ποσοστό 1,1% ( 3 ασθενείς) και για τις 2 ομάδες . Το σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο καταγράφηκε στο 11% (31 ασθενείς ) της διπλής αγωγής και στο 17,6% (50 ασθενείς) στην τριπλή αγωγή (HR=0,56, 95% CI : 0,35-

0,91,  $p=0,025$  ,  $p 0,025$ ) ενώ σημειώθηκαν 7 θάνατοι (2,5%) στη διπλή αγωγή και 18 (6,3%) στη τριπλή (HR=0,39, 95% CI: 0,16-0,93,  $p=0,027$ ) υποδεικνύοντας έτσι χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου στη πρώτη κατηγορία χωρίς όμως ουσιαστική διαφορά στα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία . Σε επιμέρους θέματα φάνηκε χαμηλότερη επίπτωση γαστρεντερικών αιμορραγιών στο σκέλος της διπλής αγωγής κάτι που πιθανώς οφείλεται στην ελκωτική δράση της ασπιρίνης αυτής καθ' αυτής .<sup>52</sup>

Συμπερασματικά η μελέτη WOEST κατέδειξε ότι η κλοπιδογρέλη ως μονή θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και χρήζουν PCI , σχετίζεται με λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές στον 1 χρόνο συγκριτικά με τη χορήγηση κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης. Ακόμη αν και η διαφορά στις σοβαρές αιμορραγίες σύμφωνα με το TIMI score δεν ήταν σημαντική δε πρέπει να υποτιμάται ο ρόλος των μη μείζονων αιμορραγιών καθώς συνεπάγονται απορρύθμιση της αντιθρομβωτικής αγωγής και περαιτέρω θρομβωτικές επιπλοκές. Να σημειωθεί εδώ ότι χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων ήταν προαιρετική και δε γινόταν ακόμη ευρεία χρήση των HASBLED και CHA2DS2VASC2 score. Τέλος η μελέτη δεν ανέδειξε διαφορά στα θρομβωτικά και θρομβοεμβολικά γεγονότα μεταξύ ασθενών που έλαβαν ή δεν έλαβαν ασπιρίνη.<sup>52</sup>

## **ISAR – TRIPLE**

Η μελέτη ISAR TRIPLE στόχο είχε να εκτιμήσει αν σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε τοποθέτηση Drug eluted stent και λαμβάνουν ασπιρίνη και από του στόματος αντιπηκτικό υπερέχει η μείωση της διάρκειας χορήγησης κλοπιδογρέλης από 6 μήνες σε 6 εβδομάδες. Συνολικά 614 ασθενείς (515 εκ των οποίων υπό VKA λόγω κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικού περυγισμού ) τυχαιοποιήθηκαν 1:1 μετά τη τοποθέτηση DES σε δύο ομάδες των 307. Η πρώτη έλαβε κλοπιδογρέλη 75 mg καθημερινά για 6 εβδομάδες και η δεύτερη για 6 μήνες ενώ σε όλους χορηγήθηκε ασπιρίνη (75 έως 200 mg ) και ανταγωνιστής της βιταμίνης K. Σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν : θάνατος , έμφραγμα μυοκαρδίου , βέβαιη θρόμβωση stent , αγγειακό εγκεφαλικό , ή μείζονα αιμορραγία κατά TIMI στους 9 μήνες συμπεριλαμβάνοντας έτσι σημεία τόσο αποτελεσματικότητας όσο και ασφάλειας. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο αφορούσε τις ισχαιμικές επιπλοκές ( καρδιακός θάνατος , έμφραγμα μυοκαρδίου , βέβαιη θρόμβωση stent , ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ) καθώς και

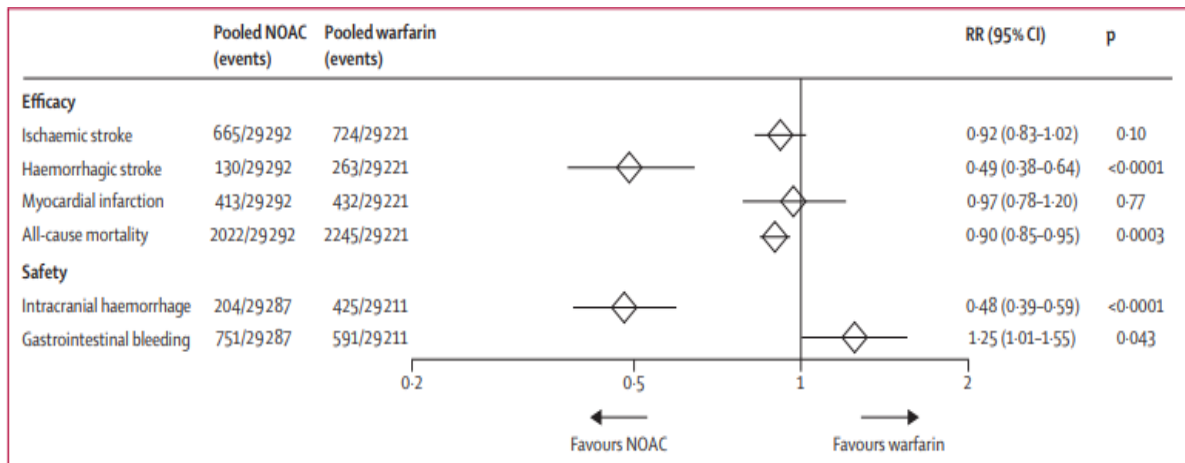
αιμορραγικές επιπλοκές . Από όσους έλαβαν κλοπιδογρέλη για 6 εβδομάδες 254 (82,7%) λάμβαναν OAC λόγω κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικού πτερυγισμού ενώ ο αντίστοιχος αριθμός στην άλλη ομάδα ήταν 261 (85%). Από το σύνολο των ασθενών τα 2/3 είχαν σταθερή στηθάγχη . Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρωτεύον καταληκτικό σημείο σημειώθηκε σε 30 ασθενείς (9,8%) της πρώτης ομάδας και σε 27 (8,8%) της δεύτερης (HR=1,14, 95% CI : 0,68-1,91, p=0,63). Στην ομάδα των 6 εβδομάδων καταγράφηκε δευτερεύον καταληκτικό σημείο για ισχαιμικά συμβάντα σε 12 ασθενείς (4%) και σε εκείνη των 6 μηνών σε 13 ασθενείς (4,3%)(HR:0,93, 95% CI: 0,43-2,05, p=0,87). Να σημειωθεί ακόμη ως προς την αποτελεσματικότητα ότι στην ομάδα των 6 εβδομάδων συνέβησαν 6 εμφράγματα μυοκαρδίου και κανένα σε εκείνη των 6 μηνών . Σχετικά με την ασφάλεια δεν υπήρξε διαφορά στη μείζονα αιμορραγία κατά TIMI (HR:1,35, 95%CI:0,64-2,84, p=0,44) ενώ σύμφωνα με τα κριτήρια BARC καταγράφηκαν αιμορραγίες σε 114 ασθενείς (37,6%) στην ομάδα των 6 εβδομάδων και 122 (40,2%) σε εκείνη των 6 μηνών(HR: 0.94, 95% CI : 0,73-1,21 p=0,63) ενώ δεν υπήρξε διαφορά στις ενδοκράνιες οι οποίες ήταν και λίγες. Κλείνοντας η μελέτη που ήταν η πρώτη που αφαίρεσε από τη σταθερή αγωγή την κλοπιδογρέλη και κράτησε την ασπιρίνη δε κατάφερε να αποδείξει ανωτερότητα του βραχέος σχήματος 6 εβδομάδων κλοπιδογρέλης έναντι έξι μηνών όσον αφορά το καθαρό κλινικό αποτέλεσμα ωστόσο ούτε το σύνθετο σημείο ισχαιμικών επιπλοκών ούτε των μείζονων αιμορραγικών διέφερε σημαντικά. Να σημειωθεί ότι ακόμη και τα καταγεγραμμένα επεισόδια εμφράγματος μυοκαρδίου που φαινομενικά ήταν περισσότερα στην ομάδα των 6 εβδομάδων σημειώθηκαν σε ουδέτερη φάση της μελέτης δηλαδή είτε κατά τη διάρκεια που και οι δύο ομάδες λάμβαναν τριπλή αγωγή ή μετά τους 6 μήνες.<sup>53</sup>

## **ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΡΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΤΑ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ**

Βάσει αρκετών και εκτεταμένων ερευνών (**RE-LY - δαβιγατράνη, ROCKET AF - ριβαροξαμπάνη, ARISTOTLE - απιξαμπάνη, ENGAGE AF-TIMI - εντοξαμπάνη**) έχει καθιερωθεί πλέον ότι σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά – άμεσα δρώντα στον παράγοντα Χα, II (δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη) να είναι ασφαλέστερα όσον αφορά τον

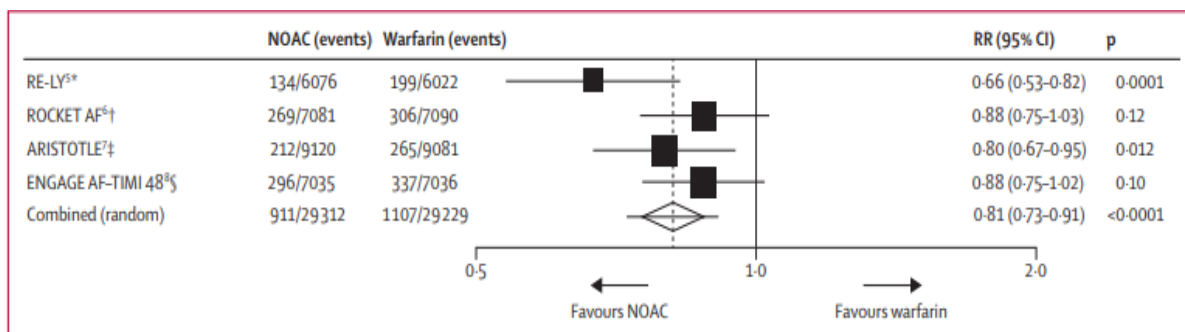


αιμορραγικό κίνδυνο ιδίως για τις ενδοκράνιες αιμορραγίες και παράλληλα ήταν μη κατώτερα στη πρόληψη αγγειακών εγκεφαλικών. Να σημειωθεί ότι διαθέτουν ένα προτιμητέο προφίλ ασφαλείας συγκριτικά με τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ παρά τις αυξημένες αιμορραγίες γαστρεντερικού που παρατηρήθηκαν, καθώς συσχετίστηκαν με μείωση του κινδύνου για θάνατο όλων των αιτιών (μείωση κινδύνου έως και 10% ιδίως για την απιξαμπάνη και τη χαμηλής δόσης εντοξαμπάνη).<sup>54</sup>



**Figure 2: Secondary efficacy and safety outcomes**

Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: ischaemic stroke  $I^2=32\%$ ,  $p=0.22$ ; haemorrhagic stroke  $I^2=34\%$ ,  $p=0.21$ ; myocardial infarction  $I^2=48\%$ ,  $p=0.13$ ; all-cause mortality  $I^2=0\%$ ,  $p=0.81$ ; intracranial haemorrhage  $I^2=32\%$ ,  $p=0.22$ ; gastrointestinal bleeding  $I^2=74\%$ ,  $p=0.009$ . NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio.



**Figure 1: Stroke or systemic embolic events**

Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity:  $I^2=47\%$ ;  $p=0.13$ . NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio. \*Dabigatran 150 mg twice daily. †Rivaroxaban 20 mg once daily. ‡Apixaban 5 mg twice daily. §Edoxaban 60 mg once daily.

**Εικόνα 11.** Σύγκριση καταληκτικών σημείων των μελετών NOACs vs VKA ως αντιπηκτική αγωγή σε κοιλιακή μαρμαρυγή.<sup>54</sup>

Καθ' ότι η φαρέτρα των αντιπηκτικών εμπλουτίστηκε, δημιουργήθηκε η ανάγκη εκτίμησης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητάς τους σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο μετά τη διενέργεια PCI. Γι' αυτό το σκοπό αναπτύχθηκαν τέσσερις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες : η PIONEER AF-PCI

(ανοιχτού τύπου, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυκεντρική με δύο θεραπευτικά σχήματα της ριβαροξαμπάνης και ενός από του στόματος ανταγωνιστή της βιταμίνης K σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI), η RE-DUAL PCI (τυχαιοποιημένη, σχήμα διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με δαβιγατράνη έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής ανταγωνιστή της βιταμίνης K σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και PCI), AUGUSTUS ( ανοιχτού τύπου, 2 προς 2, τυχαιοποιημένη, με απιξαμπάνης έναντι VKA και της ασπιρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και/ ή PCI) και η ENTRUST AF-PCI (εντοξαμπάνη έναντι VKA σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI).

### **PIONEER AF-PCI**

Πρόκειται για μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που αφορά ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υπεβλήθησαν σε PCI και τοποθέτηση stent και συγκρίνει τρία διαφορετικά σχήματα αντιθρομβωτικής αγωγής και έλαβε χώρα από τον Μάιο του 2013 έως τον Ιούλιο του 2015 . Στον πρώτο βρόγχο η σύνθεση της αγωγής ήταν χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης 15mg (ή 10 mg για GFR 30 – 50 ml/min) μία φορά ημερησίως συν ένας αναστολέας P2Y12 :κλοπιδογρέλη 75 mg (ή τικαγκρελόρη 90 mg δις ημερησίως ή πρασουγρέλη 10 mg ημερησίως για  $\leq$  15% των ασθενών) για ένα χρόνο , στον δεύτερο χορηγήθηκε πολύ χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης (2,5 mg) δις ημερησίως συν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή :ασπιρίνη 75– 100 mg ημερησίως και κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως (ή τικαγκρελόρη 90 mg δις ημερησίως ή πρασουγρέλη 10 mg ημερησίως για  $\leq$  15% των ασθενών) για 1 , 6 ή 12 μήνες και κατόπιν ριβαροξαμπάνη 15mg (ή 10 mg για GFR 30 – 50 ml/min) μία φορά ημερησίως και μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75 -100 mg) μέχρι την ολοκλήρωση του ενός έτους. Στον τρίτο χορηγήθηκε ανταγωνιστής βιταμίνης K και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ασπιρίνη 75 – 100 mg και κλοπιδογρέλη 75 mg (ή τικαγκρελόρη 90 mg δις ημερησίως ή πρασουγρέλη 10 mg ημερησίως για  $\leq$  15% των ασθενών) για 1,6 ή 12 μήνες και εν συνεχεία ανταγωνιστή βιταμίνης K και μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη (75 -100 mg) μέχρι την ολοκλήρωση του ενός έτους . Συνολικά συμμετείχαν 2124 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1. Είναι φανερό ότι η δοσολογία ριβαροξαμπάνης στη μελέτη διαφέρει από την

εδραιωμένη δόση των 20 mg που χορηγείται σε κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας.

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση κλινικά σημαντικής αιμορραγίας κατά TIMI (ISTH, GOUSTO) ενώ δευτερεύον ήταν τα επιμέρους σημεία ασφάλειας καθώς και μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα MACE (θάνατος από καρδιαγγειακά συμβάντα , έμφραγμα μυοκαρδίου , αγγειακό εγκεφαλικό ) και θρόμβωση stent. Κλινικά σημαντική αιμορραγία καταγράφηκε στο 16,8% της πρώτης ομάδας , στο 18% της δεύτερης και στο 26,7% της τρίτης ( HR πρώτης έναντι τρίτης 0,59, CI 95% 0,47 με 0,76  $p < 0,0001$ )(HR δεύτερης έναντι τρίτης 0,63 CI 0,50 με 0,80  $p < 0,0001$ ). Σε όλες τις υποομάδες παρατηρήθηκαν λιγότερες αιμορραγίες στους λαμβάνοντες ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με όσους έλαβαν αντιβιταμίνη Κ. Σχετικά με την αποτελεσματικότητα σημειώθηκε μείζον καρδιαγγειακό συμβάν στο 6,5% της πρώτης ομάδας , στο 5,6% της δεύτερης και στο 6% της τρίτης ( $p > 0,05$ ) αξίζει να σημειωθεί ωστόσο ότι δεν είναι ασφαλής η εξαγωγή συμπερασμάτων αποτελεσματικότητας λόγω πολλών περιορισμών και ευρέος διαστήματος εμπιστοσύνης.<sup>55</sup>

## RE-DUAL PCI

Η μελέτη REDUAL PCI (Randomized evaluation of dual antithrombotic therapy with Dabigatran versus triple therapy with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention) σχεδιάστηκε για να συγκρίνει τη διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με δαβιγατράνη έναντι της τριπλής με βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υπεβλήθησαν σε PCI. 2725 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μετά την PCI σε δύο ομάδες από τον Ιούλιο του 2014 έως τον Οκτώβριο του 2016. Στην ομάδα 1 χορηγήθηκε δαβιγατράνη (110 mg 1x2) και κλοπιδογρέλη ή τικαγκρελόρη , στην ομάδα 2 δαβιγατράνη (150 mg 1x2) και κλοπιδογρέλη ή τικαγκρελόρη και στην ομάδα 3 βαρφαρίνη, ασπιρίνη (<100mg) για 1 μήνα σε ασθενείς που έλαβαν BMS / για 3 μήνες σε όσους έλαβαν DES και κλοπιδογρέλη ή τικαγκρελόρη . Η θεραπεία με κλοπιδογρέλη (75 mg 1x1 ) και τικαγκρελόρη (90 mg 1x2) θα διαρκούσε τουλάχιστον 1 χρόνο. Να σημειωθεί ότι οι

ηλικιωμένοι εκτός ΗΠΑ ενσωματώθηκαν μόνο στις ομάδες δαβιγατράνης των 110 mg. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η πρώτη μείζονα ή κλινικά μη μείζονα αιμορραγία κατά ISTH , ως κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο θεωρήθηκε ένα σύνθετο θρομβοεμβολικών συμβάντων (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό , εμβολή ), θάνατος ή απρογραμματίστη επαναγγείωση – σημεία που αναλύθηκαν και εξατομικευμένα .

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο σημειώθηκε στο 15,4% της ομάδας 1 ( δαβιγατράνη 110) έναντι 26,9% της ομάδας 3(HR:0,52, 95%CI:0,42-063,  $p < 0,001$  για μη κατωτερότητα και  $p < 0,001$  για ανωτερότητα ) και στο 20,2% της ομάδας 2 (δαβιγατράνη 150) έναντι 25,7% της αντιστοιχιζόμενης ομάδας 3(HR:0,72, 95%CI:0,58-0,88,  $p < 0,001$  για μη κατωτερότητα). Η συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών (συνολικά και επιμέρους οι μείζονες ) ήταν χαμηλότερες στην ομάδα 1 και 2 ( διπλή αντιθρομβωτική αγωγή ).Βάσει των κριτηρίων TIMI μείζονα αιμορραγία συνέβη σε ποσοστό 1,4% στην ομάδα με δαβιγατράνη των 110mg έναντι 3,8% της ομάδας 3 ( HR 0,37, 95% CI 0,20 με 0,68  $p = 0.002$ ) και 2,1% στη ομάδα δαβιγατράνης των 150mg έναντι 3,9% της τριπλής αγωγής ( HR 0.51 95% CI 0,28 με 0,93,  $p = 0.03$ ). Το παραπάνω πρότυπο ακολούθησε και η επίπτωση των ενδοκράνιων αιμορραγιών που ήταν λιγότερες τόσο μεταξύ της ομάδας 1 και 3 (0,3% έναντι 1,0%, HR:0,30, 95%CI, 0,08-1,07,  $P = 0,06$ ) όσο και μεταξύ της ομάδας 2 και 3 (0,1% έναντι 1,0%, HR:0,12, 95%CI, 0,02-0,98,  $P = 0,047$ ) – σε γενικές γραμμές ωστόσο ήταν σπάνιες. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ( θρομβοεμβολικά συμβάντα, θάνατος , επαναγγείωση) ανερχόταν σε ποσοστό 13,7% στις ομάδες τις διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής έναντι 13,4% στη τριπλή (HR 1,04 955 CI 0,84 με 1,29  $p = 0,30$ ).Στις επιμέρους συγκρίσεις ενδοκράνιες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν στο 0,3% της ομάδας έναντι 1% της ομάδας 3 (HR 0.3 95% CI 0.08 με 1,07  $p = 0.06$ ) και εξίσου χαμηλότερες ήταν στη σύγκριση ομάδας 2 ( 0,1%) με την ομάδα 3 (1%)(HR 0.12 95% CI 0.02 με 0,98  $p = 0.047$ ).

Η αποτελεσματικότητα ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο εκτιμήθηκε ως προς τα θρομβοεμβολικά συμβάντα : 13,7% στις δύο ομάδες διπλής αγωγής / 13,4% στη τριπλή αγωγή (HR 0.89 95% CI 0.84 με 1.29  $P = 0.005$  για μη κατωτερότητα) ,με την επίπτωση στην ομάδα 1 να είναι 15,2% έναντι 13,4% της ομάδας 3 (HR 1.13 95% CI 0.90 με 1,43  $P = 0.3$ ) και 11,8% έναντι 12,8% στις ομάδες 2 και 2 αντίστοιχα ( HR 0.89 95% CI 0.67 με 1,19  $P = 0.44$ ). Συνδυαστικό σημείο θρομβοεμβολής ή θανάτου ήταν 9,6% στις ομάδες διπλής αγωγής και 8,5% στην τριπλή (HR 1.17 95% CI 0.90 με 1,53  $P = 0.11$  για

μη κατωτερότητα). Ο απόλυτος αριθμός επιβεβαιωμένης θρόμβωσης stent ήταν χαμηλός σε όλες τις ομάδες .

Συμπερασματικά φάνηκε ότι ο αιμορραγικός κίνδυνος ήταν σημαντικά χαμηλότερος στο σκέλος της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε σχέση με τη τριπλή και μάλιστα η διπλή αγωγή με δαβιγατράνη δεν ήταν κατώτερη της τριπλής με βαρφαρίνη στο σύνθετο καταληκτικό σημείο θρομβοεμβολής , θανάτου ή μη προγραμματισμένης επαναγγείωσης. Η διαφορά κινδύνου αιμορραγίας μεταξύ ομάδας δαβιγατράνης 110 mg και τριπλής αγωγής ήταν 48% (11,5 ποσοστιαίες μονάδες ) και μεταξύ δαβιγατράνης 150 mg και τριπλής αγωγής ήταν 28% (5,5 ποσοστιαίες μονάδες ). Ειδικότερα η ομάδα διπλής αγωγής με δαβιγατράνη 110 mg είχε σημαντικά χαμηλότερες μείζονες αιμορραγίες (4,2 ποσοστιαίες μονάδες ) και μη σημαντικά υψηλότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια ( 1,8 ποσοστιαίες μονάδες) και η ομάδα δαβιγατράνης 150 mg τόσο οι μείζονες αιμορραγίες (2,8 ποσοστιαίες μονάδες) όσο και τα θρομβοεμβολικά συμβάντα (1 ποσοστιαία μονάδα) ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση πάντα με τη τριπλή αγωγή καταδεικνύοντας καθαρό κλινικό όφελος στο σκέλος της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής.<sup>56</sup>

## AUGUSTUS

Αποτελεί μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη , τυχαιοποιημένη 2 προς 2 που έλαβε χώρα από το Σεπτέμβριο του 2015 έως τον Απρίλιο του 2018 με 4614 συμμετέχοντες με ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής και πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή PCI και επρόκειτο να λάβουν για τουλάχιστον 6 μήνες αναστολέα P2Y12. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες εντός 14 ημερών από το ACS ή τη PCI . Στη πρώτη κατηγορία χορηγήθηκε απιξαμπάνη (open label) σε δόση 5mg 1x2 ( 2,5mg 1x2 σε ασθενείς που εμφάνιζαν τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω κρεατινίνη<1,5mg/dl, σωματικού βάρους <60kg, ηλικία >80 ετών – χορηγήθηκε στο 10% ), αναστολέας P2Y12 και τέλος ασπιρίνη (81mg) ή placebo τυχαία. Στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκαν ανταγωνιστής της βιταμίνης K (open label), αναστολέας P2Y12 και ασπιρίνη (81mg) ή placebo (τυφλά). Χρησιμοποιήθηκαν τα score CHA2DS2VASc και HASBLED για την αξιολόγηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και αιμορραγίας αντίστοιχα. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μείζονα αιμορραγία ή μη κλινικά σημαντικής αιμορραγίας κατά ISTH, GUSTO,TIMI. Δευτερεύον σημείο αποτελεσματικότητας

ήταν το σύνθετο θανάτου ή νοσηλείας καθώς και το σύνθετο θανάτου ή ισχαιμικών συμβάντων ( εγκεφαλικό , έμφραγμα μυοκαρδίου , πιθανή ή βέβαιη θρόμβωση stent , επείγουσα επαναγγείωση).

Σημαντικά χαμηλότερες ήταν οι αιμορραγίες (ISTH μείζονα ή μη κλινικά σημαντική ) στους 6 μήνες ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε απιξαμπάνη ( 241 από τους 2290 ασθενείς – 10,5%) και εκείνη της αντιβιταμίνης K ( 332 από 2259 ασθενείς – 14,7%)(HR 0.69 95%ci 0.58 ME 0,81 p<0.001 για μη κατωτερότητα και ανωτερότητα) και μάλιστα αριθμός των ασθενών που έπρεπε να θεραπευθούν με απιξαμπάνη έναντι VKA για να αποφευχθεί 1 αιμορραγία ήταν 24. Στη σύγκριση ασπιρίνης έναντι placebo 367 ασθενείς από ένα σύνολο 2277 (16,1%) που έλαβαν ασπιρίνη παρουσίασαν ISTH μείζονα αιμορραγία ή κλινικά μη σημαντική αιμορραγία σε σχέση με 204 από τους 2279 (9%) που έλαβαν placebo (HR 1.89 95% CI 1.59 με 2,24 P<0.001). Φάνηκε λοιπόν η αιμορραγία ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν υψηλότερη στο συνδυασμό VKA και ασπιρίνης (18,7%) και χαμηλότερη στην απιξαμπάνη και εικονικό φάρμακο.

**Table S4A. Primary bleeding outcome rates by both factors as treated**

	<b>Apixaban and ASA N=1145</b>	<b>Apixaban and Placebo N=1143</b>	<b>VKA and ASA N=1123</b>	<b>VKA and Placebo N=1126</b>
ISTH major or CRNM bleeding	158/1145 (13.8%)	84/1143 (7.3%)	210/1123 (18.7%)	123/1126 (10.9%)
Event rate per 100 patient-years	33.6	16.8	49.1	26.7
ISTH major bleeding	48/1145 (4.2%)	23/1143 (2.0%)	62/1123 (5.5%)	44/1126 (3.9%)
Event rate per 100 patient-years	9.7	4.5	13.3	9.2
ISTH CRNM bleeding	118/1145 (10.3%)	62/1143 (5.4%)	158/1123 (14.1%)	88/1126 (7.8%)
Event rate per 100 patient-years	24.9	12.3	36.4	19.0

ASA indicates aspirin; CRNM, clinically relevant nonmajor; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; VKA, vitamin K antagonist.

**Εικόνα 12.** Πρωτογενές καταληκτικό σημείο αιμορραγίας.<sup>57</sup>

Στους 6 μήνες 23,5% (541) των ασθενών που έλαβαν απιξαμπάνη νοσηλεύτηκαν ή πέθαναν έναντι 27,4%(632) που έλαβαν VKA(HR 0.83 95%CI 07.4 με 0,93 P=0.002)

κάτι που ωθήθηκε κυρίως από τις λιγότερες νοσηλείες στο σκέλος της απιξαμπάνης (518 ασθενείς – 22,5% έναντι 607-26,3%). Σχετικά με την αντιαμοπεταλιακή αγωγή 604 ασθενείς (26,2%) που έλαβαν ασπιρίνη έναντι 569(24,6%) πέθαναν ή νοσηλεύτηκαν στη διάρκεια των 6 μηνών . Συνολικά τα παραπάνω σημεία ήταν χαμηλότερα σε όσους έλαβαν απιξαμπάνη και placebo (22%) σε σχέση με εκείνους που έλαβαν VKA και ασπιρίνη (27,5%).

