



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*"Αντιθρομβωτική αγωγή επί στεφανιαίας νόσου και  
συνυπάρχουσας κολπικής μαρμαρυγής"*

υπό

**ΕΙΡΗΝΗ ΤΣΙΟΥΒΕΛΕΚΙΔΟΥ**

**Νοσηλεύτρια ΤΕ νοσηλευτικής**

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

Λάρισα, 2022

## **Επιβλέπων:**

Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας

## **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Μιχάλης Παπαμιχάλης, Καρδιολόγος, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας
3. Κωνσταντίνος Παππάς, Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογίας ΠΓΝ Ιωαννίνων

## **Αναπληρωματικό μέλος**

Γρηγόριος Γιαμούζης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Τμήματος Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: “Antithrombotic therapy for coronary  
heart disease and coexisting atrial fibrillation”**

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη, Καθηγητή Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, επιβλέποντα στην διπλωματική μου εργασία για την εμπιστοσύνη του καθώς επίσης και τον κ. Μιχάλη Παπαμιχάλη, Καρδιολόγο του Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την βοήθεια που μου προσέφερε ώστε να ολοκληρωθεί σωστά η διπλωματική μου εργασία. Ευχαριστώ, επίσης, θερμά τον κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας και Διευθυντή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με τίτλο: «*Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή*» για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω σε αυτό το μεταπτυχιακό καθώς επίσης ευχαριστώ και όλους τους καθηγητές του προγράμματος για τις γνώσεις που μου πρόσφεραν.

Ευχαριστώ τον σύζυγό μου Χρήστο, τα παιδιά μου Βαγγέλη και Γιάννη για την στήριξη τους και την υπομονή τους.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό των καρδιολογικών ασθενών στην καθημερινή κλινική πράξη. Ο θρομβωτικός κίνδυνος που επάγει η κολπική μαρμαρυγή, το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και η εμφύτευση stent έπειτα από αγγειοπλαστική, είναι υψηλός με αποτέλεσμα να καθίσταται αναγκαία η ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικού και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Παράλληλα είναι γνωστό ότι η τριπλή θεραπεία με αντιπηκτικό, ασπιρίνη και αναστολέα P2Y12 αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας στον ασθενή. Πολλαπλές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε αυτήν την ομάδα των ασθενών σε μία προσπάθεια να βρεθεί η βέλτιστη θεραπεία η οποία θα εξισορροπεί τον θρομβωτικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο.

**Σκοπός:** σκοπός της παρούσας εργασίας αποτελεί η διερεύνηση της αντιθρομβωτικής αγωγής επί στεφανιαίας νόσου και συνυπάρχουσας κολπικής μαρμαρυγής.

**Μεθοδολογία:** Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς και εγχώριας βιβλιογραφίας. Η επισκόπηση της βιβλιογραφίας έγινε στις διεθνείς βάσεις δεδομένων Science Direct, PubMed, Cinahl, Scopus. Στην παρούσα διατριβή επιλέχθηκαν και παρουσιάζονται μόνο επιστημονικές δημοσιεύσεις της τελευταίας 10ετίας.

**Αποτελέσματα - Συμπεράσματα:** Σύμφωνα με τις μελέτες τα νεότερα αντιπηκτικά προτιμώνται έναντι των κουμαρινικών αντιπηκτικών σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειοπλαστική και κολπική μαρμαρυγή. Οι ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο ( $HAS-BLED \geq 3$ ) θα πρέπει να λάβουν μειωμένες δόσεις αντιπηκτικών κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης τους με αντιαιμοπεταλιακά. Το αντιαιμοπεταλιακό που προτιμάται στις περιπτώσεις αυτές

είναι η κλοπιδογρέλη. Τριπλή αγωγή με ασπιρίνη, αντιπηκτικό και κλοπιδογρέλη λαμβάνουν οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent για χρονικό διάστημα 7 ημερών. Εξαίρεση αποτελούν οι περιπτώσεις κατά τις οποίες η εμφύτευση του stent γίνεται κάτω από συνθήκες που προοιωνίζουν υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο οπότε η τριπλή αγωγή συνεχίζεται για 30 ημέρες. Στη συνέχεια η ασπιρίνη αφαιρείται και συνεχίζεται η διπλή αγωγή με αντιπηκτικό και κλοπιδογρέλη για χρονικό διάστημα 6 μηνών (χρόνια στεφανιαία νόσος) ή 12 μηνών (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο). Ακολούθως διακόπτεται η κλοπιδογρέλη και ο ασθενής συνεχίζει την αγωγή του με το αντιπηκτικό. Καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει περιοδικά να σταθμίζεται ο αιμορραγικός και θρομβωτικός κίνδυνος για τον ασθενή και να διερευνώνται πιθανές επιπλοκές από τη θεραπεία (πχ. αιμορραγία, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, θρομβοεμβολικές επιπλοκές).

**Λέξεις-Κλειδιά:** αντιθρομβωτική αγωγή (anticoagulant treatment), στεφανιαία νόσος (Coronary artery disease), κολπική μαρμαρυγή (atrial fibrillation).

## Abstract

**Introduction:** Patients with atrial fibrillation and coronary heart disease constitute a significant percentage of cardiac patients in daily clinical practice. The risk of thrombosis induced by atrial fibrillation, acute coronary syndrome and stent implantation after angioplasty is high, making co-administration of anticoagulants and antiplatelet agents necessary. It is also known that triple therapy with anticoagulant, aspirin and P2Y12 inhibitor increases the risk of bleeding in the patient. Multiple studies have been performed on this group of patients in an effort to find the optimal treatment that will balance the risk of thrombosis and bleeding.

**Aim:** The purpose of this study is to investigate anticoagulant therapy for coronary heart disease and coexisting atrial fibrillation.

**Methodology:** In the context of the present work, a review of the international and domestic bibliography was carried out. The bibliography review was done in the international databases Science Direct, PubMed, Cinahl, Scopus. In the present dissertation, only scientific publications of the last 10 years have been selected and presented.