Αναλύοντας τα επιμέρους αποτελέσματα από όσους έλαβαν απιξαμπάνη 154 (6,7%) πέθαναν ή παρουσίασαν ισχαιμικό συμβάν ( έμφραγμα μυοκαρδίου , σίγουρη ή πιθανή επαναθρόμβωση stent , εγκεφαλικό επεισόδιο , επείγουσα επαναγγείωση ) , 163 (7,1%) από όσους έλαβαν VKA, 149(6,5%) από όσους έλαβαν ασπιρίνη και 168 (7,3%) από όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο. Χωρίς σημαντική διαφορά περισσότερα ήταν τα ισχαιμικά επεισόδια στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Εν κατακλείδι η μελέτη Augustus κατέδειξε ότι την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης (σε συνιστάμενη δόση για κολπική μαρμαρυγή) σε σχέση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης K και δη, το όφελος μη χορήγησης ασπιρίνης για την αποφυγή αιμορραγιών φαίνεται να είναι ακόμη μεγαλύτερο από το όφελος απιξαμπάνης έναντι VKA. Οι θάνατοι και νοσηλείες ήταν λιγότερες στο σκέλος της απιξαμπάνης και μάλιστα η επίπτωση των εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν κατά 50% χαμηλότερη σε σχέση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης K (απιξαμπάνη σε δόση 5 mg 1x2 ήταν ασφαλής και αποτελεσματική προσέγγιση ανώτερη της αντιβιταμίνης K). 47% χαμηλότερος ήταν κίνδυνος αιμορραγίας σε όσους δε χορηγήθηκε ασπιρίνη με τίμημα μία μη σημαντική αύξηση του κινδύνου ισχαιμικού επεισοδίου. Απορρέει από όλα τα παραπάνω ότι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή PCI που λαμβάνουν P2Y12 αναστολέα η αγωγή με απιξαμπάνη χωρίς ασπιρίνη οδήγησε σε λιγότερες αιμορραγίες και νοσηλείες χωρίς σημαντική διαφορά στα ισχαιμικά γεγονότα.<sup>57</sup>

## **ENTRUST AF PCI**

Η τελευταία χρονικά μελέτη αξιολόγησης νεότερων αντιπηκτικών σε σχήμα τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής. Αποτελεί μία ανοιχτού τύπου τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη με 1506 συμμετέχοντες ηλικίας άνω των 18 ετών , που έλαβαν μέρος από τον

Φεβρουάριο του 2017 έως τον Μάιο του 2018. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε PCI λόγω ACS ή στα πλαίσια σταθερής στεφανιαίας νόσου και συγχρόνως έπασχαν από κολπική μαρμαρυγή. Ο σχεδιασμός της μελέτης περιλάμβανε ένα σκέλος εντοξαμπάνης 60 mg ημερησίως ( 30 mg σε GFR 15 – 50 ml/ min , σωματικό βάρος < 60 kg ή ταυτόχρονη χορήγηση ειδικών αναστολέων της p γλυκοπρωτεΐνης ) και ένα P2Y<sub>12</sub> (κλοπιδογρέλη 75mg 1x1, πρασουγρέλη 5 ή 10 mg 1x1 ή τικαγκρελόρη 90 mg 1x1) με διάρκεια χορήγησης 12 μηνών, και ένα σκέλος VKA με έναν P2Y<sub>12</sub> αναστολέα (κλοπιδογρέλη 75mg 1x1, πρασουγρέλη 5 ή 10 mg 1x1 ή τικαγκρελόρη 90 mg 1x1) για 12 μήνες και για 1 έως 12 μήνες ασπιρίνη 100 mg . Να σημειωθεί ότι έγινε ισχυρή σύσταση ιδίως σε ασθενείς με υψηλό HASBLED score για χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων που δεν αλληλοεπιδρά με το κυτόχρωμα P450 2C19 (παντοπραζόλη).

Τελικό πρωτογενές σημείο ήταν οι αιμορραγίες μείζονες και κλινικά μη μείζονες (CNRM) και αποτελεσματικότητας το σύνθετο καρδιαγγειακού θανάτου , αγγειακό εγκεφαλικό , συστηματική εμβολή, έμφραγμα μυοκαρδίου και βέβαιη επαναθρόμβωση stent. Στα δευτερεύοντα σημεία συγκαταλέγονταν το καθαρό κλινικό όφελος, αιμορραγίες (κατά ISTH , CNRM, TIMI , BARC ) , θάνατος καρδιαγγειακός και κάθε αιτιολογίας , ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό , βέβαιη και πιθανή θρόμβωση stent , έμφραγμα μυοκαρδίου και συστηματική εμβολή.

Μείζονες αιμορραγίες ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο καταγράφηκαν σε 128 (17%) ασθενείς της ομάδας εντοξαμπάνης και σε 152 (20%) της ομάδας των VKA (HR για την εντοξαμπάνη 0,83, 95% CI 0.65-1.05 P=0.1154 για ανωτερότητα), σε 1 ασθενή (1%) και σε 7 ασθενείς (1%) των ίδιων ομάδων σε αντιστοιχία σημειώθηκε θανατηφόρος αιμορραγία , κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας συνέβη σε 49 ασθενείς (7%) της πρώτης ομάδας και 46 (6%) της δεύτερης (HR 1.06 95%CI 0.71-1.69) και στην ίδια γραμμή πλεύσης διαμορφώθηκαν και τα αποτελέσματα των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων. Επίσης καταγράφηκε μη στατιστικά σημαντική χαμηλότερη συχνότητα αιμορραγιών στην VKA ομάδα και παράλληλα σημαντική μείωση πρωτογενούς αιμορραγικού τελικού σημείου στην ομάδα εντοξαμπάνης .

Η μελέτη κατέδειξε ότι το σχήμα εντοξαμπάνης + ένας P2Y<sub>12</sub> δεν ήταν κατώτερος της τριπλής αγωγής με VKA όσον αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο ενώ είχαν περίπου την ίδια αποτελεσματικότητα . Βρέθηκε ωστόσο μία αριθμητικά χαμηλότερη συχνότητα



αιμορραγιών στο σκέλος της VKA κυρίως κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες της μελέτης που μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι πολλοί συμμετέχοντες κατά την έναρξη της μελέτης είχαν INR <2 (69% τη πρώτη εβδομάδα και 42% τη δεύτερη) ενώ η πλήρης δράση της εντοξαμπάνης ξεκινά μόλις δύο ώρες μετά τη λήψη. Δε παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές ως προς το σύνθετο σημείο αποτελεσματικότητας με εξαίρεση μία μικρή αριθμητική αύξηση ισχαιμικών συμβάντων στους ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα την ασπιρίνη κάτι που έρχεται σε συμφωνία με τις προηγούμενες μελέτες και εγείρει προβληματισμούς για την αντιαμοπεταλιακή αγωγή (συμπεριφορά κλοπιδογρέλης ως SAPT).<sup>58</sup>

	Edoxaban regimen	VKA regimen	Hazard ratio (two-sided 95% CI)	p value
<b>Primary outcome of major or CRNM bleeding (ISTH)</b>				
Intention-to-treat analysis				
Number of patients	751	755	--	--
Number of patients with event	128 (17%)	152 (20%)	--	--
Annualised event rate	20.7	25.6	0.83 (0.65-1.05)	Non-inferiority p=0.0010; superiority p=0.1154
On-treatment analysis				
Number of patients	746	740	--	--
Number of patients with event	124 (17%)	142 (19%)	--	--
Annualised event rate	20.7	25.5	0.84 (0.66-1.06)	Non-inferiority p=0.0016; superiority p=0.1434
<b>Major bleeding (ISTH)</b>				
Intention-to-treat analysis				
Number of patients	751	755	--	--
Number of patients with event	45 (6%)	48 (6%)	--	--
Annualised event rate	6.7	7.2	0.95 (0.63-1.42)	--
On-treatment analysis				
Number of patients	746	740	--	--
Number of patients with event	42 (6%)	42 (6%)	--	--
Annualised event rate	6.5	6.8	0.98 (0.64-1.49)	--
<b>Main efficacy outcome (composite of cardiovascular death, stroke, systemic embolic event, myocardial infarction, or definite stent thrombosis)</b>				
Intention-to-treat analysis				
Number of patients	751	755	--	--
Number of patients with event	49 (7%)	46 (6%)	--	--
Annualised event rate	7.3	6.9	1.06 (0.71-1.69)	--
CRNM=clinically relevant non-major. ISTH=International Society of Thrombosis and Haemostasis. VKA=vitamin K antagonist.				
<b>Table 2: Study outcomes</b>				

**Εικόνα 13.** ENTRUST AF PCI - αποτελέσματα<sup>58</sup>

## ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΕΡΑΝ ΤΟΥ ΕΤΟΥΣ

Οι προαναφερθείσες μελέτες εξέτασαν τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο στο διάστημα αμέσως μετά την εκδήλωση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή τη διενέργεια PCI και είχαν χρονική επέκταση έως και 12 μήνες μετά το συμβάν χωρίς να αναφέρονται στη επόμενη φάση της μακροχρόνιας αντιθρομβωτικής θεραπείας. Δύο Ιαπωνικές μελέτες σχεδιάστηκαν για να εξυπηρετήσουν αυτό το κενό, η μελέτη OAC ALONE και ακολούθως η μελέτη AFIRE που συνέκριναν τη μακροχρόνια μονοθεραπεία με OAC έναντι του συνδυασμού αντιπηκτικού με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

### OAC ALONE

Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής με ή χωρίς μονή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο πέραν του ενός έτους μετά την τοποθέτηση stent. Για να εξασφαλιστεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων χρειαζόταν η συμμετοχή 2000 ασθενών σε διάστημα 12 μηνών ωστόσο τελικά εγγράφηκαν 696 σε σύνολο 38 μηνών οπότε και η εγγραφή ασθενών τερματίστηκε πρόωρα και η μελέτη δεν είχε την απαιτούμενη ισχύ. Από το Νοέμβριο του 2013 έως τον Δεκέμβριο του 2016, 690 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε δύο ομάδες. Η πρώτη έλαβε μόνο OAC (βαρφαρίνη στο 75,2% και DOAC στο 24,8%) και η δεύτερη OAC και μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη 85,9% ή κλοπιδογρέλη 14,5%). Να σημειωθεί ότι λόγω ιδιαιτεροτήτων του Ιαπωνικού πληθυσμού αποδεκτό ως θεραπευτικός στόχος είναι το  $INR > 1,6$  ενώ η ενδεικνυόμενη δόση ριβαροξαμπάνης είναι 15 mg (με προσαρμοσμένη 10 mg).

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν το σύνθετο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή και συνέβη σε 54 (15,7%) ασθενείς της ομάδας OAC ALONE και σε 47(13,6%) ασθενείς της δεύτερης ομάδας οπότε η μη κατωτερότητα OAC ALONE έναντι OAC και SAPT δε τεκμηριώθηκε (HR 1.16 95% CI 0.79-1.72 P=0,20 για μη κατωτερότητα P=0.45 για

ανωτερότητα). Κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελούσαν το σύνθετο του πρωτογενούς και η μείζονα αιμορραγία (ISTH, TIMI κριτήρια), που κατεγράφη σε 67 ασθενείς της πρώτης ομάδας και 67 της δεύτερης οπότε πάλι δεν ικανοποιήθηκαν τα κριτήρια για μη κατωτερότητα της μονής αγωγής. Άλλα δευτερεύοντα ήταν τα επιμέρους, η νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ο καρδιαγγειακός θάνατος, η θρόμβωση stent, μείζονα αιμορραγία όπου στη πρώτη ομάδα καταγράφηκαν εμφράγματα μυοκαρδίου σε 2 ασθενείς (2,3%) έναντι 4 (1,2%) της δεύτερης – όλα αφορούσαν ασθενείς υπό βαρφαρίνη, συστηματική εμβολή σε 3 (3,8%) της πρώτης έναντι 19(5,5%) στη δεύτερη, Μείζονα αιμορραγία συνέβη σε 27 ασθενείς της OAC ONLY και 36 της OAC+SAPT (HR 0.73 95% CI 0.44-1.20 P=0.22). Το καταληκτικό σημείο ισχαιμίας (σύνθετο καρδιαγγειακού θανάτου, εμβολής, εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικού) σημειώθηκε σε 36(10,5%) ασθενείς της OAC ONLY ομάδας και 31(9%) της OAC+SAPT(HR 1.17 95% CI 0.73-1.91 P=0.32 για μη κατωτερότητα, P=0.51 για ανωτερότητα). Το τελικό σημείο ισχαιμίας ή αιμορραγίας (σύνθετο ισχαιμίας και ISTH μείζονας αιμορραγίας) συνέβη σε 55 (16%) ασθενείς της πρώτης ομάδας και σε 59(17,1%) της δεύτερης (HR 0.92 95% CI 0.64 -1.33 P=0,009 για μη κατωτερότητα, P=0.66 για ανωτερότητα)

Τελικά λόγω της χαμηλής στατιστικής ισχύος η μελέτη δεν ήταν καταληκτική και η μη κατωτερότητα δεν τεκμηριώθηκε για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αλλά ήταν ικανή για αξιόπιστο μείζον δευτερεύον (σύνθετο πρωτογενούς και μείζονος αιμορραγίας).<sup>59</sup>

## **AFIRE**

Αποτελεί πολυκεντρική μελέτη που εξετάζει την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο που υπεβλήθησαν σε PCI ή CABG ή είχαν αγγειογραφικά διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο (στένωση αγγείου >50%) που δεν απαιτεί επέμβαση επαναγγείωσης τουλάχιστον ένα χρόνο πριν τη συμμετοχή. Από τον Φεβρουάριο του 2015 έως τον Σεπτέμβριο του 2017 2240 ασθενείς συμμετείχαν εκ των οποίων 2236 τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε μία ομάδα μονοθεραπείας (OAC: ριβαροξαμπάνη 15 mg) και μία ομάδα διπλής αγωγής (OAC+SAPT: ριβαροξαμπάνη 15mg και ασπιρίνη ή P2Y12 αναστολέα)- η μέση διάρκεια

παρακολούθησης ήταν 23 μήνες. Σε περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης 15-49ml/min η δόση ριβαροξαμπάνης ήταν 10 mg.

Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο εμφράγματος μυοκαρδίου , συστηματικής εμβολής , εγκεφαλικού , θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, ασταθής στηθάγχη που απαιτεί επαναγγείωση ενώ το κύριο σημείο ασφάλειας ήταν η μείζονα αιμορραγία κατά ISTH. Δευτερεύοντα σημεία ήταν τα επιμέρους κύρια , ο θάνατος από κάθε αιτία , το σύνθετο καρδιαγγειακού συμβάντος ή θανάτου , οποιαδήποτε αιμορραγία και ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα (θάνατος από κάθε αιτία , EM , εγκεφαλικό , μείζονα αιμορραγία ).

Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω υψηλού κινδύνου για θάνατο από κάθε αιτιολογία στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας (ριβαροξαμπάνη και SAPT). Πρωτογενές τελικό σημείο συνέβη αποτελεσματικότητας σε 89 ασθενείς με μονοθεραπεία έναντι 121 με διπλή αγωγή (HR 0.72 95% CI 0.55-0.95 P<0.001 για μη κατωτερότητα) . Όσον αφορά τα δευτερεύοντα σημεία θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν υψηλότερος στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας ( HR 0.55 95% CI, 0.38-0.81), καρδιαγγειακής αιτιολογίας στο 1,17 % στην πρώτη ομάδα και 1,99% στη δεύτερη ( HR 0.59 , 95% CI , 0.36-0.96), μη καρδιαγγειακός θάνατος στο 0,68% έναντι 1,39% (HR 0.49, 95% CI, 0.27-0.92). Σε συνάφεια με τα παραπάνω το σύνθετο θανάτου και καρδιαγγειακού συμβάντος ήταν χαμηλότερο στην ομάδα της μονοθεραπείας με (HR 0.85, 95% CI , 0.62-1.02) όπως και τα καθαρά ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα 3,9% έναντι 6,28%(HR 0.62, 95% CI, 0.47-0.82). Τέλος και η επίπτωση μη μείζονων αιμορραγιών ήταν χαμηλότερη στην ομάδα μονοθεραπείας : 5,89% έναντι 10,31% (HR 0.58, 95% CI, 0.46-0.72).

Η μελέτη κατέδειξε μη κατωτερότητα της ριβαροξαμπάνης ως μονοθεραπεία για το σύνθετο καρδιαγγειακού επεισοδίου ή θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας , ενώ μη κατώτερη ήταν κι όσον αφορά την ασφάλεια καθώς σημείωσε λιγότερες μείζονες αιμορραγίες.<sup>60</sup>

## Μελέτες παρατήρησης

Εκτός των δύο παραπάνω τυχαιοποιημένων μελετών διενεργήθηκαν και αρκετές μελέτες παρατήρησης όπως των Lamberts (ασπιρίνη) και Lamberts (κλοπιδογρέλη) το 2014, Hamon (2014), Lemesle (2017), Fischer (2018), Patti (2018).

Στη μελέτη των **Lamberts et al. του 2014**, 8700 ασθενείς με CAD (>1 έτος από έμφραγμα μυοκαρδίου ή PCI) και κολπική μαρμαρυγή, από το 2002 έως το 2011 παρακολουθήθηκαν για περίπου 3,3 έτη. Οι συνδυασμοί αντιθρομβωτικής αγωγής που λάμβαναν οι ασθενείς ήταν SAPT (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη)- 45% εκπροσώπηση από την ομάδα ασπιρίνης, DAPT (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη), μονοθεραπεία με VKA 14% εκπροσώπηση -, DAT με VKA SAPT (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) – 26% εκπροσώπηση και TAT VKA και DAPT (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη). Το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου από κάθε αιτία, εμφράγματος μυοκαρδίου, αιμορραγίας και θρομβοεμβολής δεν έδειξε ανωτερότητα της VKA + SAPT έναντι της μονοθεραπείας με VKA, αυξημένος ήταν ο κίνδυνος θρομβοεμβολής στα σχήματα που δε περιείχαν VKA, και αυξημένος ήταν ο αιμορραγικός κίνδυνος σε όσους έπαιρναν επιπρόσθετα αντιαιμοπεταλιακό. Η TAT συνδέθηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου από αιμορραγία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού στους ασθενείς αυτούς δε μειώνει το κίνδυνο νέου στεφανιαίου επεισοδίου ή θρομβοεμβολής αλλά αυξάνει σημαντικά τις αιμορραγίες συστήνοντας τελικά μονοθεραπεία με OAC.<sup>61</sup>

Οι **Hamon et al.** δημοσίευσαν το 2014 άλλη μία μελέτη παρατήρησης ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο (>έτος από έμφραγμα μυοκαρδίου ή/και επαναιμάτωση). Παρακολουθήθηκαν 4184 ασθενείς για 2 χρόνια και σε συμφωνία με τις προγενέστερες μελέτες οι αιμορραγικές επιπλοκές ήταν λιγότερες στη μονοθεραπεία με VKA ενώ ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού δεν διέφερε μεταξύ ασθενών υπό VKA + αντιαιμοπεταλιακό έναντι μονοθεραπείας με VKA.<sup>62</sup>

Η μελέτη των **Lemesle et al.** δημοσιεύτηκε το 2017 που επεξεργάστηκε δεδομένα από ασθενείς που είτε λάμβαναν μονοθεραπεία με VKA είτε VKA και αντιαιμοπεταλιακό. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν έως και τέσσερα χρόνια και καταγράφηκαν περισσότερες αιμορραγίες στην ομάδα VKA + SAPT σε σχέση με τη μονοθεραπεία VKA (ο κίνδυνος ήταν 90% υψηλότερος στη διπλή θεραπεία) ενώ δε παρατηρήθηκε

χαμηλότερος κίνδυνος ισχαιμικού επεισοδίου (έμφραγμα μυοκαρδίου , εγκεφαλικό, καρδιαγγειακός θάνατος) όταν στη θεραπεία με VKA προστέθηκε αντιαιμοπεταλιακό.<sup>63</sup>

Η **OLTAT Registry** των **Fischer et al.** συμπεριέλαβε 606 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που νοσηλεύτηκαν κυρίως είτε για διενέργεια αγγειογραφίας (όχι PCI ή ACS) είτε λόγω επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής και χωρίστηκαν βάσει της αντιθρομβωτικής αγωγής που λάμβαναν στην ομάδα μονοθεραπείας με αντιπηκτικό - OAC (VKa, δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη) και στην ομάδα OAC + SAPT (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη). Στα πέντε χρόνια παρακολούθησης καταγράφηκαν MACE 30.9% στους OAC + SAPT και 26.8% στους OAC μονοθεραπεία , έμφραγμα μυοκαρδίου 10,1% vs 8,1% αντίστοιχα, εγκεφαλικό 4,4% vs 5,8% αντίστοιχα, κλινικά σημαντική αιμορραγία 28,3% vs 18,5% αντιστοίχως. Να σημειωθεί εδώ ότι στην ομάδα OAC σημαντική αιμορραγία εμφάνισαν 33 από τους 142 ασθενείς που έλαβαν VKA, και 9 από τους 65 που έλαβαν DOAC (4/13 δαβιγατράνη, 5/26 ριβαροξαμπάνη, 0/26 απιξαμπάνη). Στην ομάδα OAC + SAPT υπήρχαν αιμορραγίες στο 39,7% των ασθενών VKA + SAPT (91/229) και 31,4% στους DOAC + SAPT (33/105) , συνέβησαν 10 θάνατοι από αιμορραγία 90% των οποίων ανήκαν στην ομάδα OAC + SAPT. Η θνητότητα ήταν αυξημένη στους OAC + SAPT με αυξημένη τη θνητότητα από μη καρδιαγγειακά αίτια χωρίς ιδιαίτερη διαφορά στους καρδιαγγειακούς θανάτους. Κλείνει και αυτή η μελέτη με το συμπέρασμα ότι η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει φανεί πως προστατεύει από ισχαιμικά συμβάντα , αντιθέτως αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο .<sup>64</sup>

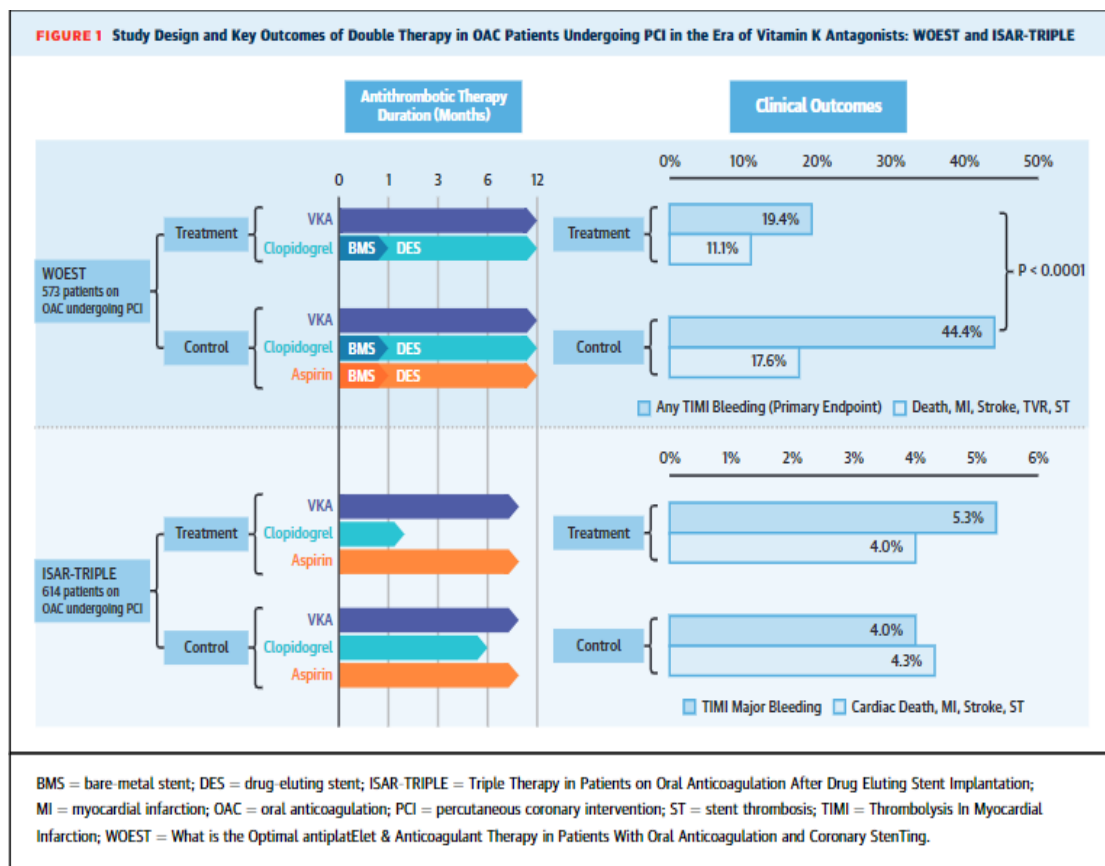
Τέλος η μελέτη των **Patti et. al.** (2018) άντλησε στοιχεία από τις εργασίες PREFER-in-AF, PREFER-in-AF PROLONGATION και αφορούσε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (> 1 έτος από έμφραγμα μυοκαρδίου ή τοποθέτηση Stent). Οι ασθενείς χωρίστηκαν στις δύο γνωστές ομάδες, η πρώτη είχε ως αγωγή μονοθεραπεία OAC (VKa ή NOAC) και η δεύτερη συνδυασμό OAC + SAPT (ασπιρίνη ή P2Y<sub>12</sub>). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα περισσότερα ACS καταγράφηκαν στην ομάδα OAC + SAPT έναντι OAC (5,2 έναντι 2,4 ανά 100 ανθρωποέτη αντίστοιχα ), περισσότερες μείζονες αιμορραγίες (3,5 έναντι 1,9 ανά 100 ανθρωποέτη) και μάλιστα η αύξηση αφορούσε περισσότερο της απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες . Το δε είδος της μείζονος αιμορραγίας (μη γαστρεντερικής προέλευσης έναντι γαστρεντερικής) έπαιξε ρόλο στην αύξηση των επιπλοκών της (αύξηση των μη γαστρεντερικών αιμορραγιών

στους OAC + SAPT συσχετίστηκε με αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (ACS και μείζονα αιμορραγία ) είχε υψηλότερη επίπτωση στην ομάδα OAC + SAPT έναντι OAC (7,9 έναντι 4.2 ανά 100 ανθρωποέτη) και ήταν ανεξάρτητη από το είδος της στεφανιαίας νόσου, παραμένοντας υψηλή σε όσους έλαβαν είτε DES είτε BMS. Το ίδιο διαπιστώθηκε και μετά από διαστρωμάτωση σύμφωνα με το HASBLED score περισσότερες ήταν οι αιμορραγίες σε score  $\geq 3$  σε σχέση με 0-2 αλλά και πάλι το πρωτογενές καταληκτικό σημείο είχε μεγαλύτερη εκπροσώπηση στην ομάδα της διπλής αγωγής ανεξάρτητα του HASBLED (HASBLED 0-2 8,1 έναντι 4,3 ανά 100 ανθρωποέτη, HASBLED  $\geq 3$  7.9 έναντι 5,2 ανά 100 ανθρωποέτη για διπλή και μονή αγωγή αντιστοίχως). Τέλος και το δευτερεύον τριπλό καταληκτικό σημείο μείζονος αιμορραγίας , εγκεφαλικού και ACS ήταν υψηλότερο στην ομάδα OAC + SAPT έναντι OAC ( 4.3 έναντι 1,84 ανά εκατό ανθρωποέτη).<sup>65</sup>

## ΠΑΡΑΘΕΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΑΠΟ ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

### Μελέτες WOEST και ISAR TRIPLE

Οι πρώτες μελέτες εξέτασαν τα σχήματα τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής έχοντας ως αντιπηκτικό ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ. Στόχος ήταν η σύγκριση διπλής με τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από τη τοποθέτηση Stent. Στη μελέτη WOEST χορηγήθηκαν VKA και κλοπιδογρέλη (για 1 μήνα σε χρήση BMS, 12 μήνες σε χρήση DES) στην ομάδα DAT, και επιπρόσθετη ασπιρίνη (για 1 μήνα σε χρήση BMS, για 12 μήνες σε χρήση DES) στην ομάδα TAT, φάνηκε τελικά μείωση 64% των αιμορραγιών στην ομάδα DAT οδηγούμενη από σημαντική μείωση στις ελάσσονες αιμορραγίες. Ακόμη σημαντική συνεισφορά της μελέτης ήταν στην εκτίμηση της χορήγησης ασπιρίνης για έναν χρόνο στην ομάδα TAT – DES καθώς τα αποτελέσματα οδήγησαν στην αμφισβήτησή της. Παρ' όλου που δε σχεδιάστηκε για έλεγχο αποτελεσματικότητας έδειξε μείωση θρομβωτικών επεισοδίων στην ομάδα DAT.



Εικόνα 14. Μελέτες WOEST, ISAR



Η μελέτη ISAR TRIPLE διατήρησε σταθερή τη χορήγηση ασπιρίνης και VKA ενώ στην ομάδα TAT χορήγησε κλοπιδογρέλη για 6 μήνες και στην ομάδα DAT για 6 εβδομάδες. Και εδώ φάνηκε αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στην ομάδα TAT (6 εβδομάδες). Από τις δύο αυτές μελέτες φάνηκε ξεκάθαρα η υπεροχή τουλάχιστον ως προς την ασφάλεια της DAT έναντι της TAT, ωστόσο καμία τους δεν είχε την απαιτούμενη ισχύ για να υποστηρίξει διαφορά και ως προς τη μείωση των θρομβωτικών γεγονότων.<sup>66</sup>

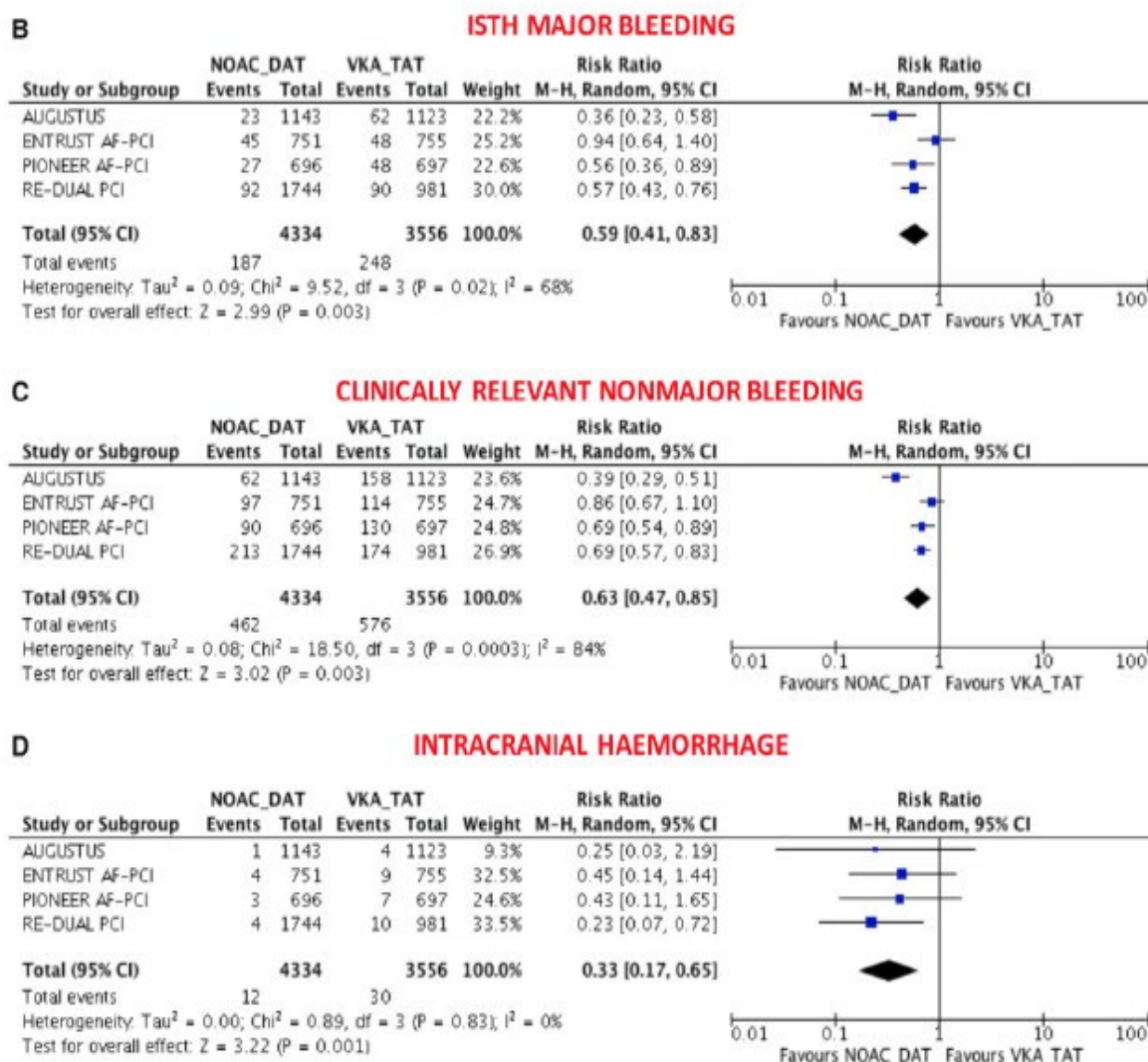
Τέλος πρέπει να γίνει αναφορά στο γεγονός ότι στη μελέτη WOEST 31% των συμμετεχόντων λάμβανε αντιπηκτική αγωγή για άλλο λόγο και όχι κολπική μαρμαρυγή, 67% έλαβε TAT για 1 ολόκληρο έτος (δεν υφίσταται πλέον ως οδηγία) και όπως στην ISAR TRIPLE δε μελετήθηκαν NOACs, η δε ISAR TRIPLE ουσιαστικά είχε σχεδιαστεί ως μελέτη TAT vs TAT.<sup>66</sup>

## Μελέτες NOACs

Το 2019 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία δημοσίευσε μία συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση των τεσσάρων μεγάλων μελετών NOACs έναντι VKAs σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε PCI. Από τη μετανάλυση αυτή αποκλείστηκε από την PIONEER AF-PCI το σκέλος ασπιρίνη + P2Y<sub>12</sub> + ριβαροξαμπάνη χαμηλής δόσης (2,5 mg 1x2) καθώς δεν έχει λάβει έγκριση ως θεραπεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Στην ίδια λογική τα δύο σκέλη της RE-DUAL PCI με δαβιγατράνη των 110 mg και δαβιγατράνη των 150 mg συμπεριλήφθηκαν καθότι αποτελούν εγκεκριμένη αγωγή προστασίας από θρομβοεμβολικά συμβάντα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Οι μελέτες PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, ENTRUST AF-PCI περιλάμβαναν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε PCI ενώ η μελέτη AUGUSTUS συμπεριέλαβε επιπλέον ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Βασική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε όλους ήταν η ασπιρίνη και ως P2Y<sub>12</sub> στο 90,1% χρησιμοποιήθηκε η κλοπιδογρέλη. Έναρξη των σχημάτων και τυχαιοποίηση

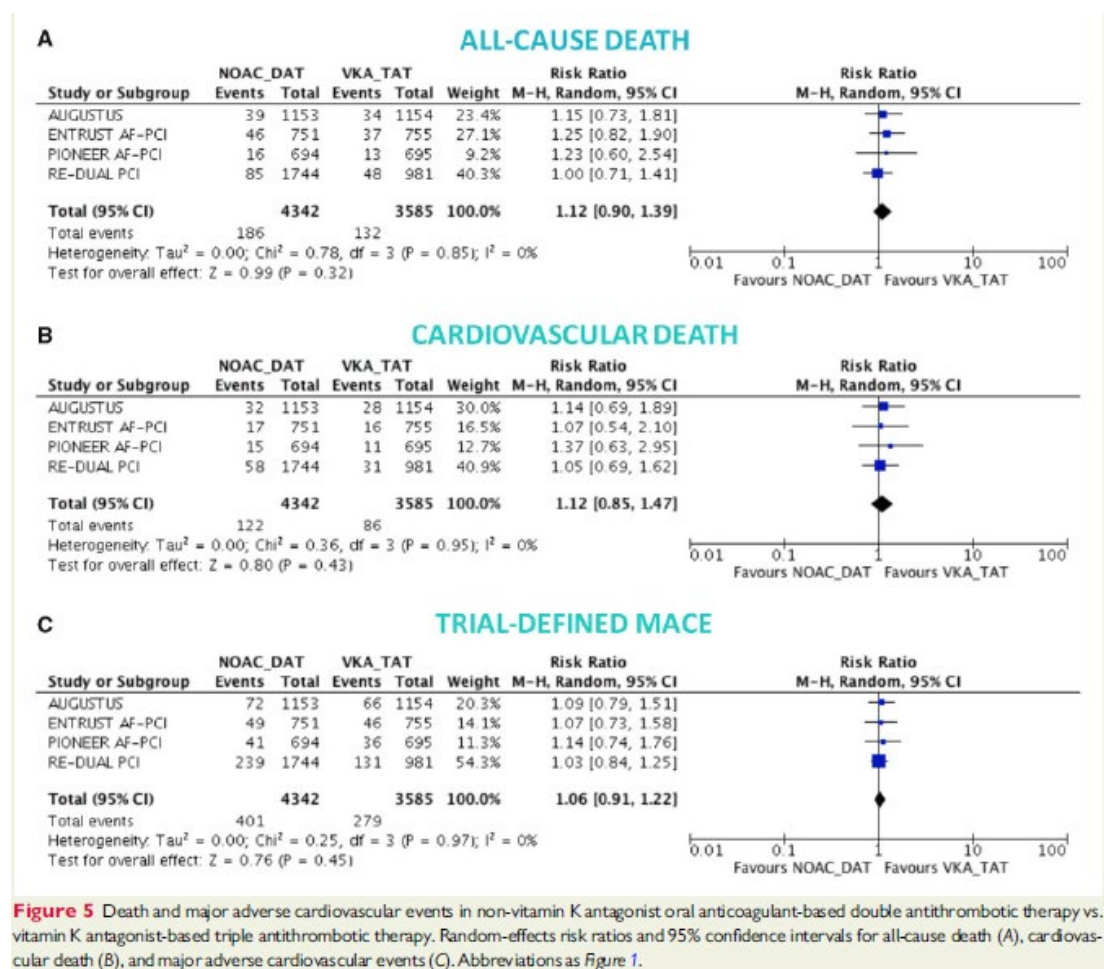
κυμαινόταν από την ημέρα της PCI έως και 14 ημέρες μετά και η διάρκεια παρακολούθησης από 6 έως 14 μήνες.

Ως προς την ασφάλεια σημειώθηκε μείωση στο πρωτεύον σημείο μείζονων και μη αιμορραγιών (ISTH, CRNMB) στο σκέλος της DAT έναντι της TAT (13,4% vs 20.8%, μείζονες 4,1% vs 6.4%, μη μείζονες 9,8% vs 14.9%) με ακόμη πιο σαφή υπεροχή στη σύγκριση NOAC-DAT vs VKA-TAT στην οποία σημειώθηκε μάλιστα και στατιστικά σημαντική διαφορά στις ενδοκράνιες αιμορραγίες.



Εικόνα 15. Κύρια καταληκτικά σημεία αιμορραγίας μεταξύ NOAC - DAT και VKA - TAT<sup>67</sup>

Μεταξύ DAT και TAT δε σημειώθηκε διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα και πιο συγκεκριμένα όσον αφορά τον καρδιαγγειακό θάνατο (2.6% vs 2.4%) , το θάνατο από κάθε αιτία (4% vs 3.7%), το εγκεφαλικό (1.1% vs 1,1%) και τα MACE (8.6% vs 8%) . Η DAT συσχετίστηκε οριακά με αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου (3,6% vs 3%) και θρόμβωσης stent (1% vs 0.6%) διαφορά που δε παρατηρήθηκε στο σχήμα δαβιγατράνης των 150mg.<sup>67</sup>



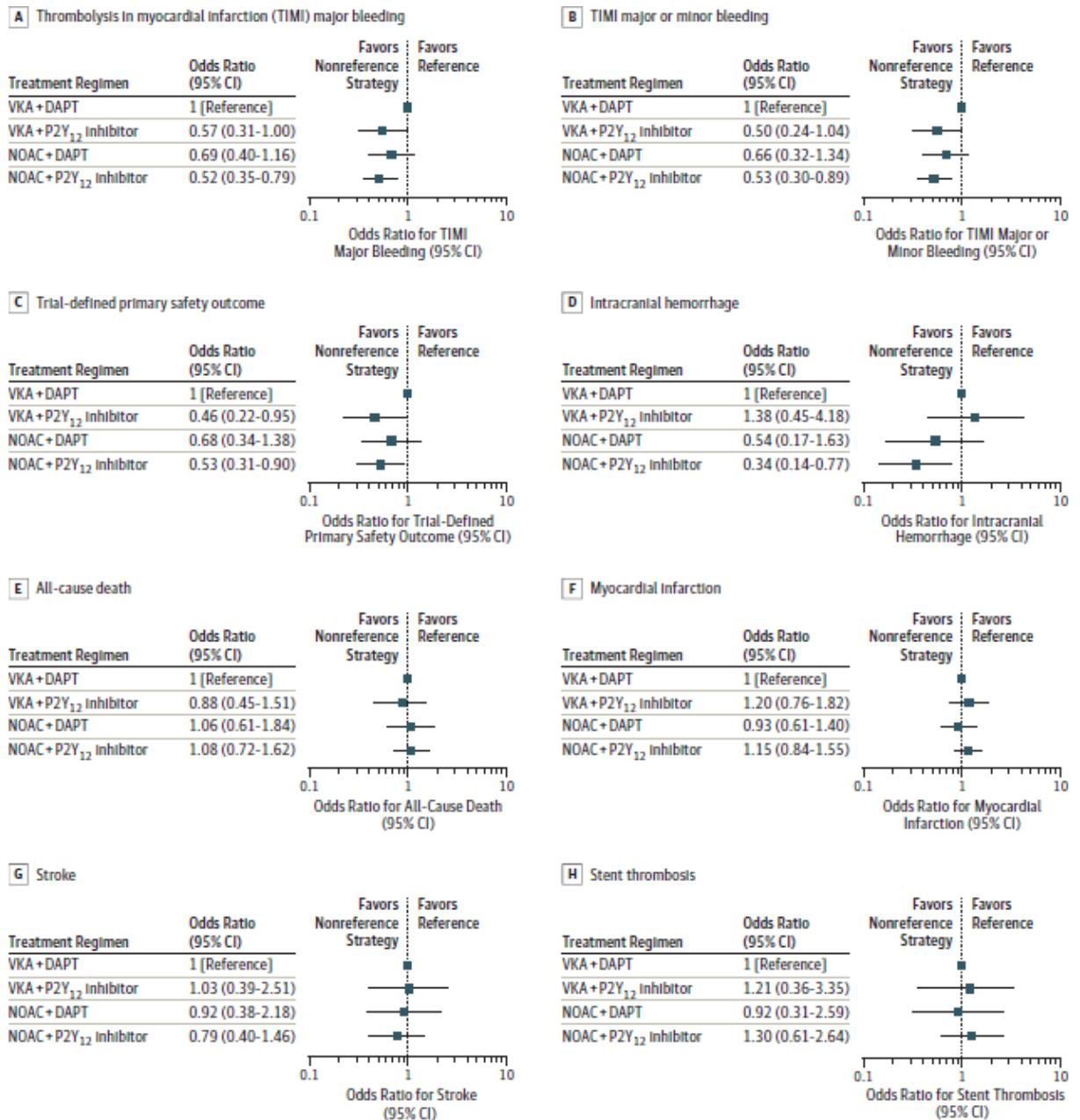
**Εικόνα 16.** Θάνατοι και MACE σε non VKA OAC διπλή αντιθρομβωτική αγωγή vs VKA τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή.<sup>67</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μείωση στις ενδοκράνιες αιμορραγίες που είχε ήδη διατυπωθεί από τις μελέτες σύγκρισης NOACs vs VKAs για ασθενείς με κολπική

μαρμαρυγή<sup>3</sup> παρατηρήθηκε και στις τέσσερις παραπάνω μελέτες και έγινε στατιστικά σημαντική όταν από την ανάλυση αφαιρέθηκε το τμήμα VKA βασιζόμενη DAT και NOAC βασιζόμενη TAT . Έμμεσα το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η μείωση των ενδοκράνιων αιμορραγιών πηγάζει από τη σύγκριση NOAC vs VKA.<sup>67</sup>

Ένα άλλο σημαντικό συμπέρασμα της μετανάλυσης αυτής που δεν ήταν εμφανές σε άλλες παρόμοιες είναι ότι ναι μεν υπάρχει όφελος ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο αλλά με κόστος την αύξηση καρδιακών (όχι εγκεφαλικών) ισχαιμικών συμβάντων. Η παρατήρηση αυτή εγείρει προβληματισμούς για την απόφαση πρώιμης διακοπής της ασπιρίνης (σημασία αναστολής COX-1 ; ανεπαρκής κάλυψη μόνο από κλοπιδογρέλη);, την ανάγκη εξατομίκευσης κατά τη λήψη αποφάσεων αλλά και την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη άλλων P2Y<sub>12</sub>( πρασουγρέλη , τικαγκρελόρη ) έναντι κλοπιδογρέλης. Η διαφορά δεν ήταν εμφανής στο σκέλος δαβιγατράνης 150 mg ( ενώ η δόση δαβιγατράνης 110 mg ήταν σε συμφωνία).<sup>67</sup>

Στο ίδιο μήκος κύματος κινείται και η **μετανάλυση των Lopes et al. του 2020** στην οποία συμπεριλήφθηκαν οι μελέτες WOEST, PIONEERS AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS και ENTRUST AF-PCI. Αναλύθηκαν 11542 ασθενείς εκ των οποίων άνδρες 69-83%, γυναίκες 20-26%, λευκοί >90%, μέσου όρου ηλικίας 70 με 72 ετών, με εικόνα ACS 25-28% . Ο συνδυασμός NOAC με έναν P2Y<sub>12</sub> αναστολέα συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο αιμορραγιών (και δη ενδοκράνιων) σε σχέση με VKA και DAPT . Αναλυτικά ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) για TIMI μείζονα αιμορραγία για VKA + DAPT σε σχέση με VKA + P2Y<sub>12</sub> αναστολέα ήταν 0,57, για NOAC + DAPT 0,52, NOAC + P2Y<sub>12</sub> αναστολέα 0,52 και αντίστοιχα ORs για MACE ήταν 0,97 0,95, και 1,03. Οι αιμορραγίες ήταν χαμηλότερες όταν αφαιρέθηκε η ασπιρίνη ( τόσο σε VKA όσο και NOAC σχήμα ) ωστόσο εμφανίστηκαν περισσότερες περιπτώσεις θρόμβωσης stent υπογραμμίζοντας και εδώ την ανάγκη για προσεκτική επιλογή στρατηγικής στους ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. <sup>68</sup>



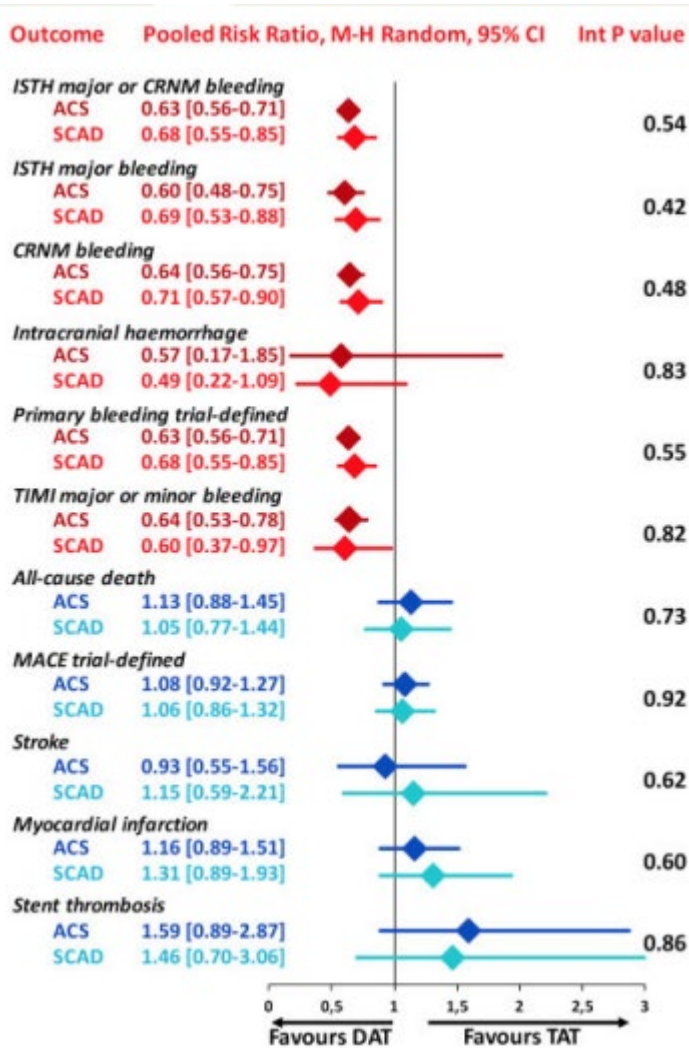
Εικόνα 17. Καμπύλες Forest Plot για τα ευρήματα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας<sup>68</sup>.

Σε μία πιο πρόσφατη μετανάλυση του 2021 δημοσιευμένη πάλι από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική εταιρεία και μάλιστα σε κάποιο βαθμό κοινής συγγραφικής ομάδας με τη προηγούμενη τίθενται υπό επεξεργασία πλέον όλα τα δεδομένα των βασικών μελετών και εστίασε διακριτά τόσο σε ασθενείς με ACS όσο και σε εκείνους με σταθερή στεφανιαία νόσο (SCAD).<sup>69</sup> Η συνεισφορά αυτής της μελέτης απορρέει από το γεγονός ότι ασθενείς που παρουσιάζονται με ACS ίσως αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο

κίνδυνο για εμφάνιση ισχαιμικής επιπλοκής και ωφελούνται περισσότερο από ισχυρότερο ή παρατεινόμενο σχήμα DAPT σε σχέση με τους SCAD.<sup>70</sup>

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μετανάλυσης το πρωτογενές σημείο ασφάλειας (ορμώμενο από τις μείζονες κατά ISTH και λοιπές CNRRB αιμορραγίες ) ήταν χαμηλότερο στην ομάδα DAT έναντι της TAT τόσο στους ACS (12.2% vs 19.4%) όσο και στους SCAD (14.6% vs 22%) ασθενείς. Ο κίνδυνος για ενδοκράνια αιμορραγία ήταν οριακά μειωμένος κατά 43% στην ομάδα DAT ομοίως για ACS και SCAD ασθενείς.<sup>69</sup> Τα MACE (ACS 9.6% vs 8.9%, SCAD 7.3% vs 6.9%) , ο θάνατος από κάθε αιτία (ACS 4,5% vs 4%, SCAD 3.5% vs 3.3%) , τα εγκεφαλικά επεισόδια (ACS 1.3% vs 1.3%, SCAD 0.9% vs 0.8% ) δεν είχαν αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ DAT και TAT ενώ τα εμφράγματα μυοκαρδίου και η θρόμβωση του Stent ήταν ελαφρώς αλλά όχι αξιοσημείωτα υψηλότερη στην ομάδα DAT (ACS 4,4% vs 3.7%, SCAD 2.8% vs 2,1%). Ακόμη έγινε εκτίμηση της σχέσης οφέλους – βλάβης (Number needed to treat vs number needed to harm) και φάνηκε στην ομάδα ASC ότι το όφελος υπερσχύει της βλάβης κάτι που δεν επεκτάθηκε στην ομάδα SCAD όπου οι μείωση αιμορραγιών δεν επικάλυπτε τα ποσοστά των εμφραγμάτων μυοκαρδίου.<sup>69</sup> Η δαβιγατράνη των 110 mg σχετίστηκε με ελαφρώς αυξημένα ποσοστά εμφράγματος μυοκαρδίου σε σύγκριση με εκείνη των 150 mg στους ασθενείς ACS (αλλά όχι στους SCAD).

Το γενικό συμπέρασμα της μετανάλυσης είναι πως φαίνεται στην στρατηγική DAT ο κίνδυνος για αιμορραγία να είναι μικρότερος είτε πρόκειται για ACS είτε για SCAD ασθενείς ενώ ταυτόχρονα η αποτελεσματικότητα δεν αλλάζει τόσο για ACS όσο και για SCAD ασθενείς , κάτι που αναφορικά με τα ελαφρώς αυξημένα εμφράγματα μυοκαρδίου της DAT υποδηλώνει ότι ίσως είναι ανεξάρτητα της κλινικής εικόνας του ασθενούς.<sup>69</sup>



Εικόνα 18. Σύνοψη τελικών σημείων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ DAT και TAT που καταδεικνύει συνέπεια αποτελεσμάτων τόσο σε ACS όσο και SCAD ασθενείς MACE: major adverse cardiovascular events<sup>69</sup>

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η διαφορά κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου / θρόμβωση του stent στους ασθενείς DAT έναντι TAT δεν ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ACS έναντι SCAD και ότι ACS ασθενείς έναντι SCAD έχουν όφελος ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο στο σκέλος της DAT η έρευνα καταλήγει ότι μόνο η κλινική παρουσία δεν αρκεί για να καθοριστεί η μετά τη PCI αντιθρομβωτική στρατηγική σε ασθενείς που λαμβάνουν NOACs. Εξάιρεση αποτελεί η δόση δαβιγατράνης 110 mg – DAT όπου παρατηρήθηκαν ελαφρώς αυξημένα ποσοστά εμφραγμάτων μυοκαρδίου (δε παρατηρήθηκε στη δόση των 150 mg).<sup>69</sup>

Άλλη μία **ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2021 των Bocchino et. Al.**, επισημαίνει επιπλέον προβληματισμούς που πλαισιώνουν την αντιθρομβωτική θεραπεία και προσπαθεί να αντλήσει στοιχεία από τις παραπάνω μελέτες. Μείζον θέμα είναι η απαιτούμενη διάρκεια του αντιθρομβωτικού σχήματος. Στην ISAR – TRIPLE φάνηκε ότι η TAT 6 εβδομάδων σε σχέση με την TAT 6 μηνών μετά από DES δεν έχει σημαντική διαφορά όσον αφορά τόσο τις ισχαιμικές επιπλοκές όσο και τις μείζονες αιμορραγίες. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται και στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ECS όπου για τα NSTE-ACS συστήνεται βραχείας διάρκειας TAT έως μία εβδομάδα για ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή μετά από PCI και σε ασθενείς όπου ο κίνδυνος θρόμβωσης υπερβαίνει εκείνον της αιμορραγίας το μέγιστο έως έναν μήνα (σε ασθενείς με επέμβαση σε 3 αγγεία, μήκος stent > 60 mm, βλάβη διακλάδωσης με 2 stent, τοποθέτηση > 2 stent ή χρόνια απόφραξη). Μετά από αυτό το διάστημα συστήνεται η διπλή αγωγή με OAC και αντιαιμοπεταλιακό για 12 μήνες (ACS) ή 6 μήνες (CCS) και μη επιλεγμένη PCI αν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος από εκείνον της θρόμβωσης ανεξάρτητα από τον τύπο Stent. Έπειτα ακολουθεί μονοθεραπεία με OAC αν δεν υπάρξουν νέες θρομβώσεις. Για τους NSTEM-ACS που αντιμετωπίζονται συντηρητικά συστήνεται OAC και αντιαιμοπεταλιακό έως ένα χρόνο. Η διάρκεια πρέπει να απορρέει και από την εκτίμηση κινδύνου θρομβώσεων CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> VASc και GRACE score σε συσχέτιση με τον αιμορραγικό κίνδυνο από το HASBLED score.<sup>71</sup>

Ένα δεύτερο θέμα που θίχτηκε στη συγκεκριμένη μετανάλυση ήταν η επιλογή P2Y<sub>12</sub> αναστολέα. Οι μεγάλες μελέτες στο 90% των περιπτώσεων χρησιμοποίησαν κλοπιδογρέλη ενώ στη μελέτη RE-DUAL PCI δε χρησιμοποιήθηκε καθόλου πρασουγρέλη. Παρ όλα αυτά μία υποανάλυση της RE-DUAL PCI σε σχέση με την TAT-βαρφαρίνη-τικαγκρελόρη η δαβιγατράνη (των 110 και 150mg) σε συνδυασμό με τικαγκρελόρη είχε χαμηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο (υψηλότερος σε σχέση με κλοπιδογρέλη στα δύο αντίστοιχα σχήματα). Το δεδομένο αυτό ίσως αναδεικνύει μία επιλογή για ασθενείς με στεφανιαία νόσο και κοιλιακή μαρμαρυγή και αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση ή για ασθενείς που δεν είχαν ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη. Όπως και να 'χει η εκλογής θεραπεία παραμένει η κλοπιδογρέλη.<sup>71</sup>



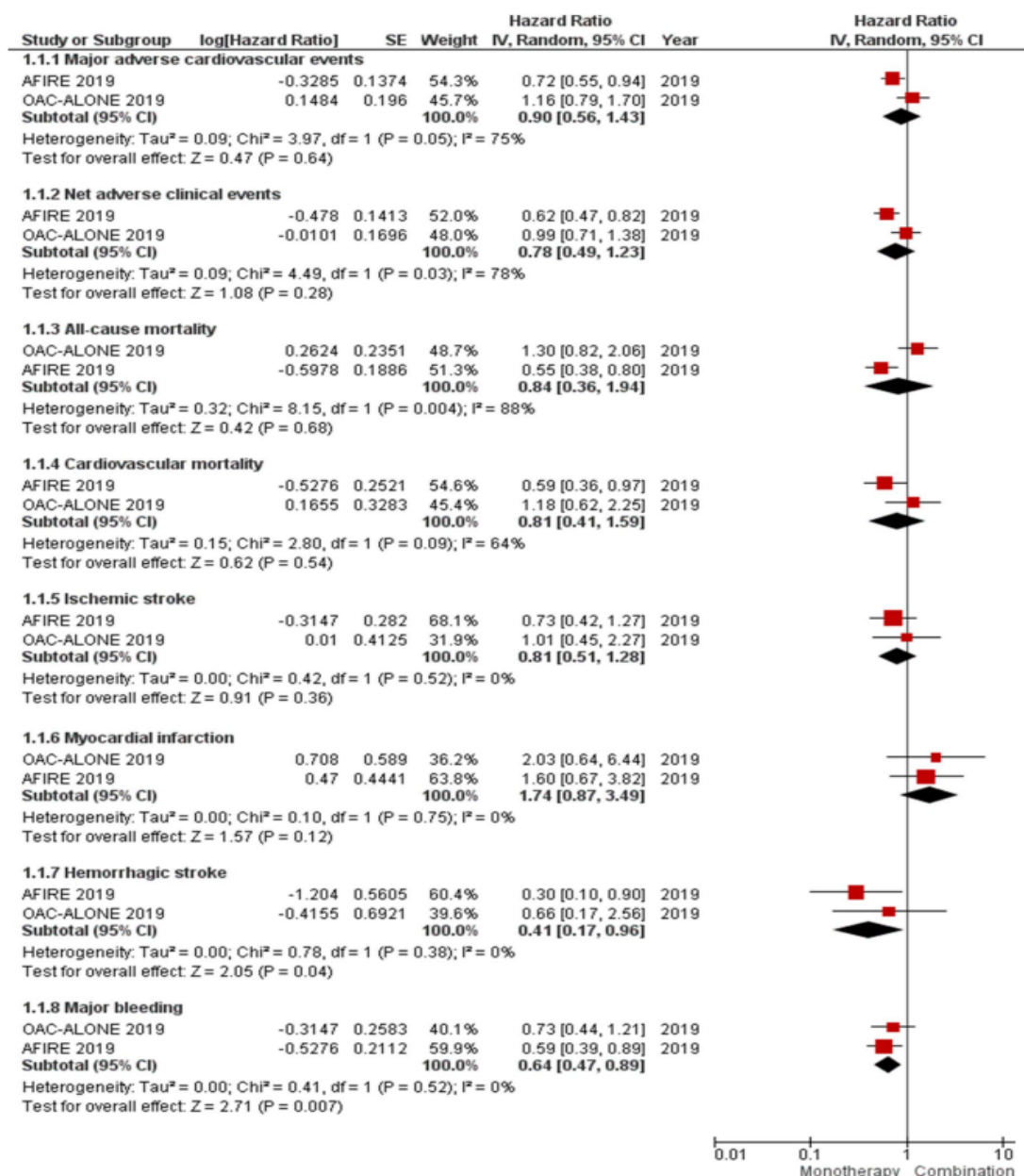
## Μακροπρόθεσμη αγωγή

Για ασθενείς με σταθερή πλέον στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή ή που έχει παρέλθει τουλάχιστον ένας χρόνος από την PCI, CABG ή ACS έχουν γίνει δύο προσπάθειες τυχαιοποιημένης μελέτης: η OAC ALONE και η AFIRE καθώς και αρκετές μελέτες παρατήρησης με μεγάλη δεξαμενή ασθενών.