**Results - Conclusions:** According to studies, newer anticoagulants are preferred over coumarin anticoagulants in patients with myocardial ischemia or angioplasty and atrial fibrillation. Patients at increased risk of bleeding (HAS-BLED  $\geq 3$ ) should receive reduced doses of anticoagulants during concomitant antiplatelet therapy. The antiplatelet that is preferred in these cases is clopidogrel. Most patients who undergo stent angioplasty receive triple treatment with aspirin, anticoagulant, and clopidogrel for 7 days. Exceptions are cases in which the stent is implanted under conditions that portend a high risk of thrombosis, so the triple treatment is continued for 30 days. The aspirin is then removed and the double treatment with anticoagulant and clopidogrel is continued for a period of 6 months (chronic coronary heart disease) or 12 months (acute coronary syndrome). Clopidogrel is then discontinued and the patient resumes anticoagulant therapy. Throughout the treatment, the patient's bleeding and thrombotic risk should be weighed periodically and possible complications from the treatment should be investigated (e.g. bleeding, deterioration of renal function, thromboembolic complications).

**Keywords:** anticoagulant treatment (anticoagul treatment), coronary artery disease, atrial fibrillation.

## Πίνακας Περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	IV
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....	3

1.1	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	3
1.2	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	5
1.3	ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ .....	7
<b>2.</b>	<b>ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΧΩΡΙΣ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤ .....</b>	<b>10</b>
2.1	ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΤΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ.....	12
<b>3.</b>	<b>ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤ .....</b>	<b>15</b>
3.1	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ ΕΞΑΙΤΙΑΣ ΤΗΣ ΠΡΟΫΠΑΡΧΟΥΣΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ .....	16
<b>4.</b>	<b>ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ .....</b>	<b>20</b>
4.1	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	23
4.2	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΟΣ ΤΗΣ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ .....	28
4.3	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΤΡΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ .....	35
4.4	ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ .....	39
4.5	ΕΙΔΟΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟΥ .....	42
4.6	ΕΙΔΟΣ ΤΟΥ STENT .....	44
<b>5.</b>	<b>ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ .....</b>	<b>48</b>
5.1	ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	51
	<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>53</b>
	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>55</b>

## Εισαγωγή

Οι αντιθρομβωτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η οποία καταστέλλει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία, η οποία παρεμβαίνει στην αλληλουχία της πήξης του αίματος. Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία θεωρείται ως ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο και ασθενών μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Το από του στόματος αντιπηκτικό συνδέεται στενά με την κολπική μαρμαρυγή, η οποία προάγει αποκλειστικά την ανάπτυξη θρόμβων στον αριστερό κόλπο και το ωτίο του αριστερού κόλπου και αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού<sup>1</sup>.

Η στεφανιαία νόσος και η κολπική μαρμαρυγή είναι οι πρωτογενείς καρδιοπάθειες παγκοσμίως και ευθύνονται για την υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Μέχρι το 2050, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή στην Ασία θα φτάσει τα 72 εκατομμύρια, δηλαδή υπερδιπλάσιος από τον συνολικό αριθμό στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες. Το 30% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή έχουν συνοδό στεφανιαία νόσο και έως και το 15% των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο έχουν επίσης κολπική μαρμαρυγή. Ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κυμαίνεται από 10 έως 21% και αυξάνεται με τη βαρύτητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου και την ηλικία. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή έχουν υψηλή συχνότητα ισχαιμικών και αιμορραγικών επεισοδίων, τα οποία συχνά συνυπάρχουν στην καθημερινή πρακτική<sup>2</sup>.

Ο συνδυασμός κολπικής μαρμαρυγής και στεφανιαίας νόσου είναι ένα γενικό και περίπλοκο πρόβλημα και καθιστά πρόκληση για τον θεράποντα ιατρό να επιλέξει αντιπηκτικές και αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες. Σε αυτές τις συνθήκες, είναι σημαντικό για τον θεράποντα ιατρό να καθορίσει το αντιθρομβωτικό σχήμα με την επιθυμητή αναλογία οφέλους/κινδύνου για συγκεκριμένους ασθενείς. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν βραχυπρόθεσμη τριπλή θεραπεία, που αποτελείται από του στόματος αντιπηκτική και διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, αν και η τριπλή θεραπεία οδηγεί αναπόφευκτα σε υψηλότερη συχνότητα μείζονος αιμορραγίας<sup>3,4</sup>.



Σύμφωνα με τα ανωτέρω σκοπός της παρούσας εργασίας αποτελεί η διερεύνηση της αντιθρομβωτικής αγωγής επί στεφανιαίας νόσου και συνυπάρχουσας κολπικής μαρμαρυγής. Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς και εγχώριας βιβλιογραφίας. Η επισκόπηση της βιβλιογραφίας έγινε στις διεθνείς βάσεις δεδομένων Science Direct, PubMed, Cinahl, Scopus καθώς και στο διαδίκτυο με τη χρήση των λέξεων-κλειδιά: αντιθρομβωτική αγωγή (anticoagulant treatment), στεφανιαία νόσος (Coronary artery disease), κολπική μαρμαρυγή (atrial fibrillation). Στην παρούσα διατριβή επιλέχθηκαν και παρουσιάζονται μόνο επιστημονικές δημοσιεύσεις της τελευταίας 10ετίας.

Η διπλωματική χωρίζεται σε πέντε κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα επιδημιολογικά στοιχεία της κολπικής μαρμαρυγής συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου και παρουσίασης της αντιπηκτικής αγωγής. Σε επόμενο κεφάλαιο καταγράφονται τα ερευνητικά δεδομένα της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του ST. Το τρίτο κεφάλαιο περιλαμβάνει τις μελέτες αναφορικά με την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με εμμένουσα ανάσπαση του ST, το τέταρτο κεφάλαιο αναφέρει την αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και το πέμπτο κεφάλαιο αναφέρει την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία σύνδρομα και κολπική μαρμαρυγή. Η εργασία ολοκληρώνεται με την παράθεση των συμπερασμάτων.

## **1. Κολπική μαρμαρυγή, επιδημιολογία**

Η συχνότητα και ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται παγκοσμίως. Με βάση δεδομένα από το FHS (Framingham Heart Study), ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής αυξήθηκε 3 φορές τα τελευταία 50 χρόνια. Στην μελέτη Global Burden of Disease υπολόγισε έναν παγκόσμιο επιπολασμό κολπικής μαρμαρυγής περίπου 46,3 εκατομμύρια άτομα το 2016. Ο κίνδυνος κολπικής μαρμαρυγής στη διάρκεια της ζωής υπολογίστηκε περίπου 1 στους 4 σε λευκούς άνδρες και γυναίκες άνω των 40 ετών το 2004. Μια δεκαετία αργότερα η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου ανήλθε σε περίπου 1 στους 3 στα λευκά άτομα και 1 στους 5 για τους μαύρους<sup>5,6</sup>.