Το 2019 δημοσιεύτηκε η **μετανάλυση των So-Young Lee et. al.** με θέμα την OAC μονοθεραπεία σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο όπου συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από τις τυχαιοποιημένες μελέτες και μελέτες παρατήρησης. Συμπεριλήφθηκαν 8855 (8,5% υπό DOAC) ασθενείς από 6 μελέτες. Οι ασθενείς υπό OAC + SAPT (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) συσχετίστηκαν με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο (HR 1.61 95% CI 1.38-1.87) χωρίς αξιοσημείωτη διαφορά όσον αφορά τα MACE (HR 1.09, 95% CI 0.92-1.29). Αναλύοντας υποομάδες φάνηκε ότι ο συνδυασμός OAC + SAPT συνδέθηκε με περισσότερα MACE σε ασθενείς που είχαν ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. Η μετανάλυση αυτή υπογραμμίζει σε συμφωνία με προγενέστερες μελέτες τα αυξημένα MACE στους OAC + SAPT καθώς οι αυξημένες αιμορραγίες σε αυτή την ομάδα οδηγούν σε απορρύθμιση της αντιθρομβωτικής αγωγής. Η μελέτη ωστόσο είχε σημαντικούς περιορισμούς όπως η ποικιλότητα αναφορά διαστρωμάτωσης του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου στις υπό ανάλυση μελέτες αλλά και η χαμηλή συμμετοχή ασθενών που λάμβαναν DOAC.<sup>72</sup>

Στη μετανάλυση των **Waqas et. al.** του 2020 επεξεργάστηκε 7 άρθρα με σκοπό τη σύγκριση της συνδυαστικής αγωγής έναντι της μονοθεραπείας. Συνολικά 11070 ασθενείς μελετήθηκαν και φάνηκε σημαντικά μεγαλύτερος αιμορραγικός κίνδυνος στο σκέλος OAC + SAPT (HR 1.62 95% CI, 1.4 – 1.86,  $p < 0,0001$ ). Σε συμφωνία με προηγούμενες εργασίες δεν κατέληξε σε αξιοσημείωτη διαφορά όσον αφορά τα MACE (HR 1.14; 95% CI 0.97-1.34,  $p = 0.11$ ), το θάνατο από κάθε αιτία (HR 1.15; 95% CI 0.94-1.40,  $p = 0.16$ ) και τα εγκεφαλικά επεισόδια (HR 1.05; 95% CI 0.77-1.43,  $p = 0.78$ ). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει ότι από τη μελέτη των υποσυνόλων φάνηκε ότι οι ασθενείς με διπλή αγωγή και ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου είχαν κατά 19% μεγαλύτερο κίνδυνο για MACE και μάλιστα έφθανε το 39% όταν ως OAC στη διπλή αγωγή ήταν η ριβαροξαμπάνη.<sup>73</sup> Στη τρέχουσα χρονική περίοδο οι **Min Soo Cho et. al.**, διεξάγουν

τη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη EPIC-CAD όπου εξετάζεται ως μακροπρόθεσμη αγωγή σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή ή εντοξαμπάνη. Πρόκειται για ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ( με σταθερή στηθάγχη και επαναγγείωση μετά από μήνες, μετά το πέρας 12 μηνών από ACS, ή υπό φαρμακευτική αγωγή μόνο) και κολπική μαρμαρυγή (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc >= 2) που θα τυχαιοποιηθούν σε μία ομάδα μονοθεραπείας με εντοξαμπάνη και μία δεύτερη συνδυαστικής αγωγής με εντοξαμπάνη + SAPT.<sup>74</sup>



Εικόνα 19. Forest plot πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων μετανάλυσης Khieri B. Et Al. <sup>75</sup>

στη μετανάλυση των **Babikir Khieri et. al.** Που επεξεργάστηκε τα στοιχεία από την AFIRE και OAC ALONE φάνηκε μικρότερος κίνδυνος αιμορραγιών (μείζονων και μη) και όχι περισσότερα MACE στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο υπό OAC μονοθεραπεία συγκριτικά με διπλή αγωγή.<sup>75</sup>

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΤΕΥΘΗΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

Το 2018 ο Ευρωπαϊκός σύνδεσμος καρδιακού ρυθμού (EHRA) δημοσίευσε οδηγίες για την βέλτιστη χρήση των νεότερων αντιπηκτικών. Στο κεφάλαιο που αφορά ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο αναλύονται και δίνονται οδηγίες για τη διαχείριση τριών σχετικών κλινικών σεναρίων:

### **Σενάριο 1<sup>ο</sup> : ασθενείς με γνωστή κολπική μαρμαρυγή υπό NOAC που υποβάλλονται σε στεφανιαία παρέμβαση**

Αρχικά σε περίπτωση προγραμματισμένης παρέμβασης ή NSTEMI/ACS γίνεται σύσταση για προσωρινή διακοπή των NOACs σε αντίθεση με τα VKAs (διατηρούνται σε εκλεκτική και επείγουσα PCI) αλλά συστήνεται η συνέχισή τους σε ACS που αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Η προσέγγιση μεταξύ NOACs και VKAs διαφέρει καθώς για τα πρώτα δεν υπάρχουν σταθμισμένα μέτρα ελέγχου της αντιπηκτικής δράσης, πρέπει να ελέγχεται η τελευταία λήψη, υπάρχει μεταβλητότητα της νεφρικής λειτουργίας η οποία είναι και άγνωστη στην εμφάνιση ενός ACS, έχουν συγκεκριμένο στόχο (Χα, ΙΙ) και όχι πολυπαραγοντική όπως οι VKAs οπότε μπορούν να διακοπούν ώστε να ξεκινήσει με ασφάλεια το αντιθρομβωτικό σχήμα οξείας φάσης.

Η πρασουγρέλη και τικαγκρελόρη αντενδείκνυνται για την τριπλή αγωγή (TAT) (με εξαίρεση τις πρώτες ημέρες) ωστόσο μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη διπλή σε ειδικές περιπτώσεις όπως προηγούμενη θρόμβωση stent, σημαντικά υψηλός θρομβωτικός κίνδυνος και ACS. Σε υποσύνολο της RE-DUAL PCI η τικαγκρελόρη σε σχήμα DAT φάνηκε ασφαλής και αποτελεσματική.

Σε σταθερή στεφανιαία νόσο και προγραμματισμένη PCI χρησιμοποιείται περιεπεμβατικά UFH (70IU/kg) ή μπιβαλιρουδίνη (μικρότερος χρόνος ημίσειας ζωής) και όχι τόσο η ενοξαπαρίνη, αφού έχει διακοπεί η λήψη NOAC τουλάχιστον για 12 – 24 ώρες. Πλέον χρησιμοποιούνται τα νεότερα DES έναντι BMS καθώς δεν ισχύει η παλαιότερη ανάγκη για παρατεταμένη TAT και δεν υπάρχει λόγος για μετάβαση από NOAC σε VKA.

Όταν ο ασθενής παρουσιαστεί με ACS χορηγείται – αν δεν υπάρχει αντένδειξη ασπιρίνη (150 – 300 mg) και P2Y<sub>12</sub> αναστολέας (έχουν καθυστερημένη έναρξη δράσης οπότε η χορήγηση ασπιρίνης είναι απαραίτητη – μπορεί να αποφευχθούν ίσως

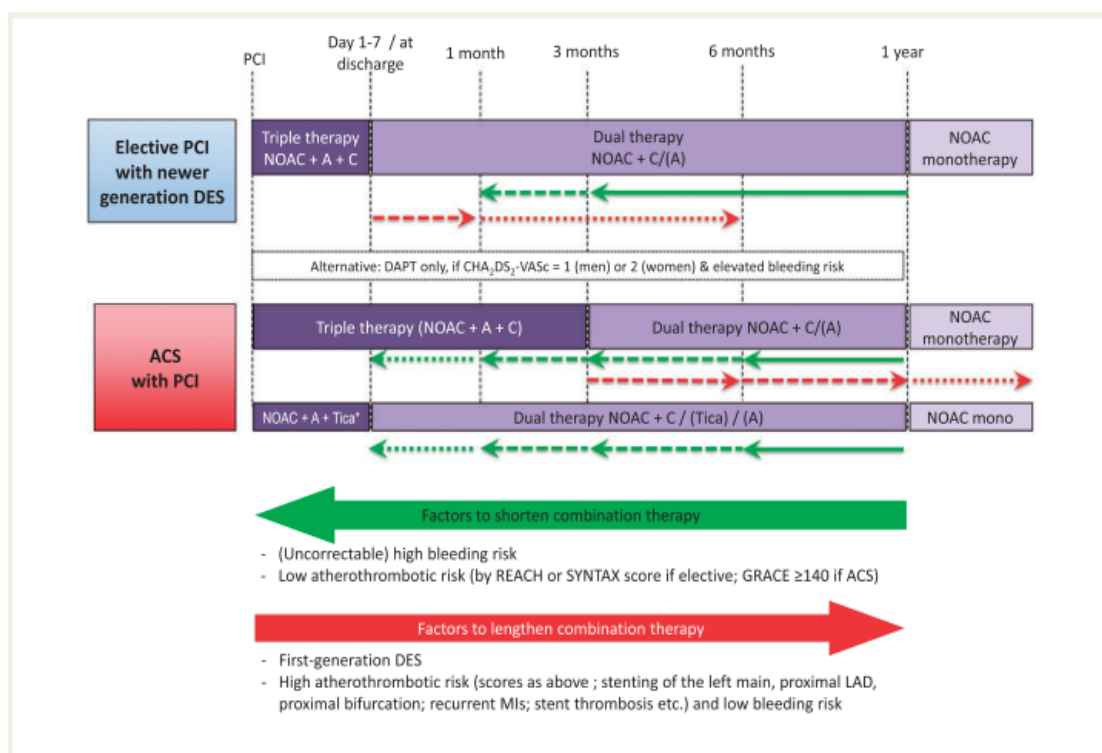
μόνο σε εύθραυστους ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο). Σε STEMI – ACS αντιμετώπιση εκλογής είναι η πρωτογενής PCI και χορηγείται αντιπηκτική αγωγή (UFH, μπιβαλιρουδίνη ή ενοξαπαρίνη – αντενδείκνυται το Fondaparinux) ανεξαρτήτως χρόνου λήψης των NOACs , ενώ η χρήση αναστολέων Gp IIb/IIIa αποθαρρύνεται εκτός κι αν κριθεί απαραίτητη . Εάν δεν είναι δυνατή η πρωτογενής PCI και διενεργηθεί ινωδόλυση η επιπλέον UFH ή ενοξαπαρίνη καλό είναι να αποφευχθεί έως 12 ώρες μετά τη τελευταία λήψη NOAC και με φυσιολογικό έλεγχο χρόνων πήξης (APTT για δαβιγατράνη, PT για τους άντι- Χα). Στα NSTEMI – ACS μπορεί να χορηγηθεί ενοξαπαρίνη ή Fondaparinux τουλάχιστον 12 ώρες μετά τη τελευταία λήψη NOAC, η UFH και μπιβαλιρουδίνη συνιστώνται σε καταστάσεις διάσωσης εν αναμονή παρέμβασης ενώ οι GP IIb/IIIa αναστολείς να αποφεύγονται . Σε επείγουσες καταστάσεις μπορεί να ακολουθηθεί η ίδια στρατηγική με τα STEMI – ACS. Μετά τη παρέμβαση (ακόμη και CABG) η επανέναρξη των NOACs γίνεται αμέσως μετά τη διακοπή των παρεντερικών αντιπηκτικών εφόσον οι ασθενείς είναι σταθεροποιημένοι . Η ακόλουθη αγωγή TAT – DAT και η διάρκειά της βασίζεται στην εξατομικευμένη προσέγγιση του ασθενούς με υπολογισμό του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου με τη TAT να είναι όσο το δυνατό βραχύτερη ( εάν είναι δυνατό έναρξη DAT εντός 1 έως 7 ημερών).

Το διάστημα από το εξιτήριο έως και ένα χρόνο αποτελεί ένα σύνθετο πεδίο για το οποίο έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες. Γίνεται εκτίμηση του εμβολικού, θρομβωτικού , αιμορραγικού κινδύνου (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, GRACE, HASBLED score) για να αποφασιστεί ο τύπος (τριπλή διπλή) της αντιθρομβωτικής αγωγής , η διάρκειά , η δοσολογία , το είδος των φαρμάκων . Σε ασθενείς με ιδιαίτερα υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο η TAT μπορεί να διαρκέσει από 1 έως 6 μήνες και έπειτα να ακολουθήσει DAT έως τη συμπλήρωση ενός έτους . Να σημειωθεί ότι υπάρχει μία μικρή μερίδα ασθενών με χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0-1 για άνδρες , 1-2 για γυναίκες δηλαδή μόνη παράμετρος η στεφανιαία νόσος) που μπορεί να λάβουν μόνο DAPT.

Μετά το πέρας ενός έτους από την PCI ή ACS συνιστάται η μονοθεραπεία με NOAC. Εξαιρέση μπορεί να αποτελέσουν ασθενείς με ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για στεφανιαία επεισόδια όπου επεκτείνεται η χρήση αντιαιμοπεταλιακού πέραν των 12 μηνών και αντιστρόφως μπορεί να διακοπεί στους 6 μήνες σε ασθενείς με χαμηλό ισχαιμικό και υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο μετά από PCI σε έδαφος σταθερής στηθάγχης.<sup>76</sup>

## Σενάριο 2<sup>ο</sup> : ασθενής με πρόσφατο ACS (<1 έτος) και νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή

Όταν η κολπική μαρμαρυγή εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους από ACS/PCI και υπάρχει ένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής τότε συνιστάται η έναρξη NOAC και παράλληλα η διαστρωμάτωση κινδύνου για τη συνέχιση της DAPT. Η προσέγγιση μπορεί να ακολουθήσει τη περίπτωση του πρώτου σεναρίου κατά το διάστημα του πρώτου έτους από το ACS/PCI. Γενικά οι οδηγίες για τα ACS χωρίς ένδειξη για OAC περιλαμβάνουν DAPT για ένα



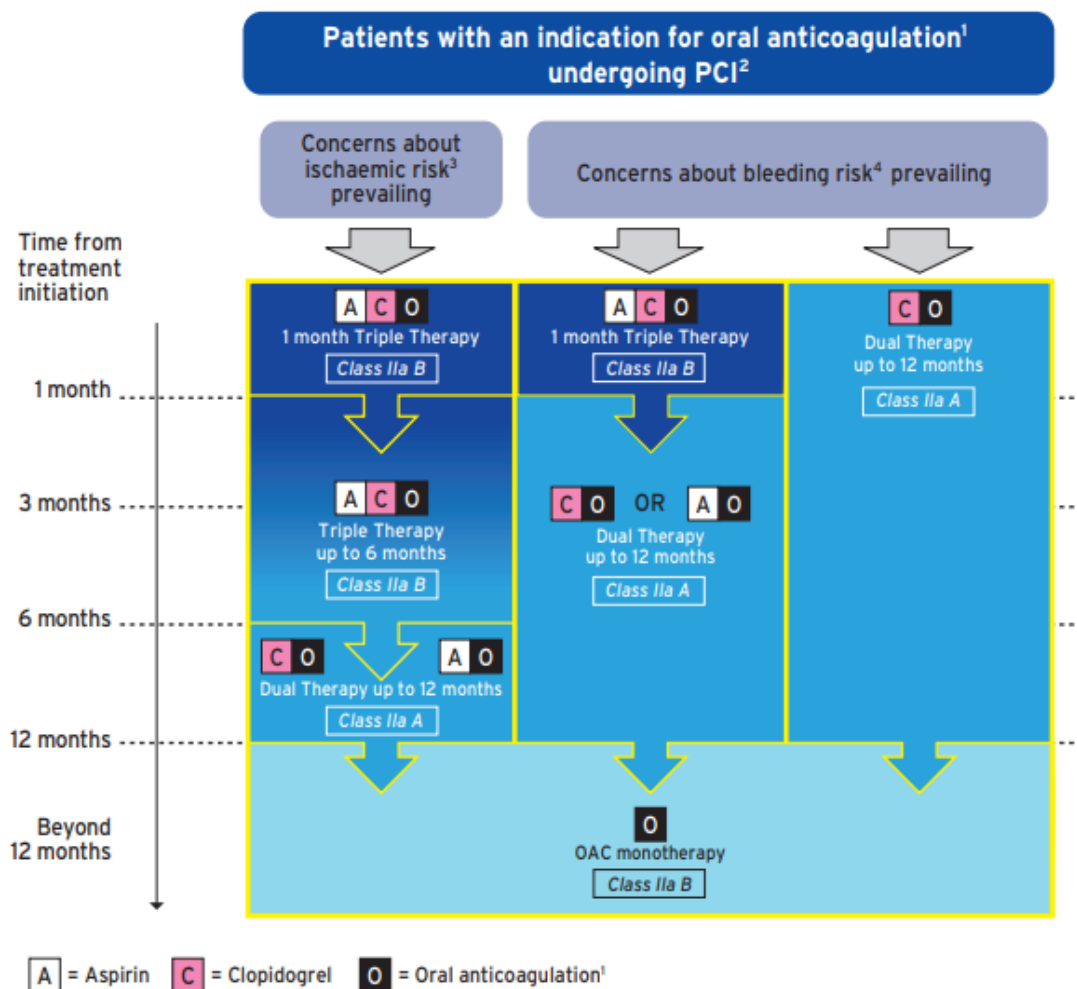
Εικόνα 20. Μακροπρόθεσμη αγωγή σε ασθενείς υπό nonVKA OAC μετά από PCI ή ACS<sup>76</sup>

έτος (ίσως και περισσότερο σε υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο) και σε κάποιες περιπτώσεις βραχύτερο σχήμα 3 – 6 μηνών σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο.

### **Σενάριο 3<sup>ο</sup> : ασθενής με σταθερή στεφανιαία νόσο (ACS> έτος) εμφανίζει κολπική μαρμαρυγή**

Βάσει του CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score αν πρέπει να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή η μονοθεραπεία με NOACS θεωρείται επαρκής . Και στη περίπτωση αυτή φαίνεται ότι τα NOACs υπερτερούν των VKAs και μάλιστα για την δαβιγατράνη το καθαρό κλινικό όφελος διατηρήθηκε χωρίς αύξηση του συνολικού αριθμού επεισοδίων μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα για την επιμέρους σύγκριση μεταξύ των NOACs.<sup>76</sup>

Το 2018 δημοσιεύτηκαν και οι κατευθυντήριες **οδηγίες επαναγγείωσης μυοκαρδίου της ESC**. Σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά γίνεται σύσταση για περιεπεμβατική χορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης , σε τοποθέτηση stent ανεξάρτητα από το είδος του, η TAT να διαρκεί 1 μήνα και να φθάνει έως το μέγιστο 6 σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο (ανατομικά χαρακτηριστικά , χαρακτηριστικά παρέμβασης) εφόσον υπερκαλύπτεται ο αιμορραγικός. Εάν πρόκειται για χαμηλό ισχαιμικό που επισκιάζεται από υψηλό αιμορραγικό μπορεί να χορηγηθεί DAT με κλοπιδογρέλη και OAC. Για μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και σε μη υπάρχουσες άλλες αντενδείξεις τα NOAC προτιμώνται των VKA και σε περίπτωση που τα VKA είναι μονόδρομος τότε ο στόχος INR να είναι ο χαμηλότερος επιτρεπτός με TTR>65%. Εάν χρησιμοποιηθεί OAC σε TAT ή DAT μπορεί να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη εγκεκριμένη δόση (IIa)- ριβαροξαμπάνη 15 και δαβιγατράνη 110 mg (IIb).<sup>77</sup>



**Εικόνα 21.** Κατευθυντήριες οδηγίες επαναγγείωσης μυοκαρδίου ESC 2018 , ασθενείς υπό ΟΑΚ που υποβάλλονται σε PCI.<sup>77</sup>

Το 2020 το Αμερικανικό κολλέγιο καρδιολογίας (ACC) εξέδωσε τη γνώμη των ειδικών για τη λήψη αποφάσεων σε ασθενείς με κολπικής μαρμαρυγή (και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση) που επρόκειτο να υποβληθούν σε PCI. Επιγραμματικά υπογραμμίζεται και σε αυτές τις οδηγίες η τάση αποφυγής της τριπλής αγωγής ή της χορήγησης κατά το δυνατό βραχύτερο διάστημα (σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο έως μέγιστο 30 ημέρες με την ασπιρίνη να αποτελεί το τρίτο σκεύασμα ) και η προτίμηση διπλής αγωγής που απαρτίζεται από αντιπηκτικό και έναν αναστολέα P2Y<sub>12</sub> (κλοπιδογρέλη κατά κανόνα) και μετά το πέρας του ενός έτους συνέχιση μονοθεραπείας με αντιπηκτικό (μπορεί να τεθεί υπό συζήτηση η παράταση της SAPT σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο και παράλληλα χαμηλό αιμορραγικό και αντιστρόφως σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο

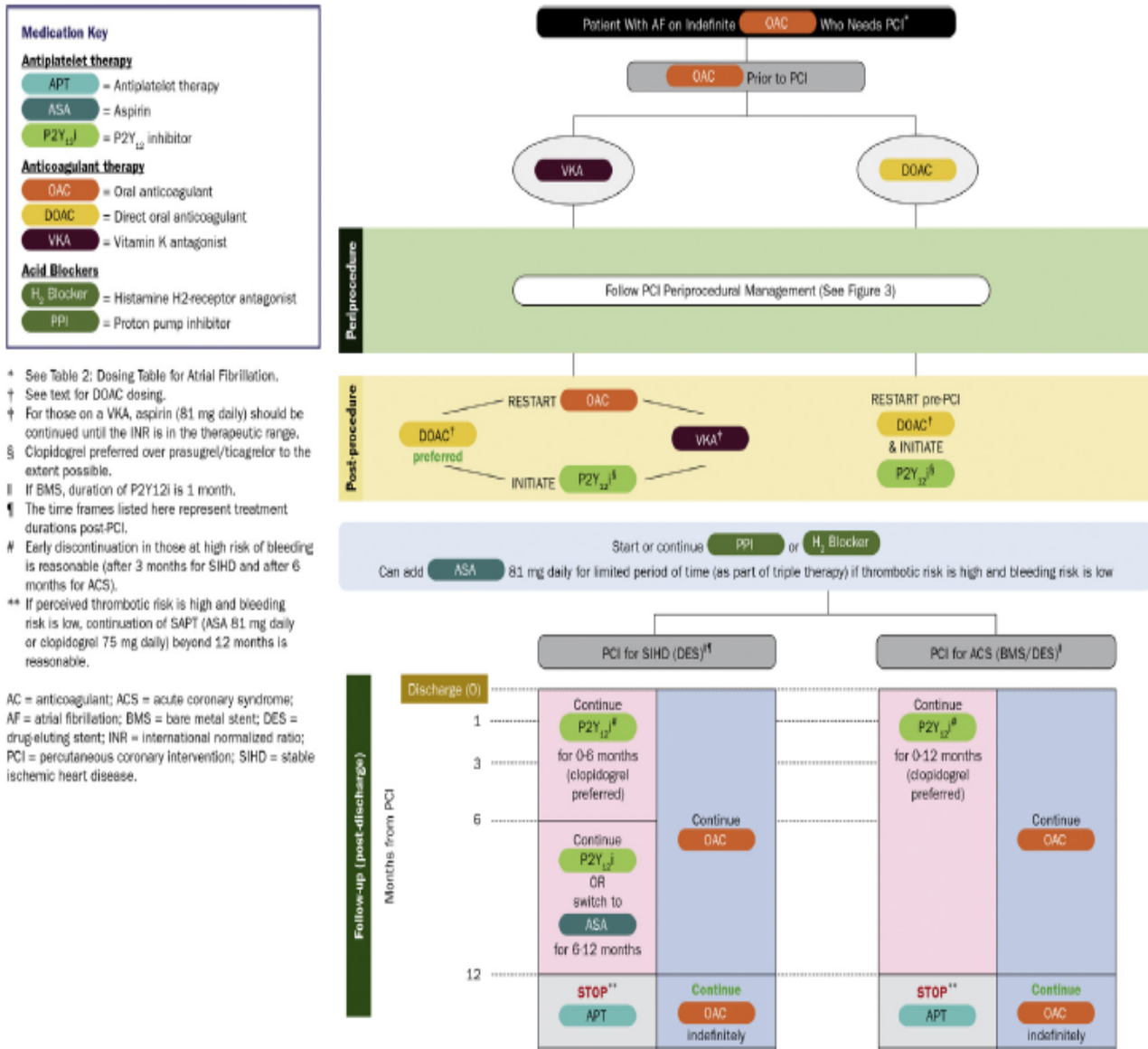


η διακοπή SAPT στους 3 μήνες ή στους 6 μήνες σε περίπτωση ACS ). Εάν δε δύναται ο ασθενής να λάβει NOACs τότε χορηγούνται VKAs με στόχο INR 2-2,5 και τακτικό έλεγχο και εφόσον το σχήμα περιλαμβάνει περισσότερα από 2 αντιθρομβωτικά τότε συνιστάται η χορήγηση αναστολέα αντλίας πρωτονίων ( PPI) ή σε κάποιες περιπτώσεις ανταγωνιστή υποδοχέων ισταμίνης – οι οποίοι διακόπτονται στην φάση μονοθεραπείας με OAC. Η συζήτηση περί μειωμένης αποτελεσματικότητας κλοπιδογρέλης κατά τη συγχορήγηση με PPI ιδίως ομεπραζόλη αποτελεί θέμα, ωστόσο η μέχρι τώρα μοναδική μελέτη έχει καταδείξει προστασία από αιμορραγίες γαστρεντερικού<sup>79</sup>. Ρόλο στη λήψη απόφασης διαδραματίζουν και τα χαρακτηριστικά της αγγειοπλαστικής – ανεξάρτητα από το είδος stent και των βλαβών καθώς οι επιμήκεις ή οι βλάβες διχασμού, η ύπαρξη θρόμβου κ.α. αυξάνουν τον θρομβωτικό κίνδυνο.<sup>78</sup>