Στην παρούσα ενότητα καταγράφονται βάση της βιβλιογραφίας τα επιδημιολογικά στοιχεία εκτίμησης θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου και παρουσιάζεται η αντιπηκτική αγωγή που ακολουθείται.

### **1.1 Εκτίμηση θρομβωτικού κινδύνου**

Γενικά, η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με 5 φορές αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού. Επιπλέον, τα αποτελέσματα του εγκεφαλικού είναι πιο σοβαρά παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, όπως προσδιορίζεται από κλινική ή ακτινολογική αξιολόγηση. Διάφοροι παράγοντες που βασίζονται σε κλινικούς, ηλεκτρικούς, βιολογικούς και γενετικούς δείκτες έχει αποδειχθεί ότι προβλέπουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου στην κολπική μαρμαρυγή. Χρησιμοποιώντας ένα σύνολο διαφορετικών παραγόντων κινδύνου, κυρίως κλινικών, διάφοροι συγγραφείς έχουν αναπτύξει συνολικά τουλάχιστον 15 βαθμολογίες κινδύνου για να βοηθήσουν στη διαστρωμάτωση κινδύνου εγκεφαλικού στην κολπική μαρμαρυγή<sup>7</sup>.

Αναπτύχθηκε για πρώτη φορά το 2001, η βαθμολογία CHADS2 η οποία χρησιμοποιήθηκε ευρέως από τους κλινικούς γιατρούς για μια δεκαετία. Αυτή η βαθμολογία, που αναπτύχθηκε από τη συναίνεση των ειδικών και βασίζεται στην ανάλυση ενός μητρώου σε εθνικό επίπεδο, εκχωρεί πόντους με βάση την ηλικία σε

έναν αριθμό συννοσηρών παραγόντων κινδύνου. Σε αντίθεση με ορισμένα προηγούμενα σχήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου, όλοι οι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται ισοδύναμοι, με εξαίρεση το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο που έφερε «διπλάσιο» κίνδυνο συννοσηρότητας μεταξύ τους. Χάρη στη δομή του ακρωνύμιου: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Με διατηρημένο ή ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης), υπέρταση, ηλικία  $\geq 75$  ετών, σακχαρώδης διαβήτης και εγκεφαλικό  $\times 2$ , περίπου το 20% των ασθενών κατηγοριοποιούνται ως «χαμηλού κινδύνου», το 60% ως «μέτριου κινδύνου» και το 20% ως «υψηλού κινδύνου». Ενώ η βαθμολογία CHADS2 βρέθηκε σε ένα υψηλό βαθμό διάκρισης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στην αρχική μελέτη (στατιστική  $c$  0,82, 95% CI 0,80 έως 0,84), δεν απέδωσε σχεδόν το ίδιο καλά σε επόμενες μελέτες επικύρωσης (στατιστική  $c$  0,56, 95% CI 0,45 έως 0,67)<sup>8</sup>.

Το επικυρωμένο σύστημα βαθμολόγησης CHADS2 είναι από καιρό το πρότυπο για τη διαστρωμάτωση θρομβοεμβολικού κινδύνου στην κοιλιακή μαρμαρυγή. Μέχρι πρόσφατα, το American College of Cardiology/ American Heart Association/Heart Rhythm Society guidelines χρησιμοποίησαν την κλίμακα CHADS2 για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 65 και 74 ετών με συνοδό σακχαρώδη διαβήτη, στεφανιαία νόσο ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια<sup>9</sup>.

Σε μια μετα-ανάλυση περισσότερων από 10.000 ασθενών σε 3 από αυτές τις μελέτες εντόπισε το 43% με  $\geq 5$  λεπτά κοιλιακής μαρμαρυγής και, μετά τη διόρθωση για τη βαθμολογία CHADS2 και την αντιπηκτική κατάσταση, υπήρχε διπλάσιος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με λιγότερο ως 1 ώρα κοιλιακής μαρμαρυγής με αυξανόμενο κίνδυνο που σχετίζεται με αυξανόμενο φορτίο κοιλιακής μαρμαρυγής<sup>10</sup>.

Η μελέτη ASSERT (Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial) σε 2580 ασθενείς (διάμεση ηλικία 76 έτη, 58% άνδρες, 6,6% με προηγούμενο εγκεφαλικό, μέσος όρος βηματοδότης CHADS2 ή εμφυτεύσιμοι απινιδωτές καρδιομετατροπής και η πρόσφατα εντοπισμένη, ασυμπτωματική κοιλιακή μαρμαρυγή διαπίστωσε 2,5 φορές αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής διάρκειας  $> 6$  λεπτών. Συγκεκριμένα,

υπήρχε σχεδόν 5 φορές αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με επεισόδια >17,7 ωρών σε σύγκριση με 1,3 φορές αυξημένο κίνδυνο σε άτομα με <17,7 ώρες κολπικής μαρμαρυγής. Ο συνολικός αριθμός των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, υποδηλώνοντας ότι η διάρκεια του επεισοδίου και όχι η συχνότητα ήταν το πιο κρίσιμο στοιχείο της επιβάρυνσης της κολπικής μαρμαρυγής<sup>11</sup>.

Η διαθεσιμότητα από του στόματος αντιπηκτικών μη ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (που προηγουμένως αναφέρονται ως νέα ή νέα από του στόματος αντιπηκτικά, έχει οδηγήσει σε μια σημαντική αλλαγή στο τοπίο για την πρόληψη του εγκεφαλικού στην κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ). Οι κλινικοί γιατροί καταλαβαίνουν επίσης πώς για τη διαχείριση της βαρφαρίνης, αναγνωρίζοντας τη σημασία του μέσου χρόνου στο θεραπευτικό εύρος (TTR). Νέα δεδομένα επανεμφανίζονται επίσης σχετικά με τα φτωχά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ασπιρίνης για την πρόληψη του εγκεφαλικού στην ΚΜ. Η παλαιότερη βαθμολογία CHADS2 σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει Ασθενείς "υψηλού κινδύνου" για βαρφαρίνη, αλλά πολλοί κοινοί (και σημαντικοί) παράγοντες κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου στην κολπική μαρμαρυγή δεν περιλαμβάνονται στο CHADS2. Το CHA2DS2-VASc αναπτύχθηκε για να περιλαμβάνει περισσότερους κοινούς παράγοντες/τροποποιητές κινδύνου εγκεφαλικού. Πολυάριθμες μελέτες επικύρωσης έχουν δείξει ότι το CHA2DS2-VASc είναι το ίδιο καλό - ή πιθανώς καλύτερο - από το CHADS2 στην πρόβλεψη ασθενών υψηλού κινδύνου, αλλά το CHA2DS2-VASc είναι σίγουρα το καλύτερο στην πρόβλεψη των ασθενών «χαμηλού κινδύνου»<sup>7,8</sup>.

## 1.2 Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η κολπική μαρμαρυγή αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού. Ωστόσο, αυτό σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ειδικά ενδοκρανιακή αιμορραγία στο πλαίσιο της βαρφαρίνης<sup>12</sup>. Μια μετα-ανάλυση οκτώ τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών διαπίστωσε ότι τα ετήσια ποσοστά μείζονος αιμορραγίας κυμαίνονταν από 1,4 έως 3,4% μεταξύ των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη. Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας, της πιο σοβαρής μορφής αιμορραγίας, υπολογίστηκε σε 0,61% ετησίως.

Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε μια ομάδα 13.559 ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη<sup>13</sup>.

Παρά τα σχετικά χαμηλά ποσοστά ενδοκράνιας αιμορραγίας, το 76% αυτών των ασθενών είχαν σοβαρή αναπηρία ή πέθαναν, και η ενδοκρανιακή αιμορραγία συσχετίστηκε με τουλάχιστον 20 φορές αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας 30 ημερών σε σύγκριση με άλλες μορφές αιμορραγίας. Τα νέου τύπου αντιπηκτικά μειώνουν μεν τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας αυξάνοντας ωστόσο τον κίνδυνο αιμορραγίας από το πεπτικό σύστημα<sup>14</sup>.

Όπως καταγράφεται με την εκτίμηση κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, η εκτίμηση του κινδύνου αιμορραγίας ποικίλλει επίσης σημαντικά ως προς την πολυπλοκότητά των εργαλείων, την ευκολία υπολογισμού και τη διαθεσιμότητα ρουτίνας κάθε παράγοντα κινδύνου. Έχουν χρησιμοποιηθεί πολλαπλά συστήματα βαθμολόγησης διαστρωμάτωσης κινδύνου για την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας, όπως το HAS-BLED (Υπέρταση, Μη φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, Εγκεφαλικό, Αιμορραγία, Αστάθεια INR, Ηλικιωμένοι, Ναρκωτικά ή αλκοόλ), το HEMORR2HAGES (Ιστορικό αιμορραγίας, Ηπατική ή νεφρική νόσο, Κατάχρηση αλκοόλ, κακοήθεια, μεγαλύτερη ηλικία, μειωμένος αριθμός ή λειτουργία αιμοπεταλίων, υπέρταση, αναιμία, γενετική προδιάθεση, υπερβολικός κίνδυνος πτώσης, εγκεφαλικό επεισόδιο), το ORBIT-AF (Μητρώο αποτελεσμάτων για καλύτερα ενημερωμένη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής) και το ATRIA (Αντιπηκτική μαρμαρυγή και κίνδυνος). Παράγοντες στην Κολπική Μαρμαρυγή με τη νέα προσθήκη του GARFIELD-AF (Παγκόσμιο Μητρώο Αντιπηκτικών στο Πεδίο-Κολπική Μαρμαρυγή)<sup>15</sup>.

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση συνέκρινε την ευαισθησία, την ειδικότητα και την αναλογία διαγνωστικών πιθανοτήτων του HAS-BLED προς το ATRIA (τέσσερις μελέτες) και το HEMORR2HAGES (πέντε μελέτες). Το HAS-BLED ήταν πιο ευαίσθητο στην πρόβλεψη μείζονος αιμορραγίας από το ATRIA [0,53 (0,52-0,54) έναντι 0,27 (0,26-0,27), αντίστοιχα] ή το HEMORR2HAGES [0,41 (0,35-0,48) έναντι 0,23 (0,9) αντίστοιχα]<sup>16</sup>.

Μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση συνέκρινε την προγνωστική ικανότητα του HAS-BLED να εκτιμά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας

κατά την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή με τα HEMORR2HAGES, ATRIA (με 11 μελέτες που συγκρίνουν τις 3 βαθμολογίες κινδύνου αιμορραγίας), CHADS2 και CHA2DS2- VASc. Και οι τρεις βαθμολογίες κινδύνου αιμορραγίας είχαν παρόμοια προγνωστική ικανότητα [συγκεντρωτικά c - στατιστικά στοιχεία (95% CI) για HAS-BLED 0,65 (0,61-0,69), HEMORR2HAGES 0,63 (0,61-0,66) και ATRIA 0,63 (0,56–0,72 μείζονα αιμορραγία)] . Με βάση τη βελτίωση της καθαρής αναταξινόμησης και τις ολοκληρωμένες αναλύσεις βελτίωσης της διάκρισης, η βαθμολογία HAS-BLED ήταν ανώτερη στην πρόβλεψη μείζονος κινδύνου αιμορραγίας σε σύγκριση με το HEMORR2HAGES και το ATRIA<sup>17</sup>.

Πιο πρόσφατα, μια συστηματική ανασκόπηση PCORI42 εντόπισε 38 μελέτες που σχετίζονται με τον κίνδυνο αιμορραγίας στην κοιλιακή μαρμαρυγή, οι οποίες συνέκριναν τα HEMORR2HAGES, HAS-BLED, ATRIA, ABC-Bleeding και συμπέραναν ότι η βαθμολογία HAS-BLED ήταν η καλύτερη βαθμολογία κινδύνου για την πρόβλεψη μείζονος αιμορραγίας, αλλά με μέτρια δύναμη αποδεικτικών στοιχείων<sup>18</sup>.

### 1.3 Αντιπηκτική αγωγή

Τα από του στόματος αντιπηκτικά συμπεριλαμβανομένων των dabigatran, apixaban, rivaroxaban και edoxaban συνιστώνται πλέον ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που διατρέχουν κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά και η βαρφαρίνη γενικά συνταγογραφούνται με σκοπό να είναι ισόβιες θεραπείες για την πρόληψη του εγκεφαλικού<sup>19</sup>.