### **Κλινικό σενάριο 1<sup>ο</sup> : ασθενής με γνωστή κοιλιακή μαρμαρυγή υπό OAC που χρήζει PCI**

Εάν προ της PCI λάμβανε NOACs συνεχίζεται η χορήγηση του ίδιου και μετά ( συζήτηση για αλλαγή σε VKA σε περίπτωση αλλεργίας , επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας ) , εάν λάμβανε VKA και μπορεί να λάβει DOAC τότε το τελευταίο προτιμάται. Προτιμάται σχήμα DAT με P2Y<sub>12</sub> κατά προτίμηση κλοπιδογρέλη και αν αποφασιστεί η χορήγηση TAT (με ασπιρίνη χαμηλής δόσης ) τότε το διάστημα δε πρέπει να υπερβαίνει τον ένα μήνα, γενικά δε προτιμάται η συνέχιση της TAT μετά το εξιτήριο. Σε υψηλού θρομβωτικού κινδύνου ασθενείς θα μπορούσε να τεθεί υπό συζήτηση η επιλογή της τικαγκρελόρης, ωστόσο η πρασουγρέλη ως μέρος της TAT αντενδείκνυται μέχρι ώρας καθώς έχει φανεί έως και τετραπλάσιος κίνδυνος αιμορραγίας.<sup>80</sup> Η DAPT σε περίπτωση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου μπορεί να διακοπεί στους 6 μήνες σε περίπτωση σταθερής στεφανιαίας νόσου ή στους 12 σε ACS.<sup>78</sup>

**FIGURE 2 Patient With AF on OAC Who Now Needs PCI: Post-Procedure and Long-Term Management of Antithrombotic Therapy**

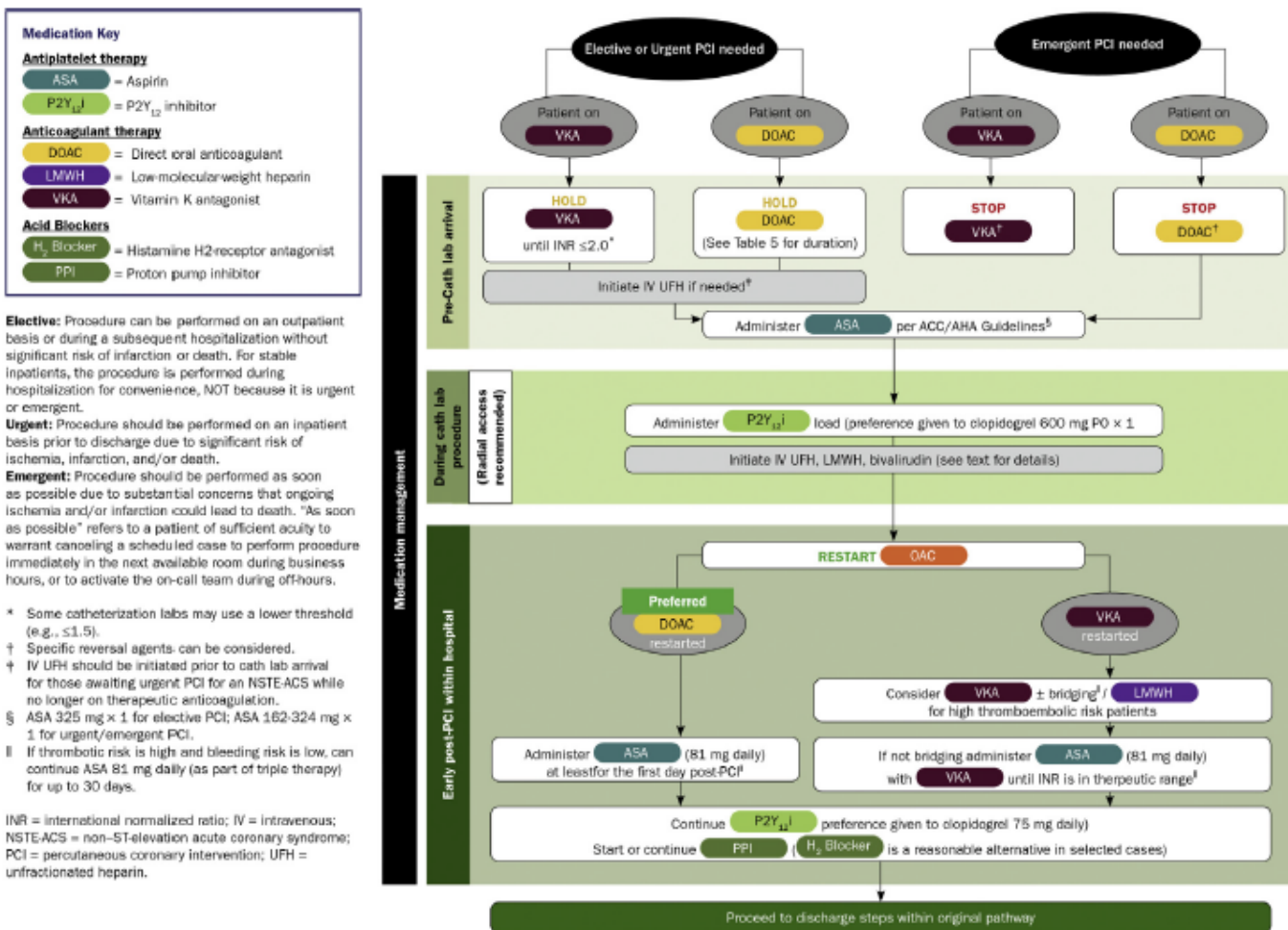


\* See Table 2: Dosing Table for Atrial Fibrillation.  
 † See text for DOAC dosing.  
 ‡ For those on a VKA, aspirin (81 mg daily) should be continued until the INR is in the therapeutic range.  
 § Clopidogrel preferred over prasugrel/ticagrelor to the extent possible.  
 ¶ If BMS, duration of P2Y<sub>12</sub> is 1 month.  
 †† The time frames listed here represent treatment durations post-PCI.  
 ‡‡ Early discontinuation in those at high risk of bleeding is reasonable (after 3 months for SIHD and after 6 months for ACS).  
 ††† If perceived thrombotic risk is high and bleeding risk is low, continuation of SAPT (ASA 81 mg daily or clopidogrel 75 mg daily) beyond 12 months is reasonable.

AC = anticoagulant; ACS = acute coronary syndrome; AF = atrial fibrillation; BMS = bare metal stent; DES = drug-eluting stent; INR = international normalized ratio; PCI = percutaneous coronary intervention; SIHD = stable ischemic heart disease.

**Εικόνα 22.** Ασθενής με κοιλιακή μαρμαρυγή και διενέργεια PCI – αντιθρομβωτική αγωγή μετά την επέμβαση και μακροπρόθεσμη .<sup>78</sup>

**FIGURE 3 Patient on AC Who Now Needs PCI: Perioperative Management of Antithrombotic Therapy**



**Εικόνα 23.** Περιεπεμβατική διαχείριση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI<sup>78</sup>.

**Κλινικό σενάριο 2 : ασθενής υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που εμφανίζει κοιλιακή μαρμαρυγή**

Ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακό για πρωτογενή πρόληψη στεφανιαίας νόσου συστήνεται διακοπή του και έναρξη μονοθεραπείας OAC. Το ίδιο ισχύει και στη κατηγορία ασθενών με σταθερή στεφανιαία χωρίς ιστορικό ACS ή PCI ή εάν έχουν παρέλθει 12 μήνες από την PCI.

Στη περίπτωση ΣΣΝ και PCI <= από 6 μήνες γίνεται σύσταση για διακοπή της ασπιρίνης, συνέχιση κλοπιδογρέλης και έναρξη OAC. Ενώ αν η PCI έχει διενεργηθεί προ 6 έως 12 μηνών συνιστάται η SAPT με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη + OAC μέχρι τη συμπλήρωση 1 έτους από την PCI.<sup>78</sup>

Σε ιστορικό CABG και ΣΣΝ (χωρίς ACS) λαμβάνεται υπόψιν ο χρόνος από τη διενέργεια της επέμβασης και συστήνεται έως τη συμπλήρωση ενός έτους ασπιρίνη και OAC και εν συνεχεία διακοπή της ασπιρίνης.<sup>81</sup>

Εάν ασθενείς με ιστορικό ACS εμφανίσουν νέα κολπική μαρμαρυγή σε διάστημα μικρότερο των 12 μηνών από το ACS και έχουν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή τότε συστήνεται η διακοπή της ασπιρίνης, συνέχιση P2Y<sub>12</sub> (προτιμάται η κλοπιδογρέλη) και γίνεται έναρξη OAC. Μετά του πρώτους 12 μήνες η σύσταση είναι μονοθεραπεία με OAC. Ωστόσο σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και χαμηλό θρομβωτικό μπορεί να σκεφθεί κανείς βραχύτερη διάρκεια αντιαμοπεταλιακής θεραπείας και αντιστρόφως σε υψηλό ισχαιμικό και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο να παραταθεί η SAPT (κλοπιδογρέλη 75 ή ασπιρίνη 81) πέραν των 12 μηνών.<sup>78</sup>

Η Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία (ESC) στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρόνια στεφανιαία νόσο (CCS) το 2019 αναφέρουν ότι περιεπεμβατικά γίνεται διακοπή των DOACs (12 – 48h – αναλόγως GFR και είδος DOAC) πριν την επέμβαση ενώ τα VKA τείνουν να συνεχίζονται, δίνεται προ της επέμβασης ασπιρίνη 75- 100 mg, κλοπιδογρέλη 300 – 600 mg φόρτιση (προτιμάται έναντι της τικαγκρελόρης) και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (70 – 100 u/kg ή 30 -50 u/kg σε ασθενείς υπό VKA). Μετά τη PCI ο στόχος INR σε ασθενείς υπό VKA είναι 2 – 2,5.<sup>20</sup>

Antithrombotic therapy in patients with CCS and AF		
When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC, <sup>f</sup> a NOAC is recommended in preference to a VKA. <sup>299–301,308–311</sup>	I	A
Long-term OAC therapy (NOAC or VKA with time in therapeutic range >70%) is recommended in patients with AF and a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score <sup>g</sup> ≥2 in males and ≥3 in females. <sup>299</sup>	I	A
Long-term OAC therapy (NOAC or VKA with time in therapeutic range >70%) should be considered in patients with AF and a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score <sup>g</sup> of 1 in males and 2 in females. <sup>299</sup>	IIa	B
Aspirin 75–100 mg daily (or clopidogrel 75 mg daily) may be considered in addition to long-term OAC therapy in patients with AF, history of MI, and at high risk of recurrent ischaemic events <sup>f</sup> who do not have a high bleeding risk. <sup>d 295,297,299</sup>	IIb	B

**Εικόνα 24.** Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή.<sup>20</sup>

## Μονοθεραπεία με ΟΑC ακολουθείται 6 – 12 μήνες μετά από τη PCI συνυπολογίζοντας αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο.

AF = atrial fibrillation; b.i.d. = bis in die (twice a day); CAD = coronary artery disease; CCS = chronic coronary syndromes; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Cardiac failure, Hypertension, Age ≥75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled] – Vascular disease, Age 65–74 and Sex category [Female]; CKD = chronic kidney disease; DAPT = dual antiplatelet therapy; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HF = heart failure; MI = myocardial infarction; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulant; o.d. = omni die (once a day); PAD = peripheral artery disease; PCI = percutaneous coronary intervention; VKA = vitamin K antagonist.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Diffuse multivessel CAD with at least one of the following: diabetes mellitus requiring medication, recurrent MI, PAD, or CKD with eGFR 15–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

<sup>d</sup>Prior history of intracerebral haemorrhage or ischaemic stroke, history of other intracranial pathology, recent gastrointestinal bleeding or anaemia due to possible gastrointestinal blood loss, other gastrointestinal pathology associated with increased bleeding risk, liver failure, bleeding diathesis or coagulopathy, extreme old age or frailty, or renal failure requiring dialysis or with eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

<sup>e</sup>At least one of the following: multivessel/diffuse CAD, diabetes mellitus requiring medication, recurrent MI, PAD, HF, or CKD with eGFR 15–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

<sup>f</sup>See summary of product characteristics for reduced doses or contraindications for each NOAC in patients with CKD, body weight <60 kg, age >75–80 years, and/or drug interactions.

<sup>g</sup>Congestive HF, hypertension, age ≥75 years (2 points), diabetes, prior stroke/transient ischaemic attack/embolus (2 points), vascular disease (CAD on imaging or angiography, <sup>312</sup> prior MI, PAD, or aortic plaque), age 65–74 years, and female sex.

<sup>h</sup>Risk of stent thrombosis encompasses (i) the risk of thrombosis occurring and (ii) the risk of death should stent thrombosis occur, both of which relate to anatomical, procedural, and clinical characteristics. Risk factors for CCS patients include stenting of left main stem, proximal LAD, or last remaining patent artery; suboptimal stent deployment; stent length >60 mm; diabetes mellitus; CKD; bifurcation with two stents implanted; treatment of chronic total occlusion; and previous stent thrombosis on adequate antithrombotic therapy.

Antithrombotic therapy in post-PCI patients with AF or another indication for an OAC		
It is recommended that peri-procedural aspirin and clopidogrel are administered to patients undergoing coronary stent implantation.	I	C
In patients who are eligible for a NOAC, it is recommended that a NOAC (apixaban 5 mg b.i.d., dabigatran 150 mg b.i.d., edoxaban 60 mg o.d., or rivaroxaban 20 mg o.d.) <sup>f</sup> is used in preference to a VKA in combination with antiplatelet therapy. <sup>300,301,308,310,311</sup>	I	A
When rivaroxaban is used and concerns about high bleeding risk <sup>d</sup> prevail over concerns about stent thrombosis <sup>h</sup> or ischaemic stroke, <sup>g</sup> rivaroxaban 15 mg o.d. should be considered in preference to rivaroxaban 20 mg o.d. for the duration of concomitant single or dual antiplatelet therapy. <sup>300,301,308,310</sup>	IIa	B
When dabigatran is used and concerns about high bleeding risk <sup>d</sup> prevail over concerns about stent thrombosis <sup>h</sup> or ischaemic stroke, <sup>g</sup> dabigatran 110 mg b.i.d. should be considered in preference to dabigatran 150 mg b.i.d. for the duration of concomitant single or dual antiplatelet therapy. <sup>300,301,308</sup>	IIa	B
After uncomplicated PCI, early cessation (≤1 week) of aspirin and continuation of dual therapy with an OAC and clopidogrel should be considered if the risk of stent thrombosis <sup>h</sup> is low, or if concerns about bleeding risk prevail over concerns about the risk of stent thrombosis, <sup>h</sup> irrespective of the type of stent used. <sup>301,308–310</sup>	IIa	B
Triple therapy with aspirin, clopidogrel, and an OAC for ≥1 month should be considered when the risk of stent thrombosis <sup>h</sup> outweighs the bleeding risk, with the total duration (≤6 months) decided according to assessment of these risks and clearly specified at hospital discharge.	IIa	C
In patients with an indication for a VKA in combination with aspirin and/or clopidogrel, the dose intensity of the VKA should be carefully regulated with a target international normalized ratio in the range of 2.0–2.5 and with time in therapeutic range >70%. <sup>300,301,308–310</sup>	IIa	B
Dual therapy with an OAC and either ticagrelor or prasugrel may be considered as an alternative to triple therapy with an OAC, aspirin, and clopidogrel in patients with a moderate or high risk of stent thrombosis, <sup>h</sup> irrespective of the type of stent used.	IIb	C
The use of ticagrelor or prasugrel is not recommended as part of triple antithrombotic therapy with aspirin and an OAC.	III	C

**Εικόνα 25.** Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς μετά τη PCI και κολπική μαρμαρυγή (ή άλλη ένδειξη για ΟΑC).<sup>20</sup>

Σε γενικές γραμμές εάν δεν υπάρχει αντένδειξη τα NOACs προτιμώνται έναντι των VKAs , σε περίπτωση που ο αιμορραγικός κίνδυνος επικαλύπτει τον θρομβωτικό τότε η δόση ριβαροξαμπάνης μπορεί να είναι 15 mg 1x1 (αντί των 20), και της δαβιγατράνης 110 mg 1x2 (αντί των 150).

Η TAT μπορεί να διακοπεί τη πρώτη εβδομάδα (διακοπή ασπιρίνης – συνέχιση κλοπιδογρέλης + OAC) όταν ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι μικρός ή ο αιμορραγικός κίνδυνος υπερισχύει. Παράλληλα όταν υψηλός θρομβωτικός κίνδυνος (stent στο αριστερό κύριο στέλεχος, στο εγγύς τμήμα του πρόσθιο κατιόντα ή στη τελευταία βατή αρτηρία, 2 stent σε διχασμό, ιστορικό θρόμβωσης stent παρά την ορθή αντιθρομβωτική αγωγή, χρόνια απόφραξη, μήκος > 60 mm ή μη ικανοποιητική τοποθέτηση, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος ) επισκιάζει τον αιμορραγικό η TAT μπορεί να επεκταθεί πέραν του 1 μηνός (έως και 6). Τέλος η τικαγκρελόρη και πρασουγρέλη δε συνιστώνται ως μέλος της TAT αλλά μπορεί να χορηγηθούν στα πλαίσια της DAT σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο.<sup>20</sup>

Το **2017** η **ESC** εξέδωσε **κατευθυντήριες οδηγίες** για τη διαχείριση ασθενών με **STEMI ACS**. Σύμφωνα με αυτές η λήψη από του στόματος αντιπηκτικών αποτελεί σχετική αντένδειξη για ινωδόλυση και οι ασθενείς αυτοί κατά προτίμηση θα πρέπει να οδηγούνται σε πρωτογενή PCI. Ακόμη πρέπει να χορηγηθεί παρεντερική αντιπηκτική αγωγή ανεξαρτήτως του χρόνου που έχει παρέλθει απ' τη τελευταία λήψη του OAC. Η χορήγηση πρασουγρέλης , τικαγκρελόρης περιεπεμβατικά δεν ενδείκνυται ενώ οι αναστολείς Gp IIb/IIIa πρέπει να αποφεύγονται. Η φόρτιση με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη πρέπει να γίνεται το αργότερο μέχρι την έναρξη της PCI και προτιμάται η χρόνια συστηματική αντιπηκτική αγωγή να μη διακόπτεται κατά την εισαγωγή. Στη συνέχεια η TAT σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο μπορεί να διακοπεί το πρώτο μήνα και αντιστρόφως να φτάσει έως και τους 6 μήνες. Η DAT χορηγείται έως τη συμπλήρωση του πρώτου έτους και ακολούθως συστήνεται μονοθεραπεία με OAC.<sup>23</sup>

Σε μία προσπάθεια να αποσαφηνιστεί το θολό πεδίο της αντιθρομβωτικής αγωγής και προσθήκης των νεότερων δεδομένων στις παλιές κατευθυντήριες οδηγίες το **2018** δημοσιεύτηκαν από την **ESC συστάσεις για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ACS ή που υποβάλλονται σε PCI.**

Σε περίπτωση προγραμματισμένης PCI, περιεπεμβατικά ασθενείς που προηγουμένως λάμβαναν VKA δε συνιστάται διακοπή ή γεφύρωση με ηπαρίνη . Κατά τη διάρκεια της παρέμβασης χορηγείται UFH σε τροποποιημένη δοσολογία ( εφόσον δεν έχουν διακοπεί τα VKA) 30-50u/kg. Μπορεί στη θέση της να χορηγηθεί μπιβαλιρουδίνη. Για την αποφυγή αιμορραγιών σε ασθενείς με σταθερή CAD συνιστάται ως αναστολέας P2Y<sub>12</sub> κλοπιδογρέλη και η φόρτιση πριν την επέμβαση ιδίως σε περιπτώσεις που είναι γνωστή η ανατομία των αγγείων και η PCI επίκειται . Σε αδιάλειπτη χορήγηση VKA η φόρτιση με κλοπιδογρέλη συνιστάται να είναι 300mg. Στα πλαίσια TAT δε συνιστάται η χορήγηση τικαγκρελόρης ή πρασουγρέλης μαζί με ασπιρίνη. Να σημειωθεί ωστόσο ότι σε ένα μικρό αριθμό ασθενών που χορηγήθηκε τικαγκρελόρη σε συνδυασμό με δαβιγατράνη δε παρατηρήθηκε αύξηση αιμορραγιών. Οι αναστολείς γλυκοπρωτείνης γενικά αποφεύγονται εκτός εάν αποτελούν ύστατη λύση. Η διάρκεια της TAT κυμαίνεται μεταξύ 1, 3 και 6 μηνών ( 6 μήνες σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο ASC, και χαμηλό αιμορραγικό , 3 μήνες σε υψηλό αιμορραγικό ( HASBLED $\geq$ 3) .Ακολουθεί DAT (κατά προτίμηση κλοπιδογρέλη 75) μέχρι τη συμπλήρωση 12 μηνών . Στο διάστημα της TAT INR στόχος είναι 2 – 2,5 (TTR $>$ 60 – 70%) και κατά τη διάρκεια της DAT 2-3 (TTR $>$ 60-70%). Μετά το πρώτο έτος συνεχίζεται μονοθεραπεία με OAC (VKa) αλλά μπορεί να επεκταθεί πέραν του έτους η διπλή αγωγή σε επιλεγμένους ασθενείς αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου.<sup>82</sup>

Όταν το OAC που λαμβάνει ο ασθενής ανήκει στα DOACs τότε σε περίπτωση προγραμματισμένης PCI γίνεται διακοπή 12 – 48 ώρες νωρίτερα βάσει σκευάσματος και νεφρικής λειτουργίας (πχ η δαβιγατράνη 24 - 48 ώρες) χωρίς να γίνεται θεραπεία γεφύρωσης και η επανέναρξη μπορεί να γίνει το ίδιο βράδυ ή την επόμενη ημέρα της PCI<sup>1</sup>. Εάν πρόκειται για επείγουσα PCI δε χρειάζεται διακοπή. Και στις δύο περιπτώσεις χορηγείται UFH 70-100u/kg). Ακόμη γίνεται φόρτιση με 300 – 600 mg κλοπιδογρέλης και αποφεύγεται η χορήγηση αναστολέων γλυκοπρωτείνης. Η διάρκεια

TAT και DAT ακολουθεί τις ίδιες συστάσεις με τη περίπτωση των VKA (εάν δεν υπάρχει αντένδειξη γενικά προτιμώνται τα DOACs έναντι των VKA). Κατά τη διάρκεια της TAT αν δεν υπάρχουν περιορισμοί η δοσολογία απιξαμπάνης είναι 5mg 1x2, εντοξαμπάνης 60 mg 1x1, δαβιγατράνη mg 110 1x2 και ριβαροξαμπάνη mg 20 1x1 (ή 15 1x1 σε περιπτώσεις αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου<sup>83</sup>). Ακολουθώντας στη φάση της DAT η δοσολογίες είναι πλήρεις εκτός αν υπάρχουν περιορισμοί νεφρικής λειτουργίας (ριβαροξαμπάνη 20 εάν GFR $\geq$  50, δαβιγατράνη 150 ή 110 αναλόγως θρομβωτικού - αιμορραγικού κινδύνου και νεφρικής λειτουργίας) . Η δαβιγατράνη των 150 mg συνίσταται στα πλαίσια της DAT με στόχο τη μείωση του ισχαιμικού κινδύνου ( μάλιστα έχει φανεί ανώτερη της βαρφαρίνης στη πρόληψη αγγειακών εγκεφαλικών ) ενώ η δόση των 110 mg μπορεί να προτιμηθεί σε ηλικιωμένους ή σε συγχορήγηση με αναστολείς της P<sub>g</sub>P (πχ βεραπαμίλη ). Σε ασθενείς με HASBLED  $\geq$  3 και σταθερή CAD με προγραμματισμένη PCI, η TAT ή DAT μπορεί να δοθεί για ένα μήνα , να ακολουθήσει DAT για 6 μήνες και έπειτα μονοθεραπεία OAC. Στην ίδια κατηγορία με HASBLED $<$ 2 η TAT μπορεί να δοθεί τουλάχιστον για 4 εβδομάδες μέχρι μέγιστα 6 μήνες και μετά να ακολουθήσει DAT για 6 έως 12 μήνες. Εάν πρόκειται για ασθενείς με σημαντικά αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο τότε η ασπιρίνη μπορεί να διακοπεί νωρίς από τη φάση της νοσηλείας. Σε περίπτωση διακοπής των OAC για περισσότερο από 48 ώρες ή μεταλλικής βαλβίδας συστήνεται η γεφύρωση με ενοξαπαρίνη. Μετά το πρώτο χρόνο συνιστάται OAC μονοθεραπεία.<sup>82</sup>

Αναφορικά με τα NSTEM – ACS, γίνεται η ίδια φόρτιση με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη ( η φόρτιση με P2Y12 μπορεί να καθυστερήσει εάν επίκειται αγγειογραφία - PCI το πρώτο 24ωρο. Πρασογρέλη ή τικαγκρελόρη ίσως να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ειδικές περιπτώσεις ( πχ βέβαιη θρόμβωση stent υπό ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη). UFH και μπιβαλιρουδίνη δίνονται σε καταστάσεις bail out ή υπό VKA INR $<$ 2. Για HASBLED 0-2 η TAT μπορεί να διαρκέσει από 3 έως 6 μήνες και να ακολουθήσει DAT ως 1 έτος και έπειτα μονοθεραπεία , για υψηλό  $\geq$  3 TAT για 1 μήνα ενώ για πολύ υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (πχ πρόσφατη αιμορραγία) η ασπιρίνη μπορεί να διακοπεί εντελώς και να συνεχιστεί DAT για 3 – 6 μήνες. Ακολουθεί μονοθεραπεία και σε ειδικές περιπτώσεις ( νέο έμφραγμα, εκτεταμένη πολυαγγειακή νόσος, Stent στον αριστερό κύριο ή σε εγγύ διχασμό ) η DAT μπορεί να παραταθεί πέραν του έτους.<sup>82</sup>



Σε ασθενείς με STEMI και HASBLED 0-2 η TAT μπορεί να διαρκέσει 6 μήνες , σε HASBLED  $\geq 3$  1 μήνα και να ακολουθηθούν από DAT μέχρι τους 12 μήνες και έπειτα OAC μονοθεραπεία. Στη περίπτωση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου όπως σε πρόσφατη αιμορραγία μπορεί να αποφευχθεί η ασπιρίνη και DAT να διαρκέσει από 3 έως 6 μήνες και αντίθετα σε υψηλό θρομβωτικό να επεκταθεί πέραν των 12.<sup>82</sup>

Τις παραπάνω οδηγίες έρχονται να συμπληρώσουν με μικρές διαφοροποιήσεις οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για τη διάγνωση και διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή καθώς και οι οδηγίες διαχείρισης ασθενών με ACS χωρίς εμμένουσες ανασπάσεις ST.