Οι βασικές δοκιμές που οδήγησαν στην έγκριση των απευθείας από του στόματος αντιπηκτικών είχαν κατά μέσο όρο περίπου 2-3 χρόνια παρακολούθησης κατά τη θεραπεία. Ωστόσο, τα δεδομένα από μελέτες παρατήρησης βασίζονται συχνά σε ακόμη πιο σύντομη παρακολούθηση που αντικατοπτρίζει τις προκλήσεις της χρήσης φαρμακολογικών παρεμβάσεων στον πραγματικό κόσμο και καθιστά αναξιόπιστες τυχόν προεκτεινόμενες εκτιμήσεις μακροπρόθεσμης συγκριτικής αποτελεσματικότητας. Έτσι, παρά την αυξανόμενη διαθεσιμότητα πραγματικών δεδομένων, μπορεί να υπάρχει αναντιστοιχία μεταξύ των συσσωρευμένων στοιχείων

και της αντιληπτής βεβαιότητας της συγκριτικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για τη μακροχρόνια χρήση αυτών των παραγόντων<sup>20</sup>.

Ωστόσο, η κρίσιμη θεραπευτική εισαγωγή της θεραπείας με βαρφαρίνη για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είχε ως αποτέλεσμα περίπου 65% μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού όπως διαπιστώθηκε σε πρόσφατη έρευνα. Η αναμενόμενη αύξηση του επιπολασμού της κολπικής μαρμαρυγής με τη γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού και η πρόοδος στην ικανότητά ανίχνευσης της κολπικής μαρμαρυγής προμηνύει μια αξιοσημείωτη διεύρυνση του αριθμού των ασθενών που θα πληρούν τα τρέχοντα κριτήρια για δια βίου αντιπηκτική αγωγή<sup>13</sup>.

Δεδομένων των επιζήμιων συνεπειών της αιμορραγίας που σχετίζεται με την αντιπηκτική αγωγή στην κολπική μαρμαρυγή, ειδικά με την ενδοκρανιακή αιμορραγία, οι προσπάθειες θα πρέπει να κατευθύνονται στη μείωση αυτού του κινδύνου διατηρώντας παράλληλα επαρκή πρόληψη του εγκεφαλικού. Η χρήση από του στόματος αντιπηκτικών χωρίς βιταμίνη Κ έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη από τη βαρφαρίνη από αυτή την άποψη. Δύο μεγάλες μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι τα από του στόματος αντιπηκτικά χωρίς βιταμίνη Κ, ως κατηγορία φαρμάκων, έχουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας με λιγότερη μεγάλη αιμορραγία και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη<sup>14</sup>.

Το σκορ CHA2DS2-VASc χρησιμοποιείται ώστε ασθενείς πάνω από 2 να λαμβάνουν αντιπηκτικά σε περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής.

Πίνακας 1: CHADS2 -> CHA2DS2VASc

CHADS2 ρίσκο	Σκορ
CHF	1
Υπέρταση	1
Ηλικία >75	1
Διαβήτης	1
Εγκεφαλικό ή TIA	2

CHA2DS2VASc κλίμακα κινδύνου	Σκορ
CHF ή LVEF <40%	1
Υπέρταση	1
Ηλικία >75	2
Διαβήτης	1
Εγκεφαλικό/TIA/Θρομβοεμβολή	2
Αγγειακή Νόσος	1

Ηλικία	1
Θήλυ φύλο	1

Αντίστοιχα όταν το HAS-BLED σκορ είναι υψηλό τότε θα λαμβάνουμε προφυλάξεις για να μειώσουμε τον κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων.

**Πίνακας 2: HAS-BLED**

Παράγοντας κινδύνου	Σκορ
Υπέρταση	1
Μη φυσιολογική νεφρική/ηπατική λειτουργία	1 ή 2
Εγκεφαλικό	1
Αιμορραγική τάση	1
Ασταθές INR	1
Ηλικία (π.χ. >65)	1
Φάρμακα (π.χ. ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης, ΜΣΑΦ ή αλκοόλ)	1 ή 2
Μέγιστο σκορ	9

Σημειώσεις: η βαθμολογία 0-2 υποδηλώνει χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Βαθμολογία >3 δείχνει υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.



## **2. Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του ST**

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θεωρείται η θεραπεία επιλογής σε εμφράγματα χωρίς ανάσπαση του ST ανεξάρτητα από το αν θα υποβληθεί σε αγγειοπλαστική ή όχι. Η ασπιρίνη ακετυλιώνει μη αναστρέψιμα την COX-1, η οποία εμποδίζει την παραγωγή προσταγλανδινών και θρομβοξανών. Η αρχική δόση των 162 έως 325 mg (μη εντερική επικάλυψη) δίνεται κατά την παρουσίαση. Εάν το άτομο δεν μπορεί να λάβει από το στόματος σκεύασμα, τότε εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης υποθέτου από το ορθό των 600 mg. Μετά την αρχική δόση των 325 mg, συνιστάται η έναρξη 80 – 100 mg ημερησίως. Τυπικά, η ασπιρίνη και ένας από τους αναστολείς P2Y12 συνιστάται για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Οι αναστολείς P2Y12 θα πρέπει να ξεκινούν κατά την εισαγωγή και πριν από την PCI. Κάθε αναστολέας P2Y12 έχει μια δόση εφόδου που ακολουθείται από μια δόση συντήρησης. Η δόση συντήρησης πρέπει να τηρείται για τουλάχιστον 1 έτος<sup>21</sup>.

Οι συστάσεις για τη θεραπεία ασθενών που παρουσιάζουν NonSTEMI περιλαμβάνουν θεραπεία καθοδηγούμενη από ισχαιμία (ιατρική διαχείριση) έναντι πρώιμης επεμβατικής στεφανιαίας παρέμβασης. Η ινωδολυτική θεραπεία δεν συνιστάται και είναι δυνητικά επιβλαβής για ασθενείς με NSTEMI. Η άμεση επεμβατική στεφανιαία παρέμβαση ενδείκνυται για ασθενείς που παρουσιάζουν απειλητικά για τη ζωή χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου. Τα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν αιμοδυναμική αστάθεια, καρδιογενές σοκ, σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή καρδιακή ανεπάρκεια, υποτροπιάζουσα ή επίμονη στηθάγχη ηρεμίας παρά την εντατική Φαρμακευτική θεραπεία<sup>21</sup>.