Στο κεφάλαιο που αφορά ασθενείς με **κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC το 2020** η σύσταση σε περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής και ACS με μη επιπλεγμένη PCI είναι η διακοπή της ασπιρίνης τη πρώτη εβδομάδα στους ασθενείς κυρίως που ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι μικρός ή ο αιμορραγικός υπερτερεί. Ακολουθεί DAT με OAC (κατά προτίμηση DOAC) και P2Y<sub>12</sub> (κατά προτίμηση κλοπιδογρέλη) (I,A). Μεγαλύτερη διάρκεια TAT έως και ένα μήνα συνιστάται σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο που υπερಿಸχύνει του αιμορραγικού (IIa , C). Διακοπή της TAT τη πρώτη εβδομάδα και DAT για 6 μήνες θα μπορούσε να ακολουθηθεί σε ασθενείς με χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο και αιμορραγικό που υπερτερεί (I,A). Σε HASBLED  $\geq 3$  προτιμάται η δαβιγατράνη των 110 mg και η ριβαροξαμπάνη των 15 mg (έναντι 150 και 20 αντίστοιχα) κατά τη διάρκεια της TAT και DAT ώστε να μετριαστεί ο αιμορραγικός κίνδυνος (IIa). Τέλος για ασθενείς υπό VKA ο στόχος INR κυμαίνεται μεταξύ 2 και 2,5.<sup>35</sup>

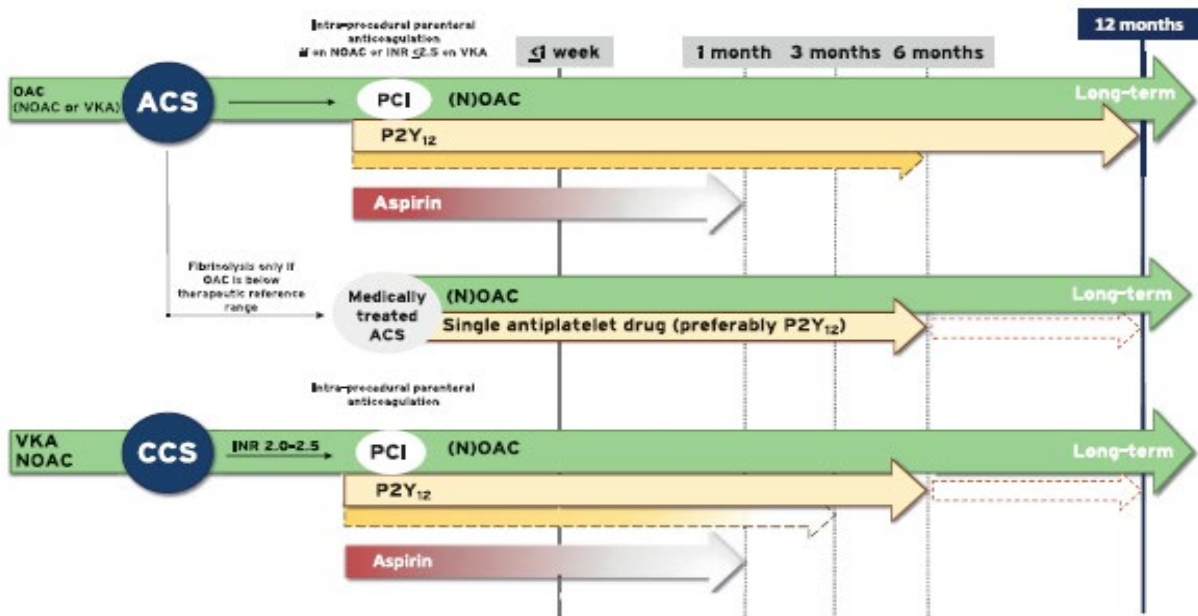
Οι οδηγίες συνοψίζονται στις παρακάτω εικόνες:

## Recommendations for patients with AF and an ACS, PCI, or CCS<sup>1068</sup>

General recommendations for patients with AF and an indication for concomitant antiplatelet therapy	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
In AF patients eligible for NOACs, it is recommended to use a NOAC <sup>c</sup> in preference to a VKA in combination with antiplatelet therapy. <sup>1079,1081</sup>	I	A
In patients at high bleeding risk (HAS-BLED $\geq 3$ ), rivaroxaban 15 mg o.d. should be considered in preference to rivaroxaban 20 mg o.d. for the duration of concomitant single or DAPT, to mitigate bleeding risk. <sup>1080</sup>	IIa	B
In patients at high bleeding risk (HAS-BLED $\geq 3$ ), dabigatran 110 mg b.i.d. should be considered in preference to dabigatran 150 mg b.i.d. for the duration of concomitant single or DAPT, to mitigate bleeding risk. <sup>1079</sup>	IIa	B
In AF patients with an indication for a VKA in combination with antiplatelet therapy, the VKA dosing should be carefully regulated with a target INR of 2.0 - 2.5 and TTR > 70%. <sup>1094,1095,1104,1105</sup>	IIa	B
Recommendations for AF patients with ACS		
In AF patients with ACS undergoing an uncomplicated PCI, early cessation ( $\leq 1$ week) of aspirin and continuation of dual therapy with an OAC and a P2Y <sub>12</sub> inhibitor (preferably clopidogrel) for up to 12 months is recommended if the risk of stent thrombosis <sup>d</sup> is low or if concerns about bleeding risk <sup>e</sup> prevail over concerns about risk of stent thrombosis, <sup>d</sup> irrespective of the type of stent used. <sup>1090,1092–1095</sup>	I	A
Triple therapy with aspirin, clopidogrel, and an OAC <sup>f</sup> for longer than 1 week after an ACS should be considered when risk of stent thrombosis <sup>d</sup> outweighs the bleeding risk, <sup>e</sup> with the total duration ( $\leq 1$ month) decided according to assessment of these risks, and the treatment plan should be clearly specified at hospital discharge.	IIa	C
Recommendations in AF patients with a CCS undergoing PCI		
After uncomplicated PCI, early cessation ( $\leq 1$ week) of aspirin and continuation of dual therapy with OAC for up to 6 months and clopidogrel is recommended if the risk of stent thrombosis <sup>d</sup> is low or if concerns about bleeding risk <sup>e</sup> prevail over concerns about risk of stent thrombosis, <sup>d</sup> irrespective of the type of stent used. <sup>1076,1078–1081</sup>	I	A
Triple therapy with aspirin, clopidogrel, and an OAC <sup>f</sup> for longer than 1 week should be considered when risk of stent thrombosis <sup>d</sup> outweighs the bleeding risk, <sup>e</sup> with the total duration ( $\leq 1$ month) decided according to assessment of these risks, and the treatment plan should be clearly specified at hospital discharge.	IIa	C

© ESC 2020

**Εικόνα 26.** Συστάσεις για ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και ACS ή PCI ή CCS<sup>35</sup>



#### THROMBOTIC RISK FACTORS

- Diabetes mellitus requiring therapy
- Prior ACS/recurrent myocardial infarction
- Multivessel CAD
- Concomitant PAD
- Premature CAD (occurring at age of <45 y) or accelerated CAD (new lesion within 2 years)
- CKD (eGFR <60 mL/min)
- Clinical presentation (ACS)
- Multivessel stenting
- Complex revascularisation (left main stenting, bifurcation lesion stenting, chronic total occlusion intervention, last patent vessel stenting)
- Prior stent thrombosis on antiplatelet treatment
- Procedural factors (stent expansion, residual dissection, stent length, etc.)

#### BLEEDING RISK FACTORS

- Hypertension
- Abnormal renal or liver function
- Stroke or ICH history
- Bleeding history or bleeding diathesis (e.g., anaemia with haemoglobin <110 g/L)
- Labile INR (if on VKA)
- Elderly (>65 years)
- Drugs (concomitant OAC and antiplatelet therapy, NSAIDs), excessive alcohol consumption

#### STRATEGIES TO REDUCE BLEEDING ASSOCIATED WITH PCI

- Radial artery access
- PPIs in patients taking DAPT who are at increased risk of bleeding (e.g., the elderly, dyspepsia, gastro-oesophageal reflux disease, Helicobacter pylori infection, chronic alcohol use)
- Non-administration of unfractionated heparin in patients on VKA with INR >2.5
- Pre-treatment with aspirin only, add a P2Y<sub>12</sub> inhibitor when coronary anatomy is known or if STEMI
- GP IIb/IIIa inhibitors only for bailout or periprocedural complications
- Shorter duration of combined antithrombotic therapy

**Εικόνα 27.** Η φόρτιση με P2Y12 αναστολέα συνιστάται σε STEMI ή όταν είναι γνωστή η στεφανιαία ανατομία, μπορεί να καθυστερήσει σε ασθενείς με NONSTEMI μέχρι να γίνει γνωστή η ανατομία σε περίπτωση PCI εντός 24 ωρών. Από μελέτες παρατήρησης η μη διακοπή των VKA έχει φανεί ασφαλής σε αντίθεση με τα αντικρουόμενα δεδομένα για τα DOACs και αποθαρρύνεται η διενέργεια PCI υπό τη πλήρη αντιπηκτική τους δράση. Σε περίπτωση επείγουσας PCI συστήνεται η διακοπή DOAC και η χορήγηση παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας (UFH, LMWH, Fondaparinux) τουλάχιστον για τις πρώτες 24 ώρες. Εάν υπάρχει πιθανότητα να διενεργηθεί θρομβόλυση γίνεται αρχικά εκτίμηση της αντιπηκτικής κατάστασης του ασθενούς (INR – VKA, αντι Xa, aptt).<sup>35</sup>

Η πλέον πρόσφατη αναφορά στις **Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες** γίνεται σε εκείνες για τη **διαχείριση ACS χωρίς εμμένουσες ανασπάσεις του ST που δημοσιεύτηκαν το 2021**. Στις συγκεκριμένες οδηγίες εισάγεται τα ARC-HBR κριτήρια για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου:

**Table 7** Major and minor criteria for high bleeding risk according to the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk at the time of percutaneous coronary intervention (bleeding risk is high if at least one major or two minor criteria are met)

Major	Minor
● Anticipated use of long-term OAC <sup>a</sup>	● Age ≥ 75 years
● Severe or end-stage CKD (eGFR <30 mL/min)	● Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min)
● Haemoglobin <11 g/dL	● Haemoglobin 11–12.9 g/dL for men or 11–11.9 g/dL for women
● Spontaneous bleeding requiring hospitalization and/or transfusion in the past 6 months or at any time, if recurrent	● Spontaneous bleeding requiring hospitalization and/or transfusion within the past 12 months not meeting the major criterion
● Moderate or severe baseline thrombocytopenia <sup>b</sup> (platelet count <100 × 10 <sup>9</sup> /L)	● Chronic use of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs or steroids
● Chronic bleeding diathesis	● Any ischaemic stroke at any time not meeting the major criterion
● Liver cirrhosis with portal hypertension	
● Active malignancy <sup>c</sup> (excluding non-melanoma skin cancer) within the past 12 months	
● Previous spontaneous intracranial haemorrhage (at any time)	
● Previous traumatic intracranial haemorrhage within the past 12 months	
● Presence of a brain arteriovenous malformation	
● Moderate or severe ischaemic stroke <sup>d</sup> within the past 6 months	
● Recent major surgery or major trauma within 30 days prior to PCI	
● Non-deferrable major surgery on DAPT	

© ESC 2020

CKD = chronic kidney disease; DAPT = dual antiplatelet therapy; eGFR = estimated glomerular filtration rate; OAC = oral anticoagulation/anticoagulant; PCI = percutaneous coronary intervention.

<sup>a</sup>This excludes vascular protection doses.<sup>162</sup>

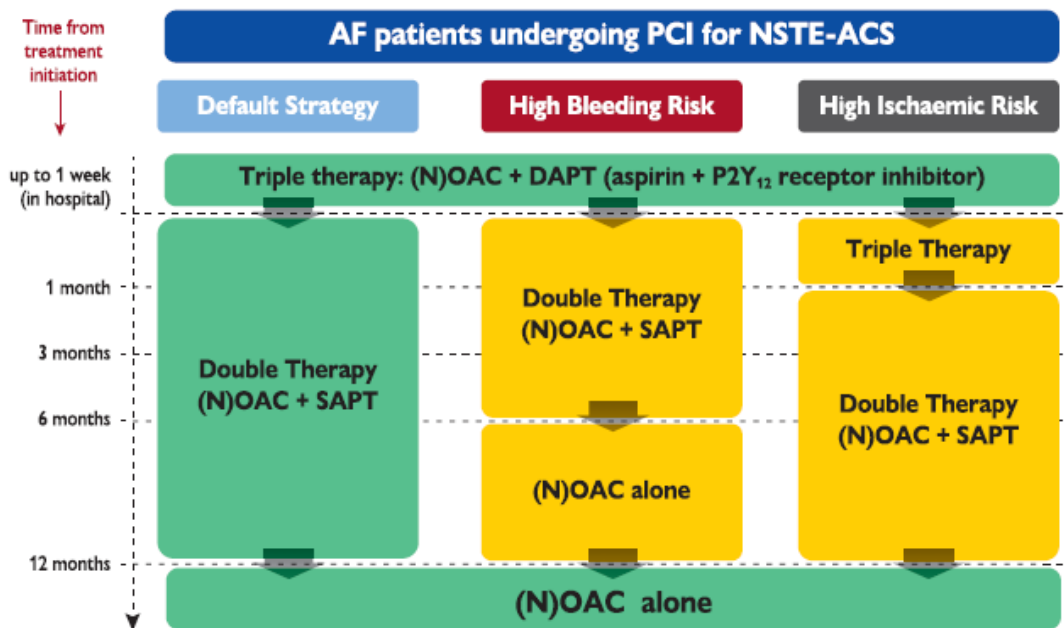
<sup>b</sup>Baseline thrombocytopenia is defined as thrombocytopenia before PCI.

<sup>c</sup>Active malignancy is defined as diagnosis within 12 months and/or ongoing requirement for treatment (including surgery, chemotherapy, or radiotherapy).

<sup>d</sup>National Institutes of Health Stroke Scale score >5.

**Εικόνα 28.** Μείζονα και ελάσσονα κριτήρια υψηλού αιμορραγικού κινδύνου σύμφωνα με το Academic Research Consortium κατά τη PCI. Ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι υψηλός εάν πληρούνται τουλάχιστον 1 μείζον ή δύο ελάσσονα κριτήρια.<sup>21</sup>

Και οι οδηγίες συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα όπου η τροποποιημένη δόση NOAC μπορεί να βασιστεί στη νεφρική λειτουργία και τα προαναφερθέντα κριτήρια για υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Αυξημένος θρομβωτικός κίνδυνος απαντάται σε ασθενείς με σύνθετη στεφανιαία νόσο και ένα από τα παρακάτω : ιστορικό υποτροπιάζοντος εμφράγματος, σακχαρώδης διαβήτης υπό αγωγή, πολυαγγειακή νόσος, χρόνια νεφρική νόσος, εμφάνιση CAD σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών ή εμφάνιση νέας βλάβης σε λιγότερο από δύο χρόνια , συστηματική φλεγμονώδης νόσος καθώς και τεχνικά χαρακτηριστικά όπως ύπαρξη >3 stent, επέμβαση σε τουλάχιστον 3 βλάβες, συνολικό μήκος stent >60 mm, ιστορικό θρόμβωσης stent, πλήρης χρόνια απόφραξη, σύνθετη αγγειοπλαστική (αριστερός κύριος, 2 ή περισσότερα stent σε βλάβη διχασμού) . Μέτριος θρομβωτικός κίνδυνος αφορά ασθενείς με μη σύνθετη CAD και ένα από τα εξής: ΧΝΝ, ΣΔ, ιστορικό υποτροπιάζοντος εμφράγματος μυοκαρδίου ή πολυαγγειακή νόσος.<sup>21</sup>



**Εικόνα 29.** Αλγόριθμος διαχείρισης ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή και NSTEMI ACS υποβάλλονται σε PCI ή φαρμακευτική θεραπεία.<sup>21</sup>

Επιγραμματικά οι συστάσεις περιλαμβάνουν περιεπεμβατική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής ανεξαρτήτως τελευταίας δόσης NOAC και εφόσον υπό VKA INR < 2,5. Σε περίπτωση που ακολουθήσει CABG μη προγραμματισμένα τα VKA διακόπτονται και αν χρειαστεί χορηγείται βιταμίνη K και σύμπλεγμα προθρομβίνης 4 παραγόντων (PCC) και αναφορικά με τα NOACs που δεν υπάρχουν προς το παρόν σαφή δεδομένα PCCs ή παράγοντες αντιστροφής. Σε μη επείγουσα βάση μπορούν να διακοπούν 48 ώρες πριν. Έπειτα η επαναχορήγηση ξεκινά το συντομότερο δυνατό αλλά αποφεύγεται η TAT.<sup>21, 84</sup>

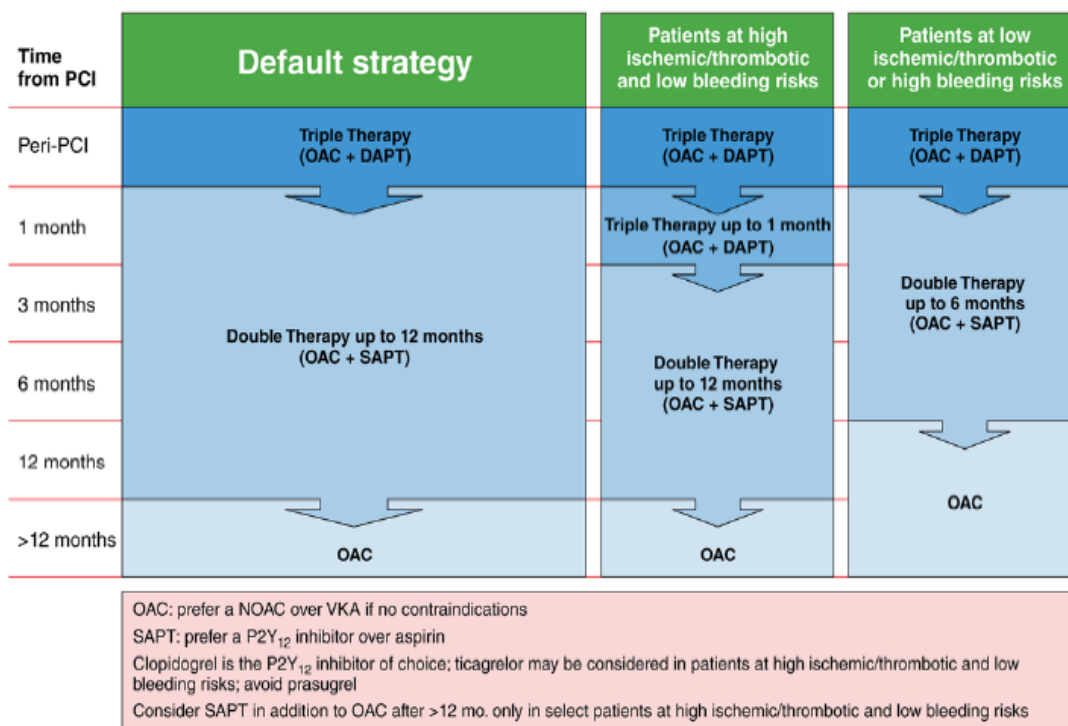
Patients undergoing coronary stenting		
<b>Anticoagulation</b>		
During PCI, additional parenteral anticoagulation is recommended, irrespective of the timing of the last dose of all NOACs and if INR is <2.5 in VKA-treated patients.	I	C
In patients with an indication for OAC with VKA in combination with aspirin and/or clopidogrel, the dose intensity of VKA should be carefully regulated with a target INR of 2.0–2.5 and a time in the therapeutic range >70%. <sup>236,238–241</sup>	IIa	B
Uninterrupted therapeutic anticoagulation with VKA or NOACs should be considered during the periprocedural phase.	IIa	C
<b>Antiplatelet treatment</b>		
In patients with AF and CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score ≥1 in men and ≥2 in women, after a short period of TAT (up to 1 week from the acute event), DAT is recommended as the default strategy using a NOAC at the recommended dose for stroke prevention and a single oral antiplatelet agent (preferably clopidogrel). <sup>238–241,244,245</sup>	I	A
Periprocedural DAPT administration consisting of aspirin and clopidogrel up to 1 week is recommended. <sup>238–241,244,245</sup>	I	A
Discontinuation of antiplatelet treatment in patients treated with an OAC is recommended after 12 months. <sup>236–239,246</sup>	I	B
In patients treated with a VKA (e.g. mechanical prosthetic valves), clopidogrel alone should be considered in selected patients (HAS-BLED ≥3 or ARC-HBR met and low risk of stent thrombosis) for up to 12 months. <sup>236</sup>	IIa	B
When rivaroxaban is used and concerns about HBR prevail over stent thrombosis or ischaemic stroke, rivaroxaban 15 mg o.d. should be considered in preference to rivaroxaban 20 mg o.d. for the duration of concomitant SAPT or DAPT. <sup>240,245</sup>	IIa	B
In patients at HBR (HAS-BLED ≥3), dabigatran 110 mg b.i.d. should be considered in preference to dabigatran 150 mg b.i.d. for the duration of concomitant SAPT or DAPT to mitigate bleeding risk. <sup>238</sup>	IIa	B
In patients treated with an OAC, aspirin plus clopidogrel for longer than 1 week and up to 1 month should be considered in those with high ischaemic risk or other anatomical/procedural characteristics which outweigh the bleeding risk (Table 1).	IIa	C
DAT (with an OAC and either ticagrelor or prasugrel) may be considered as an alternative to TAT (with an OAC, aspirin, and clopidogrel) in patients with a moderate or high risk of stent thrombosis, irrespective of the type of stent used.	IIb	C
The use of ticagrelor or prasugrel as part of TAT is not recommended.	III	C
<b>Medically managed patients</b>		
One antiplatelet agent in addition to an OAC should be considered for up to 1 year. <sup>241,247</sup>	IIa	C
In patients with AF, apixaban 5 mg b.i.d. and SAPT (clopidogrel) for at least 6 months may be considered. <sup>241,247</sup>	IIb	B

© ESC 2020

**Εικόνα 30.** Συστάσεις αντιθρομβωτικής στρατηγικής σε NSTE- ACS και κοιλιακή μαρμαρυγή.<sup>21</sup>

Σε κοινή γραμμή πλεύσης με τα παραπάνω κινούνται και η οδηγίες της **AHA του 2018 για ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή υπό OAC που υποβάλλονται σε PCI**. Γίνεται φανερό και εδώ η τάση περιορισμού της διάρκειας της TAT περιεπεμβατικά και η συνέχιση μετά το εξιτήριο με DAT. Σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο μπορεί να παραταθεί έως ένα μήνα. Εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη τα DOAC προτιμώνται έναντι των VKA σε δοσολογία που έχει τεκμηριωθεί για την αποτελεσματικότητά της στις μεγάλες μελέτες. Η DAT (OAC + SAPT) συνεχίζεται έως τη συμπλήρωση 12 μηνών, έχοντας στο σκέλος του P2Y<sub>12</sub> αναστολέα κλοπιδογρέλη ή σε ειδικές περιπτώσεις υψηλού θρομβωτικού κινδύνου τικαγκρελόρη. Μετά το διάστημα αυτό ακολουθεί μονοθεραπεία με OAC εκτός αν υπάρχει υψηλός θρομβωτικός κίνδυνος που

υπερτερεί του αιμορραγικού οπότε μπορεί να παραταθεί η SAPT. Στην αντίστροφη περίπτωση η DAT μπορεί να διακοπεί στους 6 μήνες και να ακολουθήσει OAC μονοθεραπεία.<sup>85</sup>



**Εικόνα 31.** Συστάσεις ειδικών Βορείου Αμερικής για τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI.<sup>85</sup>

## ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

### Νεφρική Νόσος

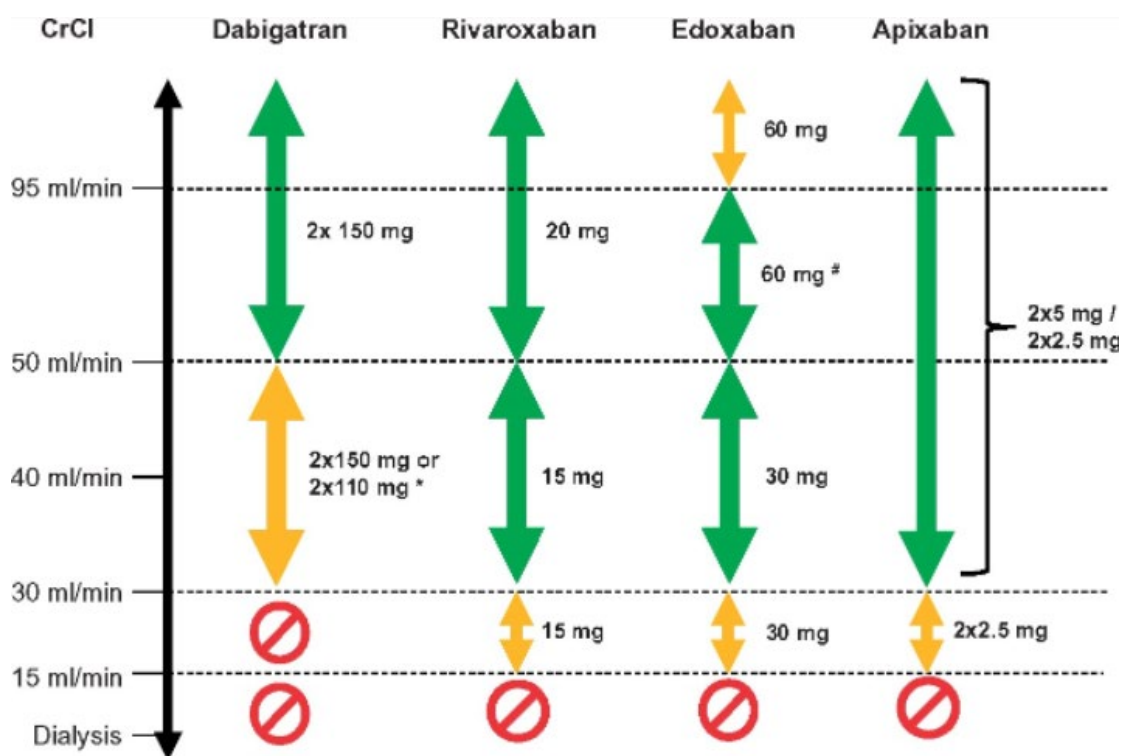
Υπολογίζεται ότι 5% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο πάσχουν από στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή. Η πρόοδος της νεφρικής νόσου επιδεινώνει τη στεφανιαία μέσω περαιτέρω αθηρωμάτωσης και διαταραχής ενδοθηλίου οδηγώντας σε ισχαιμία και προδιάθεση για αρρυθμίες όπως η κολπική μαρμαρυγή, που με τη σειρά της μειώνει τη καρδιακή παροχή.<sup>86</sup> Η χρόνια νεφρική νόσος αυξάνει τόσο τον αιμορραγικό όσο και τον θρομβωτικό κίνδυνο, ιδίως σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI και χρήζουν ενισχυμένης αντιθρομβωτικής αγωγής.<sup>87</sup> Η ρύθμιση της αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς αποτελεί πεδίο πρόκλησης. Στις μεγάλες μελέτες η συμμετοχή ασθενών με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ήταν περιορισμένη και η συνιστάμενη αγωγή για σταδίου 4-5 νεφρική ανεπάρκεια είναι τα VKA. Πρόσφατα στις οδηγίες της KDIGO αναφέρεται ότι σε ασθενείς προχωρημένης νεφρικής νόσου μπορεί να ληφθεί υπόψιν η μειωμένη δόση απιξαμπάνης ή ριβαροξαμπάνης ως αγωγή.<sup>88</sup> Να σημειωθεί μάλιστα ότι η βαρφαρίνη επιτείνει την νεφρική ασβέστωση και έχει συνδεθεί μακροπρόθεσμα με μείωση της νεφρικής λειτουργίας (σε αυτό συμβάλλουν και μικροαιμορραγίες).<sup>89</sup>

Σε μία μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με XNN KM και ΣΝ που δεν έχουν υποβληθεί σε PCI φάνηκε ότι η μονοθεραπεία με OAC ήταν η προτιμότερη αγωγή καθώς η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακών δεν μείωσε τον θρομβωτικό κίνδυνο αλλά αντιθέτως αύξησε τις αιμορραγίες (έμφραγμα μυοκαρδίου : HR 6.14 CI 2.51-15, ισχαιμικό εγκεφαλικό: HR 2.37 CI 1.72 – 3.27, αιμορραγικό εγκεφαλικό : HR 3.57 CI 1.35 – 9.85). Η εικόνα αυτή αποτυπώθηκε με συνέπεια σε όλα τα στάδια νεφρικής νόσου. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη φάνηκε τα DOACs σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία, αιμορραγίας πεπτικού, εμφράγματος μυοκαρδίου αλλά ο κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού δε διέφερε.<sup>90</sup>

Στις πρακτικές οδηγίες της ESC για τη χρήση των νεότερων αντιπηκτικών για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min (XNN στάδιο 4) έχουν εγκριθεί σε τροποποιημένες δόσεις : η απιξαμπάνη (27% νεφρική κάθαρση), η ριβαροξαμπάνη (33% νεφρική κάθαρση) και η εντοξαμπάνη (50% νεφρική κάθαρση) (δαβιγατράνη των 75mg έχει λάβει έγκριση στις ΗΠΑ για ασθενείς με κάθαρση 15 -29)). Να σημειωθεί ωστόσο ότι στις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες ασθενείς με κάθαρση <



30ml/min είχαν εξαιρεθεί από τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (εξάιρεση κάποιοι ασθενείς υπό αιζαμπάνη με κάθαρση > 25 ml/min).