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και η χορήγηση αντιπηκτικών με τη μορφή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους αποτελούν βασική και τυπική θεραπεία για όλους τους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST. Η θεραπεία αυτή χορηγείται ανεξάρτητα από το αν θα υποβληθούν σε αγγειοπλαστική. Η θεραπεία με αντιπηκτικά (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους) είναι απολύτως απαραίτητη σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST και κοιλιακή μαρμαρυγή. Η συμπληρωματική αντιθρομβωτική θεραπεία περιλαμβάνει

διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία τόσο με αναστολή αιμοπεταλίων όσο και με αντιπηκτική δράση. Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αποτελείται από ασπιρίνη και έναν από τους αναστολείς του υποδοχέα P2Y12. Η ασπιρίνη, 325 mg, θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση και να συνεχίζεται επ' αόριστον ως δόση συντήρησης των 81 mg. Οι επιλογές αναστολέων του υποδοχέα P2Y12 περιλαμβάνουν την κλοπιδογρέλη, την πρασουγρέλη ή την τικαγρελόρη. Μια δόση εφόδου P2Y12 θα πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν νωρίτερα ή κατά τη στιγμή της διαδερμικής στεφανιαίας επέμβασης. Μια δόση συντήρησης ενός έτους ενός αναστολέα P2Y12 συνιστάται για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν stent, γυμνό μέταλλο ή επικεκαλυμμένο με φάρμακο στο πλαίσιο του NSTEMI. Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, η ενοξαπαρίνη, το fondaparinux ή η μιβαλιρουδίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αντιπηκτική θεραπεία. Ενδοφλέβιοι αναστολείς P2Y12 μπορεί να ληφθούν υπόψη για αρχική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που λαμβάνουν πρώιμη επεμβατική στρατηγική και σε αυτούς που δεν είχαν λάβει επαρκή προθεραπεία με έναν από τους αναστολείς P2Y12<sup>21</sup>.

Περίπου το 6-8% των ασθενών που υποβάλλονται σε διαδερμική παρέμβαση εντός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου έχουν ένδειξη για από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K ή νέα από του στόματος αντιπηκτικά. Η χρήση αντιπηκτικής θεραπείας από το στόμα θα πρέπει να συνάδει με τον ατομικό κίνδυνο αιμορραγίας καθώς και με τον ισχαιμικό κίνδυνο. Και οι δύο βαθμολογίες HAS-BLED και CHA2DS2VASc χρησιμοποιούνται συχνότερα για την αξιολόγηση κινδύνου. Εκτός από τους ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν πλεονέκτημα έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης K. Ένα από τα πλεονεκτήματα των νέων από του στόματος αντιπηκτικών είναι η χρήση σταθερών δόσεων, όπου δεν υπάρχει ανάγκη για διαδοχικούς ελέγχους INR, γεγονός που αυξάνει τη συμμόρφωση του ασθενούς στη λήψη αυτών των φαρμάκων. Η χρήση τριπλής θεραπείας στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ενδείκνυται στην περίπτωση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, μηχανικές βαλβίδες καθώς και φλεβική θρομβοεμβολή. Τα αποτελέσματα μελετών έδειξαν ότι κατά την επιλογή ενός αναστολέα των υποδοχέων P2Y12, θα πρέπει να επιλέγονται λιγότερο ισχυροί αναστολείς P2Y12 όπως η κλοπιδογρέλη, λόγω του χαμηλότερου κινδύνου αιμορραγίας. Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία κολπικής

μαρμαρυγής στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζεται με υψηλότερο βαθμό επανεμφράγματος, συχνότερο εγκεφαλικό επεισόδιο, υψηλή συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας και υπάρχει συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Με την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, είναι απαραίτητη η ταχεία μετατροπή της σε φλεβοκομβικό ρυθμό και σε έσχατη ανάγκη καλός έλεγχος του καρδιακού ρυθμού για την αποφυγή εμφάνισης ανεπιθύμητων κλινικών συμβάντων<sup>22</sup>.

## **2.1 Χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων σε ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια τα από του στόματος αντιπηκτικά**

Σε παλαιότερη έρευνα των Capodanno και Angiolillo (2014) καταγράφεται ότι η τριπλή θεραπεία με χρόνια από του στόματος αντιπηκτικό, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη συνιστάται για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και/ή διαδερμικές στεφανιαίες παρεμβάσεις, αλλά τα στοιχεία προέρχονται κυρίως από σειρές παρατήρησης, κυρίως από μεμονωμένα κέντρα. Για το λόγο αυτό, οι ευρωπαϊκές και οι αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες αποδίδουν σε αυτή τη σύσταση αποδεικτικό επίπεδο Γ και τονίζουν την ανάγκη εξισορρόπησης του θρομβωτικού και του αιμορραγικού κινδύνου σε ατομικό επίπεδο. Η ενσωμάτωση νέων από του στόματος αντιαιμοπεταλιακών, πρασουγρέλης και τικαγρελόρης σε ένα σχήμα τριπλής θεραπείας είναι πρόκληση σε έναν τομέα όπου τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Περαιτέρω διερεύνηση των προσεγγίσεων (δηλαδή, δοκιμές τύπου WOEST) είναι ζωτικής σημασίας για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα της προσθήκης 2 και όχι 1 αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα πέρα από τη χρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή<sup>23</sup>.

Σύμφωνα με τους Collet και Thiele (2020) τα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν περιέχουν βιταμίνη Κ προτιμώνται έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με ένδειξη για μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Ακόμη, η διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικό χωρίς βιταμίνη Κ και απλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία συνιστάται ως προεπιλεγμένη στρατηγική έως και 12 μήνες μετά από μια σύντομη περίοδο έως και 1 εβδομάδας τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας. Τέλος, σύμφωνα με τους συγγραφείς η τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία

μπορεί να παραταθεί έως και 1 μήνα όταν ο ισχαιμικός κίνδυνος υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγίας<sup>24</sup>.

Η αιμορραγία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον ηλικιωμένο πληθυσμό ο οποίος χρειάζεται από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μαζί με μακροχρόνια από του στόματος αντιαμοπεταλιακή θεραπεία. Η Κοινοπραξία Ακαδημαϊκής Έρευνας υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (Academic Research Consortium high bleeding risk-ARCHBR) έχει εισαχθεί στις Οδηγίες ESC 2020 για τη διαχείριση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, καθώς επιτρέπει μια ρεαλιστική διαστρωμάτωση κινδύνου αιμορραγίας που αναφέρεται σε συναινετικούς ορισμούς της αιμορραγίας στο πεδίο της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης<sup>25</sup>.