Εικόνα 32. Προσαρμογή δοσολογία DOACs βάσει νεφρικής λειτουργίας.<sup>76</sup>

Η κατηγορία ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης <15 ml/min ή σε αιμοκάθαρση η χρήση NOACs αποφεύγεται και η προσέγγιση της αντιθρομβωτικής αγωγής είναι εξατομικευμένη.<sup>76</sup> Εναλλακτική προσέγγιση μπορεί να είναι η σύγκλιση του αριστερού ωτίου.<sup>76</sup>

### Ηλικιωμένοι ασθενείς – frail patient

Η επίπτωση τόσο της στεφανιαίας νόσου όσο και της κολπικής μαρμαρυγής είναι γνωστό ότι αυξάνεται με την ηλικία. Η ηλικία μάλιστα αποτελεί παράμετρο σε όλα τα ευρέως χρησιμοποιούμενα score διαστρωμάτωσης θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου. Στη μελέτη PIONEER AF PCI 34% των ασθενών ήταν άνω των 75 ετών,

στη RE-DUAL PCI >80 (ή >70 για τον Ιαπωνικό πληθυσμό) ήταν το 22,9% των συμμετεχόντων ενώ για τις AUGUSTUS και ENTRUST AF PCI δεν είναι διαθέσιμα τέτοια δεδομένα ωστόσο ο μέσος ηλικιακός όρος ήταν τα 70 έτη. Από τη ανάλυσή τους προκύπτει ότι και στους ηλικιωμένους τα DOAC μείωσαν τον αιμορραγικό κίνδυνο και αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις προτιμώνται έναντι των VKA, σε περίπτωση PCI η στρατηγική DAT αποφεύγοντας την ασπιρίνη είναι προτιμότερη και ως P2Y<sub>12</sub> αναστολέας ασφαλέστερη είναι η κλοπιδογρέλη. Η TAT (<= 1 μήνα) πιθανώς να έχει θέση σε περιπτώσεις που ο θρομβωτικός κίνδυνος επισκιάζει τον αιμορραγικό (STEMI, σύνθετη αγγειοπλαστική, PCI στο κύριο αριστερό).<sup>91</sup> Από τα φαρμακευτικά χαρακτηριστικά των DOACs πάντως είναι γνωστοί οι ηλικιακοί περιορισμοί για την απιζαμπάνη που διαμορφώνεται σε 2,5 mg 1x2 σε ηλικίες άνω των 80 ετών.<sup>92</sup>

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2020 γίνεται σύσταση για προτίμηση DOAC έναντι VKA αν δεν υπάρχει αντένδειξη καθώς και δίνεται έμφαση στη στρατηγική ελέγχου ρυθμού.

Είναι κλείνοντας σαφής η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα σε αυτή τη πληθυσμιακή ομάδα καθώς οι συννοσηρότητες, οι γνωστικές δυσλειτουργίες, η αναπηρία, οι κοινωνικό - οικονομικοί περιορισμοί και η πολυφαρμακία έχουν οδηγήσει στον αποκλεισμό και τη μη αντιπροσώπευση των ασθενών αυτών στις μεγάλες έρευνες.<sup>93</sup>

## **CABG**

Η πρόσφατης ενάρξεως κολπική μαρμαρυγή μετά από επέμβαση CABG είναι η συχνότερη αρρυθμία και έχει συσχετιστεί με επιπλοκές και χειρότερη πρόγνωση.<sup>94</sup> Οι μακροπρόθεσμη επίδραση παραμένει ασαφής όπως και η κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή. Σε μία Σουηδική μελέτη παρατήρησης η νεοεμφανισθείσα κολπική μαρμαρυγή φάνηκε να σχετίζεται και μακροπρόθεσμα με αυξημένη θνησιμότητα, υποτροπιάζοντα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής, καρδιακή ανεπάρκεια και θρομβοεμβολικά επεισόδια. Ακόμη φάνηκε ότι η πρόιμη έναρξη OAC δε μείωσε τον ισχαιμικό κίνδυνο ή το κίνδυνο θανάτου αλλά συσχετίστηκε με αύξηση αιμορραγιών.<sup>95</sup>

Στις κατευθυντήριες οδηγίες επαναγγείωσης του 2018 της ESC αναφέρεται ότι στο ένα τρίτο των καρδιοχειρουργικών ασθενών θα εμφανιστεί κολπική μαρμαρυγή, με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού και θνητότητα τις πρώτες 30 μέρες, ιδίως όσο αυξάνει

η ηλικία . Ο κίνδυνος εγκεφαλικού και υποτροπής της αρρυθμίας παραμένει υψηλός σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή και μακροπρόθεσμα ενώ η θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια διπλασιάζεται. <sup>96</sup> Επειδή δεν υπάρχουν μελέτες σύγκρισης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής με τις υπόλοιπες κατηγορίες ακολουθούνται οι κοινές κατευθυντήριες οδηγίες πρόληψης θρομβοεμβολικών συμβάντων επί κολπικής μαρμαρυγής. Μία άλλη προσέγγιση που είναι υπό μελέτη είναι η σύγκλειση ή αφαίρεση του ωτίου του αριστερού κόλπου . Μέχρι τώρα βάσει περιορισμένων δεδομένων τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα .

Οι κατευθυντήριες οδηγίες κάνουν κάποιες προτάσεις για τη πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής μετά από CABG , όπως σύσταση για χορήγηση β αναστολέα περιεγχειρητικά (Ib), ανάταξη με αντιαρρυθμικά φάρμακα ή ηλεκτρικά σε περίπτωση αιμοδυναμικής αστάθειας (Ic), σύσταση για προληπτική χορήγηση αμιωδαρόνης (IIc), μακροπρόθεσμη αντιπηκτική αγωγή βάσει θρομβωτικού – αιμορραγικού κινδύνου, έλεγχος συχνότητας και έλεγχος ρυθμού με αντιαρρυθμικά φάρμακα θα μπορούσε να είναι η πρώτη προσέγγιση (IIa) και τέλος σύγκλειση ή αφαίρεση του ωτίου του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε CABG.<sup>77</sup>

Recommendations for the prevention and treatment of atrial fibrillation in the setting of myocardial revascularization		
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Perioperative oral beta-blocker therapy is recommended for the prevention of post-operative AF after CABG surgery. <sup>412,438</sup>	I	B
Restoration of sinus rhythm by electrical cardioversion or antiarrhythmic drugs is recommended in post-operative AF with haemodynamic instability.	I	C
Perioperative amiodarone should be considered as prophylactic therapy to prevent AF after CABG surgery. <sup>412,439</sup>	IIa	A
Long-term anticoagulation should be considered in patients with AF after CABG or PCI who are at risk of stroke, considering the individual stroke and bleeding risk. <sup>440,441</sup>	IIa	B
Rate control and anticoagulation should be considered as the initial management of asymptomatic post-operative AF. <sup>442</sup>	IIa	B
Antiarrhythmic drugs should be considered for symptomatic post-operative AF after CABG or PCI in an attempt to restore sinus rhythm.	IIa	C
Surgical occlusion or exclusion of the LAA may be considered for stroke prevention in patients with AF undergoing CABG surgery. <sup>432-434</sup>	IIb	B

AF = atrial fibrillation; CABG = coronary artery bypass grafting; LAA = left atrial appendage; PCI = percutaneous coronary intervention.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.

**Εικόνα 33.** Συστάσεις για τη πρόληψη και αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής σε έδαφος CABG.<sup>77</sup>

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βέλτιστη αντιπηκτική αγωγή και κατ' επέκταση αντιθρομβωτική σε ασθενείς με συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή αποτελεί ένα αντικείμενο πολλών ερευνών ιδίως τα τελευταία χρόνια και παρά το μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον και τις προσπάθειες που έχουν καταβληθεί πολλά σημεία παραμένουν ασαφή . Ακόμη μεγαλύτερη πρόκληση αποτελούν οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία επέμβαση. Μία σειρά μελετών επιχείρησε να δια φωτίσει το σύνθετο αυτό πεδίο. Βασική παράμετρος αυτής της συνθήκης είναι η ανάγκη συνδυαστικής αντιθρομβωτικής αγωγής με αντιαιμοπεταλιακή (διπλή ή μονή) και αντιπηκτική αγωγή διαμορφώνοντας έτσι σχήματα τριπλής αγωγής (TAT) και διπλής (DAT). Ένας ικανός αριθμός μελετών καταγραφής και παρατήρησης σε βάθος χρόνου (AFCAS REGISTRY, νεότερη η ελληνική GRAPE AF) προσπάθησαν να αναδείξουν τυχόν διαφορά καταλήγοντας επί το πλείστον στο ασφαλέστερο προφίλ της DAT έχοντας πάντοτε τους περιορισμούς της μελέτης παρατήρησης.<sup>97,98</sup>

Η πρώτη σχεδιασμένη κλινική μελέτη που επιχείρησε να δώσει απαντήσεις ήταν οι μελέτη WOEST στην οποία αφαιρέθηκε η ασπιρίνη ως μέρος TAT με στόχο να διερευνηθεί αν η κλοπιδογρέλη μόνη της είναι πιο ασφαλής όσον αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο σε σχέση με το συνδυασμό κλοπιδογρέλη + ασπιρίνη . αποτέλεσμα να παρατηρηθεί μείωση αιμορραγικού κινδύνου χωρίς παράλληλα επιβάρυνση στον θρομβωτικό . Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς που ως αντιπηκτική αγωγή λάμβαναν VKA , κυριαρχούσε η μηριαία προσπέλαση και τα BMS.<sup>52</sup> Ακολούθησε η μελέτη ISAR – TRIPLE που κινήθηκε αντίστροφα αφαιρώντας από το αντιαιμοπεταλιακό σκέλος την κλοπιδογρέλη και παράλληλα εξέτασε τη διάρκεια της TAT (6 εβδομάδες έναντι 6 μηνών ) , ως stent χρησιμοποιήθηκαν φαρμακοεκκλύοντα (DES) και κολπική μαρμαρυγή είχε το 84% των ασθενών – όλοι υπό VKA. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στο καθαρό κλινικό αποτέλεσμα μεταξύ 6 εβδομάδων και 6 μηνών , ούτε διαφορά μεταξύ σύνθετων θρομβωτικών και αιμορραγικών καταληκτικών σημείων. Μία παρατήρηση στη μελέτη αυτή είναι η καταγραφή περισσότερων εμφραγμάτων μυοκαρδίου στην ομάδα των 6 εβδομάδων τα οποία ωστόσο είναι

χρονικά ουδέτερα καθώς συνέβησαν είτε στην αρχική φάση TAT και για τις δύο ομάδες ή μετά τους 6 μήνες.<sup>53</sup>

Ακολούθησαν οι τέσσερις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που εκπροσωπούν την εποχή των νεότερων άμεσα δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών. Πρώτη ήταν η μελέτη PIONEER AF – PCI που εξέτασε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης έναντι των VKA (+ DAPT) χρησιμοποιώντας 2 δόσεις ριβαροξαμπάνης τη μειωμένη εγκριθείσα για προστασία από εγκεφαλικά σε έδαφος κολπικής μαρμαρυγής των 15 mg (+ SAPT) και μία μικρότερη των 2,5 mg (1x2 + DAPT) . κύριος P2Y<sub>12</sub> αναστολέας ήταν η κλοπιδογρέλη αλλά σε ένα ποσοστό 15% χρησιμοποιήθηκε τικαγκρελόρη ή πρασουγρέλη και οι ομάδες TAT έλαβαν TAT για 1 , 6 (και έπειτα DAT) ή 12 μήνες, στο σκέλος DAT αντιαιμοπεταλιακό σε όλες τις ομάδες ήταν η ασπιρίνη, σχηματίζοντας έτσι ένα πολυδιάστατο μοντέλο μελέτης διαφόρων παραγόντων. Παρατηρήθηκε μείωση των αιμορραγιών στα σχήματα της ριβαροξαμπάνης ωστόσο δεν ήταν ξεκάθαρο αν οφείλονται στη μειωμένη δοσολογία ριβαροξαμπάνης ή στην απόσυρση της κλοπιδογρέλης.<sup>55</sup> Να σημειωθεί ότι τα ισχαιμικά συμβάντα ήταν παρόμοια στις υποομάδες κάτι που θα μπορούσε να συσχετιστεί με τις χαμηλές δόσεις ριβαροξαμπάνης. Η εγκεκριμένη προστατευτική δόση ριβαροξαμπάνης για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 20 mg 1x1 ωστόσο η χαμηλή δόση των 15 mg είχε δοκιμαστεί στην Ιαπωνική μελέτη J ROCKET AF λόγω φαρμακοκινητικών ιδιαιτεροτήτων που αφορούν τον Ιαπωνικό πληθυσμό και είχε θεωρηθεί ισοδύναμη των 20mg στους Καυκάσιους.<sup>99</sup>

Στο ίδιο μοτίβο ήρθε η επόμενη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη REDUAL PCI που στόχο είχε τη σύγκριση διπλής αγωγής με δαβιγατράνη + P2Y<sub>12</sub> έναντι τριπλής με βαρφαρίνη σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε PCI καθώς και μία επιμέρους σύγκριση μεταξύ των δύο εγκεκριμένων δόσεων δαβιγατράνης 150 mg 1x2 και 110 mg 1x2. Μετά τον 1 ή 3 μήνες (BMS vs DES ) TAT (σχήμα βαρφαρίνης) γινόταν διακοπή της ασπιρίνης και ακολουθούσε SAPT με κλοπιδογρέλη ή τικαγκρελόρη. Σημειώθηκαν λιγότερες αιμορραγίες στις ομάδες της δαβιγατράνης και δη ενδοκράνιες , ειδικότερα η δαβιγατράνη των 110 mg είχε σημαντική μείωση κινδύνου για μείζονες αιμορραγίες έναντι της TAT με βαρφαρίνη ενώ εκείνη των 150 mg είχε μείωση τόσο αιμορραγικού όσο και θρομβωτικού κινδύνου . Ωστόσο και πάλι η μελέτη δε ξεκαθάρισε εάν το γεγονός αυτό οφείλεται στη δαβιγατράνη ή την αφαίρεση της ασπιρίνης αλλά ήταν σαφές ότι η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή πλεονεκτούσε έναντι της τριπλής.<sup>56</sup>

Η επόμενη μελέτη προσπάθησε να δώσει απαντήσεις στα κενά των δύο προηγούμενων ρίχνοντας φως όχι μόνο στη σύγκριση TAT vs DAT αλλά και στο κατά πόσον το είδος του OAC συνέβαλε στη τυχόν διαφορά ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Στο πλαίσιο αυτό η μελέτη AUGUSTUS εξέτασε τη χορήγηση απιξαμπάνης σε συνδυασμό με DAPT ή SAPT + εικονικό φάρμακο έναντι VKA σε συνδυασμό με DAPT ή SAPT + εικονικό φάρμακο . Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι μετά τη περίοδο σταθεροποίησης ( διάστημα τυχαιοποίησης 1 έως 14 ημέρες) η απιξαμπάνη είναι ασφαλέστερη των VKA και παράλληλα το όφελος από την αποφυγή της ασπιρίνης (χρήση εικονικού φαρμάκου) στον αιμορραγικό κίνδυνο υπερβαίνει το ισχαιμικό φορτίο ( μη στατιστικά σημαντική αύξηση ισχαιμίας στεφανιαίων). Ακόμη στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν και ασθενείς που έλαβαν συντηρητική αντιμετώπιση στους οποίους η εξ αρχής χορήγηση DAT χωρίς περίοδο TAT ήταν ασφαλέστερη και παρέμενε αποτελεσματική.<sup>57</sup> Αποτέλεσε τη πρώτη μελέτη που έδειξε ότι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε ACS που αντιμετωπίζονται είτε φαρμακευτικά είτε με PCI (δε συμπεριλήφθηκαν CABG ασθενείς) , ένας συνδυασμός απιξαμπάνης στην εγκεκριμένη για θρομβοπροφύλαξη δόση μαζί με ένα P2Y<sub>12</sub> είναι ασφαλέστερος και ισότιμα αποτελεσματικός με αγωγές που περιλαμβάνουν VKA, ασπιρίνη ή και τα δύο.<sup>100</sup>

Η τελευταία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη ENTRUST AF PCI σύγκρινε το συνδυασμό εντοξαμπάνης και P2Y<sub>12</sub> έναντι VKA + P2Y<sub>12</sub> + ασπιρίνη ( για 1 έως 12 μήνες ) και σε αντίθεση με τις 3 προηγούμενες μελέτες δε κατάφερε να καταδείξει ανωτερότητα της εντοξαμπάνης όσον αφορά την ασφάλεια και μάλιστα λιγότερες ήταν οι καταγεγραμμένες αιμορραγίες στο σκέλος της VKA κατά την αρχική φάση χορήγησης όπου το INR μπορεί να ήταν < 2. Παράλληλα δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον θρομβωτικό κίνδυνο και μάλιστα σημειώθηκε μικρός αριθμός αλλά μη αξιοσημείωτος ισχαιμικών συμβάντος σε πρόωμη διακοπή ασπιρίνης.<sup>58</sup>

Κοινό σημείο σε όλες τις μελέτες είναι το γεγονός ότι στο σκέλος της πρόωμης διακοπής της ασπιρίνης παρατηρούνται ισχαιμικά συμβάντα κάτι που γεννά ερωτήματα για την αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης ως SAPT στα πλαίσια DAT με NOAC, καθώς και την ανάγκη διερεύνησης στα πλαίσια τυχαιοποιημένης μελέτης της ασπιρίνης ως SAPT (μέρος DAT με NOAC) κάτι που στις μέχρι τώρα τέσσερις μελέτες δεν έχει γίνει.<sup>101,26</sup> Το συμπέρασμα αυτό έγινε αντιληπτό μετά την ολοκλήρωση των τεσσάρων μελετών και την ανάλυσή τους σε επίπεδο μετανάλυσης όπου ναι μεν με τη πρόωμη διακοπή της ασπιρίνης παρατηρείται μείωση αιμορραγιών σημειώνεται όμως στον

αντίποδα αριθμός θρομβώσεων stent και ισχαιμικών συμβάντων (όχι εγκεφαλικών) που σε κάποιες εργασίες φθάνουν τη στατιστική σημαντικότητα. Η παρατήρηση δεν ίσχυε όταν μελετηθήκαν ασθενείς που λάμβαναν δαβιγατράνη των 150 mg<sup>49, 102</sup>

Σημαντικό συμπέρασμα των μεταanalύσεων που ώθησε και τη διαμόρφωση των υιοθετημένων οδηγιών είναι ότι κατά συμφωνία των μελετών η DAT έναντι της TAT μείωσε κατά πολύ τον αιμορραγικό κίνδυνο και μάλιστα υπήρξε σαφής μείωση ενδοκράνιων αιμορραγιών στο συνδυασμό NOAC – DAT vs VKA – TAT με έμμεσα στοιχεία ότι η διαφορά αυτή πηγάζει από τη σύγκριση NOAC vs DOAC.<sup>49</sup>

Τα παραπάνω αποτυπώθηκαν από μετανάλυση που δημοσιεύτηκε από την Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία το 2019<sup>49</sup> και επιβεβαιώθηκαν και από μία ακόλουθη του 2020 των Lopes et all στην οποία συμπεριλήφθηκαν στοιχεία από τις 4 τυχαιοποιημένες αλλά και από τη μελέτη WOEST σύμφωνα με την οποία οι θρομβώσεις stent ήταν περισσότερες στην πρώιμη αφαίρεση της ασπιρίνης κάτι που αναδεικνύει τη προσεκτική και εξατομικευμένη προσέγγιση ασθενών με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο.<sup>68</sup>

Ένας προβληματισμός που προκύπτει έμμεσα από τα παραπάνω είναι εάν η κλινική παρουσίαση του ασθενούς παίζει ρόλο στις αυξημένες ισχαιμικές επιπλοκές καθώς θα μπορούσε να πει κανείς ότι σε περίπτωση ACS ο θρομβωτικός κίνδυνος ενδεχομένως να είναι μεγαλύτερος σε σχέση με σταθερή στεφανιαία νόσο. Το ζήτημα αυτό εξετάστηκε από τη μετανάλυση των Gargiulo et all του 2021 όπου ο αιμορραγικός κίνδυνος ήταν μικρότερος και για τις δύο κατηγορίες ασθενών στο σκέλος της DAT έναντι TAT, όπως παρόμοιος ήταν και ο ισχαιμικός κίνδυνος στα πλαίσια DAT και για τους δύο, γεγονός που πιθανώς υποδηλώνει ότι είναι ανεξάρτητος της κλινικής εικόνας προσέλευσης. Το συμπέρασμα αυτό δεν είναι ασφαλές αλλά γεννά την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη.<sup>69</sup>

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες απορρέουν από τις παραπάνω μελέτες. Ωστόσο ο σχεδιασμός τους στόχευε στη διερεύνηση της ασφάλειας και όχι της αποτελεσματικότητας κάτι που άφησε κενά και δημιούργησε σύγχυση στη συγγραφή των οδηγιών. Ακόμη είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι δεν έχει γίνει σε καμία μελέτη άμεση σύγκριση μεταξύ των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών. Το μόνο που μπορεί να ειπωθεί σε άμεση συνάφεια με τα παραπάνω είναι ότι κατά τη

μεμονωμένη εξέταση της δαβιγατράνης στη δοσολογία των 150 mg 1x2 δε παρατηρήθηκε η προαναφερθείσα αύξηση ισχαιμικών συμβάντων κατά τη πρόιμη διακοπή της ασπιρίνης.<sup>101</sup>

Έχει φανεί ότι τα νεότερα φαρμακοεκκλύοντα Stent (DES) δεν υστερούν σε αποτελεσματικότητα και ίσως είναι ανώτερα σε ασφάλεια των παλαιών μεταλλικών Stent (BMS)<sup>103</sup>, κάτι που αποτυπώνεται και στις κατευθυντήριες οδηγίες σύμφωνα με τις οποίες η επιλογή διάρκειας και είδους αντιθρομβωτικής αγωγής είναι ανεξάρτητη του είδους Stent που χρησιμοποιήθηκε.<sup>20,21,23,35,76,77,78</sup>

Καθώς όπως είναι γνωστό οι μεγάλες μελέτες εστίασαν στην ασφάλεια των NOACs και της DAT έναντι της TAT και όχι στην αποτελεσματικότητα έμειναν αναπάντητα ερωτήματα ιδίως αναφορικά με ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η ασάφεια αυτή είναι φανερή και στην ασυμφωνία μεταξύ των πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών Βόρειας Αμερικής και Ευρώπης. Αναφέραμε προηγουμένως ότι παρατηρήθηκε αύξηση ισχαιμικών συμβάντων σε κάποιους ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα την ασπιρίνη, ωστόσο η μεγαλύτερη διάρκεια TAT έχει συσχετιστεί με περισσότερες αιμορραγίες. Τι θα συμβεί λοιπόν σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό ή θρομβωτικό κίνδυνο; Η περίοδος αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση του stent είναι ο πρώτος μήνας μετά τη τοποθέτησή του κάτι που φάνηκε και σε υποανάλυση της μελέτης AUGUSTUS.<sup>104</sup> Τίθεται λοιπόν το ερώτημα του κατάλληλου διαστήματος TAT. Το 2018 κοινοποιήθηκε η γνώμη των ειδικών (consensus) για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI, τόσο της Βορείου Αμερικής όσο και της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής Εταιρείας. Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό consensus γίνεται διάκριση των ασθενών σε δύο κατηγορίες εκείνη που υπερισχύει ο κίνδυνος αιμορραγίας (απορρέει από το HASBLED score) και εκείνη που υπερισχύει ο ισχαιμικός (απορρέει για προγραμματισμένη PCI από το SYNTAX score ενώ για επείγουσα – ACS από το GRACE score >140, stent στο στέλεχος, στο πρόσθιο κατιόντα, εγκύτερα διχασμού, επαναθρόμβωση, θρόμβωση stent). Στη πρώτη ομάδα μετά τη σταθεροποίηση προτείνεται η DAT (αποφυγή TAT για 12 μήνες) ή TAT για ένα μήνα και έπειτα DAT και η τροποποίηση παραγόντων κινδύνου για αιμορραγία. Στη δεύτερη ομάδα προτείνεται TAT από 1 έως 6 μήνες και έπειτα DAT.<sup>82</sup> Ο ίδιος αλγόριθμος και στις κατευθυντήριες οδηγίες επαναγγείωσης της ECS του 2018 – 2019 κάτι που υποδηλώνει την ανησυχία των Ευρωπαϊκών οδηγιών για τα ισχαιμικά συμβάντα.<sup>77</sup> Η γνώμη των ειδικών Βορείου Αμερικής εστιάζει περισσότερο στον



αιμορραγικό κίνδυνο προτείνουν ως βασική στρατηγική αμέσως μετά τη σταθεροποίηση τη DAT . Προχωρούν περαιτέρω στη δημιουργία δύο υποομάδων ασθενών εκείνη των ασθενών με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο και χαμηλό αιμορραγικό που μπορούν να λάβουν TAT από 1 έως 6 μήνες και έπειτα DAT, και εκείνη των ασθενών με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο ή / και χαμηλό ισχαιμικό που θα λάβουν TAT περιεπεμβατικά και DAT από 6 έως 12 μήνες και έπειτα μονοθεραπεία OAC. <sup>77</sup>

Στις πλέον πρόσφατες οδηγίες που αναφέρονται στο θέμα της ECS για τη κολπική μαρμαρυγή του 2020 εντάσσεται πλέον στον αλγόριθμο η χορήγηση TAT για μία εβδομάδα ή και λιγότερο σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και χαμηλό θρομβωτικό έπειτα για 12 μήνες DAT ενώ για ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό που υπερσχύει του αιμορραγικού συστήνεται TAT για 1 μήνα και έπειτα DAT για 12. Ακόμη η DAT μπορεί να διακοπεί στους 6 μήνες και να συνεχιστεί μονοθεραπεία με OAC σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό και χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο.<sup>35</sup> Στις ίδιες οδηγίες συστήνεται σε περίπτωση χορήγησης ριβαροξαμπάνης ή δαβιγατράνης και HASBLED  $\geq 3$  η δόση να είναι 15 mg 1x1 και 110 mg 1x2 αντίστοιχα για το διάστημα της TAT και DAT.<sup>35</sup> Για ασθενείς που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά η TAT αποφεύγεται.<sup>35</sup> Η διάρκεια της DAT είναι 12 μήνες σε ACS + Stent, 6 σε ACS χωρίς stent ή CCS (χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσος) και στη τελευταία περιπτώσεις μπορεί να διαρκέσει 3 μήνες σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο.<sup>35</sup> Στις προσφάτως δημοσιευμένες οδηγίες της ESC για τη διαχείριση ασθενών με μη εμμένουσες ανασπάσεις ST και υποβάλλονται σε PCI στη περίπτωση που εμφανίζουν κολπική μαρμαρυγή η TAT προτείνεται για 1 εβδομάδα , σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (κριτήρια ARC – HBR) μπορεί να αποφευχθεί ενώ σε υψηλό θρομβωτικό να φτάσει τον 1 μήνα.<sup>21</sup> Να σημειωθεί ότι στις αναθεωρημένες οδηγίες της AHA/ACC/HRS για ασθενείς με ACS + PCI η TAT μπορεί να διαρκέσει 4 έως 6 εβδομάδες. <sup>36</sup>

Από τις μελέτες έχει φανεί ότι η DAT μειώνει της αιμορραγίες και δη τις ενδοκράνιες και δε πρέπει να υποβαθμίζεται ο ρόλος μίας αιμορραγικής επιπλοκής ακόμη και μη μείζονος στον ισχαιμικό κίνδυνο καθώς οδηγεί σε διακοπή ή υποθεραπευτική αντιθρομβωτική αγωγή και ότι θρομβωτικές επιπλοκές αυτό συνεπάγεται .<sup>105</sup> Έχει υποστηριχτεί μάλιστα ότι ο κίνδυνος θανάτου μπορεί πενταπλασιαστεί σε περίπτωση μείζονος αιμορραγίας μετά από αγγειοπλαστική. <sup>106</sup>

Από τις πιο πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες είναι εκείνες της ECS του 2019 που αφορά τη διαχείριση χρόνιων στεφανιαίων συνδρόμων γίνεται σύσταση για διάρκεια TAT μίας εβδομάδας για ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό και χαμηλό ισχαιμικό κίνδυνο ή αντιστρόφως από 1 έως 6 μήνες για ασθενείς με υψηλό ισχαιμικό και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο και έπειτα DAT έως τη συμπλήρωση 12 μηνών.<sup>20</sup> Οι πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες είναι εκείνες της ECS/EACTS για τη διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής η χορήγηση ασπιρίνης μπορεί να είναι μόνο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας σε περίπτωση σταθερού στεφανιαίου συνδρόμου ή οξέος που αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά έπειτα ακολουθεί DAT για 12 μήνες για ACS με τοποθέτηση stent , 6 για ACS χωρίς stent ή CCS (στη τελευταία περίπτωση μπορεί να περιοριστεί στους 3 μήνες σε περίπτωση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου και χαμηλού ισχαιμικού και να φθάσει τους 12 εάν ισχύει το αντίστροφο). Σε περίπτωση ιδιαίτερος υψηλού ισχαιμικού κινδύνου η TAT μπορεί να φθάσει έως 1 μήνα.<sup>35</sup>

Στις προαναφερθείσες κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις ειδικών κοινό σημείο είναι η προτίμηση DOAC έναντι VKA , εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις .  
20,21,23,35,76,77,78

Μετά τη συμπλήρωση ενός έτους οι οδηγίες προτείνουν μονοθεραπεία με OAC . Αρχικά η σύσταση αυτή βασίστηκε σε μελέτες παρατήρησης όπως των Lamberts et. Al. Hamon et. al. Lemesle et. Al. και OLTAT Registry.<sup>61,62,63,64</sup> Στη συνέχεια διενεργήθηκαν δύο τυχαιοποιημένες μελέτες , η μελέτη OAC ALONE όπου μελετήθηκε η μονοθεραπεία με OAC (VKa ή DOAC) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσου για την οποία έχει παρέλθει τουλάχιστον 1 χρόνος από επεισόδιο ACS ή τοποθέτηση stent – η οποία τερματίστηκε πρόωρα λόγω βραδείας εγγραφής ασθενών με ασαφή συμπεράσματα <sup>59</sup> – και η μελέτη AFIRE. Η μελέτη AFIRE κατέληξε στην ανωτερότητα όσον αφορά την ασφάλεια κυρίως αλλά και την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με ριβαροξαμπάνη έναντι της διπλής αγωγής με ριβαροξαμπάνη + SAPT. <sup>60</sup> Από τις μεταanalύσεις τω Khieri B. et. Al. , So-Ryoung Lee et. al. , Waqas et. al. , διαφαίνεται πάλι η ασφάλεια της μονοθεραπείας με OAC χωρίς αύξηση θρομβωτικών επιπλοκών . <sup>72,75</sup> Το συμπέρασμα αυτό αποτυπώνεται και σε όλες τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες , με κάποιες κατ' εξαίρεση συνθήκες εξατομικευμένης διαστρωμάτωσης αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου όπου η DAT (OAC + SAPT ) μπορεί να παραταθεί πέραν των 12 μηνών .<sup>35,76</sup> Το ζήτημα

διερευνά και η υπό διεξαγωγή μελέτη EPI - CAD (εντοξαμπάνη vs εντοξαμπάνη + SAPT ) για ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή.<sup>74</sup>

Παρατηρούμε ότι στις κατευθυντήριες οδηγίες ο P2Y12 αναστολέας εκλογής είναι η κλοπιδογρέλη . Στις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες της τριπλής έναντι διπλής αγωγής η εκπροσώπηση των ισχυρότερων αναστολέων P2Y12 ήταν μικρή και συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ιδίως σε σχήμα TAT. Για το λόγο αυτό στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες αντενδείκνυται η χορήγησή τους σε σχήμα TAT και υπάρχει ένα ενδεχόμενο με ένδειξη IIb να υπάρξουν σε σχήμα DAT για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης του Stent και χαμηλό αιμορραγικό.<sup>21</sup> Μάλιστα σε πρόσφατη μετανάλυση όπου συγκρίθηκε σε πλαίσια TAT και DAT η χορήγησή τους σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και PCI έναντι κλοπιδογρέλης στα ίδια σχήματα φάνηκε να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών.<sup>107</sup> Να σημειωθεί ωστόσο ότι σε υποσύνολο της REDUAL PCI που χρησιμοποιήθηκε η τικαγκρελόρη φάνηκε ασφαλής και αποτελεσματική.<sup>56</sup> Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την αποσαφήνιση του ζητήματος αυτού καθώς όπως έχει φανεί η αντίσταση στη κλοπιδογρέλη σε παρελθούσες μελέτες έφθανε από 4 έως 30%.<sup>108</sup>

Η περιεπεμβατική αγωγή αποτυπώνεται στα κλινικά σενάρια του EHRA 2018 όπου προτείνεται σε NSTEM ACS ή προγραμματισμένη PCI να μη γίνεται διακοπή VKA και να γίνεται διακοπή των NOACs εκτός αν πρόκειται για ACS που αντιμετωπίζεται συντηρητικά. Σε CCS και προγραμματισμένη PCI χορηγείται UFH ή Fondaparinux (τα NOACs έχουν διακοπεί τουλάχιστον 12- 24 ώρες πριν). Σε ACS γίνεται φόρτιση με ασπιρίνη (150 -300 mg) και P2Y12 αναστολέα ( η φόρτιση αποτελεί σημείο ασυμφωνίας στις οδηγίες του 2020 για τα NSTEM). Για τα STEMI λύση εκλογής είναι η πρωτογενής PCI , επιλογές αντιπηκτικών είναι η UFH, ενοξαπαρίνη, μπιβαλιρουδίνη αλλά όχι το Fondaparinux – ανεξάρτητα από το χρόνο λήψης του NOAC. Αν αντιμετωπιστούν με ινωδόλυση, η επιπλέον UFH / ενοξαπαρίνη αποφεύγεται έως και 12 ώρες μετά τη τελευταία λήψη του NOAC και με φυσιολογικές δοκιμασίες πηκτικότητας ( APTT, PT). Σε NSTEM ACS μπορεί να χορηγηθεί ενοξαπαρίνη ή Fondaparinux τουλάχιστον 12 ώρες μετά τη τελευταία λήψη NOAC (UFH, μπιβαλιρουδίνη σε καταστάσεις διάσωσης). Οι αναστολείς Gr IIbIIIa πρέπει να αποφεύγονται ( εκτός ειδικών συνθηκών που δεν υπάρχει άλλη επιλογή).<sup>76</sup>

Στις κατευθυντήριες οδηγίες για τα STEMI του 2017 της ECS τονίζεται ότι τα ΟΑC αποτελούν σχετική αντένδειξη για ινωδόλυση και εφόσον υπάρχει η δυνατότητα πρέπει να διενεργείται πρωτογενής PCI.<sup>23</sup>

Σχετικά με τις επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και κολπική μαρμαρυγή το πεδίο δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρο . Η μετά την επέμβαση κολπική μαρμαρυγή αποτελεί συχνό φαινόμενο καθώς μπορεί να εμφανιστεί έως και στο 1/3 των ασθενών. Η αντιπηκτική θεραπεία βασίζεται στη διαστρωμάτωση κινδύνου όπως και για τους υπόλοιπους ασθενείς ενώ μένει να φανεί η συνεισφορά της σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου. Β αποκλειστές πιθανώς μειώνουν τη πιθανότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής μετά την επέμβαση , θα μπορούσαν οι θεράποντες να λάβουν υπόψιν τη χορήγηση αντιαρρυθμικών περιεγχειρητικά αλλά και σε προσπάθεια ανάταξης ( είτε ηλεκτρικά σε περίπτωση αιμοδυναμικής αστάθειας). Η διάρκεια και ο συνδυασμός της αντιθρομβωτικής αγωγής παραμένει ασαφής και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.<sup>77</sup>

Τέλος γίνεται εμφανές ότι υφίστανται περιορισμοί, καθώς οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες δε σχεδιάστηκαν για να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα ενώ αποκλείστηκαν αρκετές πληθυσμιακές ομάδες άμεσου ενδιαφέροντος σε έκαστη από αυτές. Ακόμη η τυχαιοποίηση έγινε σε διαφορετικό χρόνο για τη κάθε μία, ενώ διέφερε και η κλινική εικόνα προσέλευσης των ασθενών. Να σημειωθεί ότι ως P2Y12 κατά βάση χρησιμοποιήθηκε η κλοπιδογρέλη και μένει να ερευνηθεί η χρήση και άλλων P2Y12 στα σχήματα αντιθρομβωτικής αγωγής. Μέχρι σήμερα δεν έχει γίνει άμεση σύγκριση μεταξύ των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών και παραμένει αναπάντητο το ερώτημα αν υπάρχει διαφορά στην επιλογή κάποιου συγκεκριμένα.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή αποτελεί πρόκληση στη κλινική πράξη. Στη περίπτωση κολπικής μαρμαρυγής και PCI ή ACS εάν δεν υπάρχει αντένδειξη τα DOACs προτιμώνται των VKA. Κατόπιν μελετών παρατήρησης αλλά και τεσσάρων τυχαιοποιημένων μελετών ( PIONEER AF PCI , REDUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI) φάνηκε συσχέτιση της στρατηγικής TAT με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο ενώ η DAT με χαμηλότερο και μάλιστα μειωμένο κίνδυνο ενδοκράνιων αιμορραγιών ιδίως στους

ασθενείς που έλαβαν DOACs. Στα πλαίσια αυτά συστήνεται TAT βραχείας διάρκειας ( στις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνεται διάρκεια μίας εβδομάδας) και έπειτα διπλή αγωγή με OAC και SAPT με αναστολέα P2Y12. Η κλοπιδογρέλη αποτελεί τον αναστολέα P2Y12 εκλογής και το σχήμα διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με SAPT + OAC διαρκεί έως ένα χρόνο ( σε εξατομικευμένες περιπτώσεις βάσει ισχαιμικού ή αιμορραγικού κινδύνου μπορεί να παραταθεί ή να τερματιστεί νωρίτερα αντιστοίχως ). Μετά των ένα χρόνο συστήνεται η μονοθεραπεία με OAC όπως απορρέει από μελέτες παρατήρησης αλλά και τυχαιοποιημένες ( OAC ALONE, AFIRE). Οι μελέτες σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν την ασφάλεια των σχημάτων και όχι της αποτελεσματικότητας κάτι που αποτελεί πεδίο για περαιτέρω έρευνα. Από μεταanalύσεις φάνηκε μία αύξηση(από μη έως οριακά στατιστικά σημαντική) ισχαιμικών συμβάντων στα σχήματα πρώιμης διακοπής της ασπιρίνης κάτι που εγείρει προβληματισμούς και δημιουργεί την ανάγκη μελέτης και άλλων P2Y12 αναστολέων ιδίως σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο. Σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες όπως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια – υπερήλικες ή μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης η λήψη αποφάσεων είναι πιο σύνθετη καθώς αρκετοί από τους ασθενείς αυτούς δε συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες. Σε κάθε περίπτωση η προσέγγιση γίνεται εξατομικευμένα συνεκτιμώντας τον αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο του κάθε ασθενούς. Περιεπεμβατικά αναλόγως της κλινικής παρουσίας και της παρέμβασης που θα ακολουθηθεί , μπορεί να γίνει διακοπή του OAC ή συνέχιση σε περίπτωση VKA ( αφού γίνει έλεγχος INR) και ακολούθως να χορηγηθεί UFH , ενοξαπαρίνη , Fondaparinux βάσει κλινικού σεναρίου.

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- (1) **Schulman S, Kearon C.** “Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients”. *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):692-4.
- (2) **Roxana Mehran, Sunil V Rao et al.** “Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium”. *Circulation.* 2011 Jun 14;123(23):2736-472
- (3) **Sabatine MS, Morrow DA et al.** Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005;111:2042–2049
- (4) **Mehran R, Rao SV et al.** Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736–47
- (5) **S Kaatz, D Ahmad et al.** “Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH”. *J Thromb Haemost.* 2015 Nov;13(11):2119-26
- (6) **Helen Ullrich, Thomas Münzel et al.** “Coronary Stent Thrombosis Predictors and Prevention”. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 May 1;117(18):320-326
- (7) **Gregory Y H Lip, Robby Nieuwlaat et al.** Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach, *Citation DataChest*, ISSN: 0012-3692, Vol: 137, Issue: 2, Page: 263-272, Publication Year 2010
- (8) **Pisters R, Lane DA et al.** A novel user- friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010
- (9) **Farooq V, van Klaveren D et al.** Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II.

Lancet. 2013 Feb 23;381(9867):639-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7. PMID: 23439103.

(10) **Fox KA, Dabbous OH et al.** Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006 Nov 25;333(7578):1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55. Epub 2006 Oct 10. PMID: 17032691; PMCID: PMC1661748.

(11) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

(12) **Giuseppe Lippi, Fabian Sanchis-Gomar et al.** *Int J Stroke* 2021 Feb;16(2):217-221. doi: 10.1177/1747493019897870. Epub 2020 Jan 19

(13) **Michniewicz E, Mlodawska E et al.** *Adv Med Sci*. 2018 Mar;63(1):30-35. doi: 10.1016/j.advms.2017.06.005. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28818746 Review.

(14) **Jelena Kornej, Christin Börschel et al.** Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century, Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020 Jun 19; 127(1): 4–20.

(15) **Renate B. Schnabel, Xiaoyan Yin et al,** Fifty-Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Community , Published online 2015 May 7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8

(16) **Feng Liang and Yi Wang** Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle 29 DEC 2020 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00702.2020>

(17) **Romanov A, Martinek M et al.** Incidence of atrial fibrillation detected by continuous rhythm monitoring after acute myocardial infarction inpatients with preserved left ventricular ejection fraction: results of the ARREST study. *Europace* 20: 263–270, 2018. Doi10,1093europace/euw344

(18) **Bang CN, Gislason GH et al.** New-onset atrial fibrillation is associated with cardiovascular events leading to death in a first time myocardial infarction population of 89,703 patients with long-term follow-up: a nationwide study. *J Am Heart Assoc* 3: e000382, 2014. doi:10.1161/JAHA.113.000382

- (19) **Malakar, A. K., Choudhury D. et al.** (2019). A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of Cellular Physiology*. doi:10.1002/jcp.28350
- (20) **Juhani Knuuti, William Wijns et al.** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* (2020) 41, 407477 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehz42596
- (21) **Jean-Philippe Collet, Holger Thiele et al.** The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* (2021) 42, 12891367 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehaa57596
- (22) **Ezra A. Amsterdam, K. Wenger et al.** 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Journal of the American College of Cardiology* Volume 64, Issue 24, 23 December 2014, Pages e139-e228
- (23) **Borja Ibanez, Stefan James et al.** 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, *European Heart Journal* (2018) 39, 119–177 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehx393
- (24) **Jennifer S. Lawton et al.** 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 79, Issue 2, 2022, Pages e21-e129, ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.006>.  
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109721061581>)
- (25) **Paulus Kirchhof, Stefano Benussi et al.** 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal* (2016) 37, 2893–2962 doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- (26) **Jason G. Andrade, Martin Aguilar et al.** The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the



Management of Atrial Fibrillation, Canadian Journal of Cardiology 36 (2020) 1847e1948

(27) . **Hart RG, Pearce LA et al.** Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147: 590–592.

(28) . **Eikelboom JW, Connolly SJ et al.** RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206–1214.

(29) **Connolly SJ, Ezekowitz MD et al.** RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151. 420.

(30) **Patel MR, Mahaffey KW et al.** ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891. 421.

(31) **Granger CB, Alexander JH et al.** ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992. 422.

(32) **Giugliano RP, Ruff CT et al.** ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104

(33) . **Ruff CT, Giugliano RP 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;383:955-962.97

(34) **Lip GY, Nieuwlaat R et al.** Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:2632-2729

(35) **Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara et al.** 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) ESC GUIDELINES European Heart Journal (2020) 42, 373-4983 doi:10.1093/eurheartj/ehaa612

(36) **Craig T. January, Samuel Wann et al.** 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society,

Journal of the American College of Cardiology Volume 74, Issue 1, 9 July 2019, Pages 104-132

(37) **Patrick Sulzgruber , Sven Wassmann et al.** Oral anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* (2019) 5, 171–180 REVIEW doi:10.1093/ehjcvp/pvz016

(38) **Andrade JG, Deyell MW et al.** Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Coronary Disease de-Mystified, *Canadian Journal of Cardiology* (2018), doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.028

(39) **Hanna K. Al-Makhamreh et al.** Prevalence, Epidemiological Characteristics, and Pharmacotherapy of Coronary Artery Disease among Patients with Atrial Fibrillation: Data from Jo-Fib Study *Medicina (Kaunas)* 2021 Jun; 57(6): 605

(40) **St Foussas,** Acute coronary syndromes and atrial fibrillation *Hellenic Journal of Cardiology* Volume 57, Issue 2, March–April 2016, Pages 141-142

(41) **Angeli, F., Reboldi, G. et al.** Atrial Fibrillation and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Systematic Overview and Meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 14, 601–610 (2012). <https://doi.org/10.1007/s11886-012-0289-3>

(42) **Rajendra H Mehta, Omar H Dabbous et. al.** GRACE Investigators. “Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation”. *Am J Cardiol.* 2003 Nov 1;92(9):1031-6.

(43) **Jabre Patricia, Jouven Xavier et al.** Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation.* 2011 May 17;123 (19):2094–100

(44) **Pokorney SD, Rao M et al.** Atrial Fibrillation Complicating Acute Coronary Syndromes. *J Atr Fibrillation.* 2012;5(3):611. Published 2012 Oct 6. doi:10.4022/jafib.611

(45) **G Berton, R Cordiano et. al.** “Atrial fibrillation during acute myocardial infarction: association with all-cause mortality and sudden death after 7-year of follow-up”. *Int J Clin Pract.* 2009 May;63(5):712-21

- (46) **Kundu, A., O'Day, K. et al.** (2016). Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission. *The American journal of cardiology*, 117(8), 1213–1218. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.01.012>
- (47) **Hart R.G. Pearce L.A. et al.** Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857-867
- (48) **Sorensen R, Hansen ML et al.** Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet.* 2009;374:1967–74.
- (49) **Gargiulo G, Goette A et al.** Safety and efficacy outcomes of double vs triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *European Heart Journal.* 2019; 40: 3757–3767
- (50) **Valgimigli M. Bueno H. et al.** 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.
- (51) **Morten L Hansen 1, Rikke Sørensen 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 Sep 13;170(16):1433-41. doi: 10.1001/archinternmed.2010.271.
- (52) **Willem J M Dewilde et al.** WOEST study investigators “Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial”. *Lancet.* 2013 Mar 30;381(9872):1107-15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1. Epub 2013 Feb 13. I

- (53) **Katrin A Fiedler, Michael Maeng. et al.** “Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial”. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Apr 28;65(16):1619-1629.
- (54) **Ruff CT, Giugliano RP 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; 383:955–962.
- (55) **C Michael Gibson, Roxana et. al.** “Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI” *N Engl J Med.* 2016 Dec 22;375(25):2423-2434
- (56) **Christopher P Cannon, Deepak L Bhatt et al.** RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators “Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation”. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19;377(16):1513-1524.
- (57) **Renato D Lopes, Gretchen Heizer et al.** AUGUSTUS Investigators “Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation” *N Engl J Med.* 2019 Apr 18;380(16):1509-1524
- (58) **Vranckx P, Valgimigli M et al.** Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2019 Oct 12;394(10206):1335-1343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31872-0. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492505.
- (59) **Yukiko Matsumura-Nakano, Satoshi Shizuta et al.** OACALONE Study Investigators. “Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation With and Without Single Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond 1 Year After Coronary Stent Implantation”. *Circulation.* 2019 Jan 29;139(5):604-616.
- (60) **Satoshi Yasuda, Koichi Kaikita et al.** AFIRE Investigators “Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease” *N Engl J Med.* 2019 Sep 19;381(12):1103-1113.
- (61) **Lamberts M, Gislason GH et al.** Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129:1577-1585.

- (62) **Hamon M, Lemesle G et al.** Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1430-1436.
- (63) **Lemesle G, Ducrocq G et al.** Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events. *Clin Cardiol* 2017;40:932-939.
- (64) **Fischer Q, Georges JL et al.** Optimal long-term antithrombotic treatment of patients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: "OLTAT registry". *Int J Cardiol* 2018;264:64-69
- (65) **Patti G, Pecun L et al.** Outcomes of anticoagulated patients with atrial fibrillation treated with or without antiplatelet therapy - A pooled analysis from the PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATION registries. *Int J Cardiol* 2018;270:160-166
- (66) **Capodanno D, Huber et al.** Antithrombotic Therapy in AF Patients Undergoing PCI. *JACC Vol . 74, No.1, 2019;83– 99.*
- (67) **Gargiulo G., Goette A. et al.** Safety and efficacy outcomes of double vs triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systemic review and meta-analysis of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials, *European Heart Journal* (2019) 40.3757-3767, doi:10.1093/eurheartj/ehz732
- (68) **Lopes D., Hwanhee Hong et al.** Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention An updated meta-analysis, *JAMA Cardiology*. doi:10.1001/jamacardio2019.6175
- (69) **Gargiulo G, Cannon CP et al.** Safety and efficacy of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with or without acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Apr 9;7(FI1):f50-f60. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa116. PMID: 33119069; PMCID: PMC8117456.

- (70) **Costa F, Vranckx P et al.** Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial. *Eur Heart J* 2015;36:1242–1251.
- (71) **Bocchino PP, Angelini P et al.** Atrial fibrillation and coronary artery disease: a renews on the optimal use of oral anticoagulants. *Renews ni Cardiovascular Medicine* 2021 vol.22(3) 635-648
- (72) **So-Ryoung Lee, Tae-Min Rhee et al.** Meta-analysis of Oral Anticoagulant Monotherapy as an Antithrombotic Strategy in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Non-valvular Atrial Fibrillation, *The American Journal of Cardiology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.072>
- (73) **Ullah W, Sattar Y et al.** Safety and efficacy of anticoagulant monotherapy in atrial fibrillation and stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2020 Nov;81:54-59. doi: 10.1016/j.ejim.2020.06.035. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32709546.
- (74) **Cho MS, Kang DY et al.** Edoxaban-based long-term antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary disease: Rationale and design of the randomized EPIC-CAD trial. *Am Heart J.* 2022 May;247:123-131. doi: 10.1016/j.ahj.2022.01.014. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35149036.
- (75) **Kheiri B, Simpson TF et al.** Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Aug;50(2):395-398. doi: 10.1007/s11239-020-02041-7. PMID: 31981041.
- (76) **Steffel J, Verhamm P et al.** ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. PMID: 29562325.
- (77) **Neumann FJ, Sousa-Uva M et al.** ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019 Jan

7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394. Erratum in: Eur Heart J. 2019 Oct 1;40(37):3096. PMID: 30165437.

(78) **Kumbhani DJ, Cannon CP et al.** 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 9;77(5):629-658. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.011. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33250267.

(79) **Bhatt DL, Cryer BL et al.** Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1909-17.

(80) **Sarafoff N, Martischnig A 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 May 21;61(20):2060-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.036. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23524219.

(81) **Yasuda S, Kalkita K, Akao M et al.** Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2019;381:1103-13.

(82) **Lip GYH, Collet JP et al.** ESC Scientific Document Group. 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 Feb 1;21(2):192-193. doi: 10.1093/europace/euy174. PMID: 30052888.

(83) **Gibson CM, Mehran R et al.** Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–34.

- (84) **Sie P, Samama CM et al.** Working Group on Perioperative Haemostasis, French Study Group On Thrombosis And Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:66676.
- (85) **Angiolillo DJ, Goodman SG 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 Jul 31;138(5):527-536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722. PMID: 30571525.
- (86) **Schmitt J, Duray G et al.** Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. (2009) 30:1038– 45. doi: 10.1093/eurheartj/ehn579
- (87) **Heli M. Lahtela, Tuomas O et al.** Renal Impairment and Prognosis of Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Intervention - The AFCAS Trial , Published: June 1, 2015 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.012849>
- (88) **Turakhia MP, Blankestijn PJ et al.** Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Eur Heart J*. (2018) 39:2314–25. doi: 10.1093/Eurheartj/Ehy060
- (89) **Danziger J.** Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol*. (2008) 3:1504– 10. doi: 10.2215/CJN.00770208
- (90) **Lee KH, Ou SM et al.** Antithrombotic Therapy for Chronic Kidney Disease Patients With Concomitant Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Oct 8;8:751359. doi: 10.3389/fcvm.2021.751359. PMID: 34692798; PMCID: PMC8531471.
- (91) **Menditto A, Antonicelli R.** Is dual therapy the correct strategy in frail elderly patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome? *J Geriatr Cardiol*. 2020 Jan;17(1):51-57. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.01.004. PMID: 32133036; PMCID: PMC7008097.



- (92) **Joseph P. Fava, Katelyn M. Starr et al.** Dosing challenges with direct oral anticoagulants in the elderly: a retrospective analysis , *Ther Adv Drug Saf.* 2018 Aug; 9(8): 405–414. Published online 2018 May 17. doi: 10.1177/2042098618774498
- (93) **Bencivenga L, Komici K et al.** The Management of Combined Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Particularly Complex Challenge, Especially in the Elderly. *Front Physiol.* 2018 Jul 9;9:876. doi: 10.3389/fphys.2018.00876. PMID: 30038586; PMCID: PMC6046549.
- (94) **Filardo G, Damiano RJ et al.** Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Heart.* 2018;104:985–992.
- (95) **Taha A, Nielsen SJ et al.** New-Onset Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting and Long-Term Outcome: A Population-Based Nationwide Study From the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jan 5;10(1):e017966. doi: 10.1161/JAHA.120.017966. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33251914; PMCID: PMC7955471.
- (96) **LaPar DJ, Speir AM et al.** Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg* 2014;98:527–533
- (97) **Schlitt A, Rubboli A et al.** AFCAS (Management of patients with Atrial Fibrillation undergoing Coronary Artery Stenting Study Group). The management of patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation: in-hospital-data from the Atrial Fibrillation undergoing Coronary Artery Stenting study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Dec 1;82(7):E864-70. doi: 10.1002/ccd.25064. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23765437.
- (98) **Benetou DR, Varlamos C et al.** GRAPE-AF investigators. Trends of Antithrombotic Treatment in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights from the GReek-AntiPlatElet Atrial Fibrillation (GRAPE-AF) Registry. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Feb;35(1):11-20. doi: 10.1007/s10557-020-07090-x. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33034806.

- (99) **Masatsugu Hori, Masayasu Matsumoto et. al.** Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the JROCKET AF study. *Circ J.* 2012;76(9):2104-11.
- (100) **Windecker S, Lopes RD et al.** AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation.* 2019 Dec 3;140(23):1921-1932. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31557056.
- (101) **Potpara TS, Mujovic N et al.** Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace.* 2020 Jan 1;22(1):33-46. doi: 10.1093/europace/euz259. Erratum in: *Europace.* 2020 Feb 1;22(2):176. PMID: 31603196.
- (102) **Giuseppe Andò, Francesco Costa.** “Double or triple antithrombotic therapy after coronary stenting and atrial fibrillation: A systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials”. *Int J Cardiol.* 2020 Mar 1;302:95-102
- (103) **Philip Urban, Ian T. Meredith et al.** Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk , November 19, 2015 *N Engl J Med* 2015; 373:2038-2047 DOI: 10.1056/NEJMoa1503943
- (104) Renato D Lopes, Sergio Leonardi, Daniel M Wojdyla. et. al. “Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial”. *Circulation.* 2020 Mar 3;141(9):781-783
- (105) **Emily C O'Brien, DaJuanicia N Holmes et al.** “Therapeutic Strategies Following Major, Clinically Relevant Nonmajor, and Nuisance Bleeding in Atrial Fibrillation: Findings From ORBIT-AF” *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 9;7(12):e006391
- (106) **Jung-Won Suh, Roxana Mehran et al.** “Impact of inhospital major bleeding on late clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With

Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial". J Am Coll Cardiol. 2011 Oct 18;58(17):1750-6

(107) **Matteo Casula, Federico Fortuni et. al.** "Meta-Analysis Comparing Potent Oral P2Y<sub>12</sub> Inhibitors versus Clopidogrel in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention". Am J Cardiovasc Drugs. 2021 Mar;21(2):231-240.

(108) **Nguyen TA, Diodati JG et al.** Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2005 Apr 19;45(8):1157-64. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.034. PMID: 15837243.

(109) **Sundararajan Srikanth1 et al.** Current Cardiology Reviews, 2012, 8, 168-176 1875-6557/12 © 2012 Bentham Science Publishers Pathophysiology of Coronary Thrombus Formation and Adverse Consequences of Thrombus During PCI

(110) **Paul A. Gurbel, MD, Keith A.A et al.** Circulation Volume 139 Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease Focus on the COMPASS Trial

(111) **Francesco Violi, Daniele Pastori, Pasquale Pignatelli** Mechanisms And Management Of Thrombo-Embolic In Atrial Fibrillation

(112) **Paul A. Gurbel, Udaya S. Tantry,** Antiplatelet and Anticoagulant Agents in Heart Failure: Current Status and Future Perspectives, JACC: Heart Failure, Volume 2, Issue 1, 2014, Pages 1-14, ISSN 2213-1779,