Ο υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος ορίζεται ως αιμορραγική κοινοπραξία ακαδημαϊκής έρευνας (bleeding academic research consortium-BARC) 3 ή 5 κίνδυνος αιμορραγίας  $>_{4\%}$  σε 1 έτος ή κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας  $>_{1\%}$  σε 1 έτος. Ένα κύριο κριτήριο για το ARC-HBR ορίζεται ως οποιοδήποτε κριτήριο, μεμονωμένα, θεωρείται ότι προσδίδει υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Υπάρχουν επιπλέον άλλοι σημαντικοί υποστηρικτικοί λόγοι για την χρήση αυτού του ρεαλιστικού σκορ ως κατευθυντήρια επιλογή. Πρώτον, έχει επικυρωθεί σε ανεξάρτητες σύγχρονες Ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση και η συνύπαρξη πολλαπλών ARC-HBR δείχνει αθροιστική προγνωστική αξία. Δεύτερον, παρέχει καλύτερη ευαισθησία από άλλες βαθμολογίες, όπως η βαθμολογία PRECISE-DAPT που συνιστούσαν σε προηγούμενες οδηγίες. Τρίτον, εντοπίζει επίσης ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για θρομβωτικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας από κάθε αιτία παρά την επικάλυψη μεταξύ αιμορραγίας και ισχαιμικών παραγόντων κινδύνου<sup>26</sup>.

Η έκθεση σε χρόνια από του στόματος αντιπηκτικά ως κριτήριο κινδύνου αιμορραγίας δεν θολώνει τη διαδικασία λήψης αποφάσεων καθώς θα πρέπει να θεωρείται ως ένας ενεργός παράγοντας κινδύνου με την επιλογή χρήσης από του στόματος αντιπηκτικών χωρίς βιταμίνη K που συνιστάται ανεπιφύλακτα στις οδηγίες. Επιπλέον, ο επιπολασμός κάθε κύριου κριτηρίου είναι πλέον καλά καθορισμένος και η μέτρια ή σοβαρή αναιμία εμφανίζεται ως το πιο συχνό κριτήριο ARC-HBR που σχετίζεται με τον υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών σε 1 έτος. Τέλος, παρέχονται ακριβή τεχνικά κριτήρια για καθορισμένη σύνθετη διαδερμική

στεφανιαία παρέμβαση που θα βοηθήσουν στη μετατόπιση της ισορροπίας προς τον κυρίαρχο κίνδυνο<sup>27</sup>.

Η Ομάδα Εργασίας Κατευθυντήριων Οδηγιών ESC 2020 NSTE-ACS είναι πεπεισμένη ότι η εισαγωγή της βαθμολογίας ARC-HBR παρέχει μεγαλύτερη ευαισθησία για καλύτερη βελτίωση στη διαστρωμάτωση κινδύνου. Είναι μια ισορροπημένη ερμηνεία των τρεχόντων στοιχείων που επιτρέπει την ατομική προσαρμογή του συνδυασμού διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας και συνδυασμού από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Ένα ειδικό συνοδευτικό έγγραφο δημιουργήθηκε και κυκλοφόρησε μαζί με το κύριο έγγραφο οδηγιών για την εφαρμογή αυτής της νέας πτυχής στο πραγματικό περιβάλλον<sup>28</sup>.

### **3. Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με εμμένουσα ανάσπαση του ST**

Η αντιθρομβωτική θεραπεία συνιστάται ως συμπλήρωμα της πρωτογενούς διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης για το STEMI. Η συμπληρωματική αντιθρομβωτική θεραπεία περιλαμβάνει διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία τόσο με αναστολή αιμοπεταλίων όσο και με αντιπηκτική δράση. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αποτελείται από ασπιρίνη και έναν από τους αναστολείς του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub>. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για το STEMI ακολουθεί τις ίδιες οδηγίες που συνιστώνται στο τμήμα συμπληρωματικής θεραπείας NSTEMI με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση<sup>21</sup>.

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοφλέβιας γλυκοπρωτεΐνης (GP) IIb/IIIa δεν χρησιμοποιείται συνήθως με τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση για το STEMI, αλλά θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς που έχουν μεγάλο φορτίο θρόμβου ή ανεπαρκή φόρτιση αναστολέα υποδοχέα P2Y<sub>12</sub>. Οι επιλογές για ενδοφλέβιο ανταγωνιστή των υποδοχέων GP IIb/IIIa περιλαμβάνουν abciximab, υψηλή δόση bolus tirofiban ή double-bolus eptifibatide. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση για STEMI θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία τη στιγμή της παρέμβασης. Η χορήγηση ώσης της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης για τη διατήρηση των θεραπευτικών επιπέδων ενεργοποιημένης πήξης ή της μπιβαλιρουδίνης είναι και οι δύο συνιστώμενες επιλογές για την πρωτογενή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με STEMI<sup>29</sup>.

Συνοπτικά, η συμπληρωματική αντιθρομβωτική θεραπεία για το STEMI περιλαμβάνει αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική θεραπεία. Η αντιπηκτική αγωγή χορηγείται τη στιγμή της διαδερμικής στεφανιαίας επέμβασης. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία χορηγείται το συντομότερο δυνατό με δόσεις φόρτωσης και συντήρησης. Η δοσολογία συντήρησης της ασπιρίνης συνεχίζεται επ' αόριστον και η δόση συντήρησης των αναστολέων του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> συνεχίζεται για 1 έτος. Παρακάτω θα αναλυθούν οι προτεινόμενες διάρκειες χορήγησης.

### 3.1 Ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικό εξαιτίας της προϋπάρχουσας κολπικής μαρμαρυγής

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που απαιτεί αντιπηκτική αγωγή συχνά αναπτύσσουν ταυτόχρονη σταθερή στεφανιαία νόσο που απαιτεί αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και αντίστροφα. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση και έχουν υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τριπλή θεραπεία (με ασπιρίνη, αναστολέα P2Y12 και από του στόματος αντιπηκτικό) για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση<sup>30</sup>. Μετά από αυτό, συνιστάται συνδυαστική θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικό και αναστολέα P2Y12 για έως και ένα χρόνο, με επακόλουθη μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική μονοθεραπεία<sup>31</sup>.

Μια προηγούμενη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο συνέκρινε τη θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικό μόνο ή σε συνδυασμό με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη αλλά τερματίστηκε λόγω αργής εγγραφής και τα αποτελέσματά της ήταν ασαφή. Πιο πρόσφατα, η δοκιμή κολπικής μαρμαρυγής και ισχαιμίας με το rivaroxaban σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο είχε ως στόχο να καθορίσει την πιο αποτελεσματική αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο<sup>32</sup>.

Η δοκιμή AFIRE ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή δοκιμή στην οποία 2236 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν μονοθεραπεία με rivaroxaban ή rivaroxaban και μια αντιαιμοπεταλιακή («συνδυαστική θεραπεία»). Η σταθερή στεφανιαία νόσος ορίστηκε είτε ως (1) στεφανιαία νόσος που απαιτεί διαδερμική στεφανιαία επέμβαση ή στεφανιαία παράκαμψη (CABG)  $\geq 1$  έτος πριν από την εγγραφή ή (2) στεφανιαία στένωση  $\geq 50\%$  στην αγγειογραφία που δεν απαιτεί επαναγγείωση. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν προηγούμενη θρόμβωση stent, ενεργό κακοήθεια και ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση. Το rivaroxaban συνταγογραφήθηκε σε δόση 15 mg την ημέρα εάν η κάθαρση κρεατίνης ήταν  $\geq 50\text{mL/min}$  ή 10 mg την ημέρα εάν η κάθαρση κρεατίνης ήταν 15–49mL/min. Η επιλογή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας ήταν

στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού (είτε ασπιρίνη είτε αναστολέας P2Y12)<sup>30</sup>.

Το πρωταρχικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν μια σύνθετη θνησιμότητα από κάθε αιτία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη που απαιτούσε επαναγγείωση, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή. Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζονα αιμορραγία, όπως ορίζεται από τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (Society on Thrombosis and Haemostasis). Οι συγγραφείς προκαθόρισαν ότι εάν επιτυγχανόταν μη κατωτερότητα για το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, θα διεξαγόταν μια κλειστή διαδικασία δοκιμής για τον προσδιορισμό της υπεροχής για το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας<sup>30</sup>.

Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο 24 μήνες. Η μέση ηλικία ήταν τα 74 έτη και το 21% των ασθενών ήταν γυναίκες. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το 70% των ασθενών είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Το 11% είχε στεφανιαία νόσο και το 19% είχε στεφανιαία νόσο που δεν απαιτούσε επαναγγείωση. Στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας, περίπου το 70% έλαβε ασπιρίνη και το 25% έλαβε κλοπιδογρέλη. Μετά από σύσταση από την επιτροπή παρακολούθησης της μελέτης, η δοκιμή τερματίστηκε νωρίς λόγω της αυξημένης θνησιμότητας όλων των αιτιών στην ομάδα θεραπείας συνδυασμού. Το πρωτεύον συνδυασμένο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν 4,1% ανά ασθενή-έτος στην ομάδα μονοθεραπείας με rivaroxaban, σε σύγκριση με 5,8% ανά ασθενή-έτος στην ομάδα θεραπείας συνδυασμού (95% CI 0,55 έως 0,95,  $p < 0,001$  για μη κατωτερότητα). Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας ήταν 1,6% ανά ασθενή-έτος στην ομάδα του rivaroxaban, σε σύγκριση με 2,8% ανά ασθενή-έτος στην ομάδα συνδυασμού (95%CI 0,39 έως 0,89,  $p = 0,01$  για υπεροχή)<sup>30</sup>.

Οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της δοκιμής AFIRE περιλαμβάνουν, πρώτον, ότι οι ασθενείς έλαβαν rivaroxaban στη δόση που εγκρίθηκε στην Ιαπωνία (10 ή 15 mg την ημέρα, ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία), αντί της διεθνώς εγκεκριμένης δόσης των 20 mg την ημέρα. Ενώ η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση δείχνει ότι μια δόση 15 mg rivaroxaban σε Ιάπωνες ασθενείς έχει παρόμοια επίδραση με μια δόση 20 mg στους Καυκάσιους, η εξωτερική εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της δοκιμής AFIRE ασθενών που λαμβάνουν rivaroxaban 20 mg την ημέρα παραμένει αβέβαιη.



Δεύτερον, καθώς ο θεράπων ιατρός είχε την επιλογή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, δεν είναι γνωστό εάν το πλεονέκτημα της μονοθεραπείας με rivaroxaban έναντι της συνδυαστικής θεραπείας ισχύει τόσο για την ασπιρίνη όσο και για τους αναστολείς P2Y12. Στη συνέχεια, ενώ η τυφλή αξιολόγηση της έκβασης χρησιμοποιήθηκε για τη μείωση της μεροληψίας ανίχνευσης κινδύνου, η δοκιμή AFIRE ήταν ανοιχτή και αυτό μπορεί να αύξησε τον κίνδυνο μεροληψίας απόδοσης και συνεπώς να επηρέασε την εσωτερική εγκυρότητα της δοκιμής. Περαιτέρω, αναγνωρίζεται ότι η πρόωρη λήξη μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής, όπως σε αυτήν την περίπτωση, μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση του αποτελέσματος της θεραπείας. Τέλος, αυτή η μελέτη δεν εξέτασε τον ρόλο άλλων από του στόματος αντιπηκτικών (συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών της βιταμίνης K και άλλων απευθείας από του στόματος αντιπηκτικών) και τα αποτελέσματα της δοκιμής δεν μπορούν να επεκταθούν σε αυτές τις θεραπείες<sup>30</sup>.

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες για τους περισσότερους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (KM) με ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής, συνίσταται ένα άμεσο από του στόματος αντιπηκτικό νέου τύπου αντί για έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης K (VKA, π.χ. βαρφαρίνη) (Βαθμός 1A). Για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με βαρφαρίνη και αισθάνονται άνετα με την περιοδική διεθνή κανονικοποιημένη αναλογία (INR) με ετήσιο χρόνο στο θεραπευτικό εύρος (TTR) τουλάχιστον 70 τοις εκατό, προτείνεται εξέταση της μετάβασης σε στοματική αντιπηκτική θεραπεία (Βαθμός 2B). Ωστόσο, είναι λογικό να συνεχιστεί η VKA σε αυτούς τους ασθενείς για θέματα κόστους και προτίμησης του ασθενούς<sup>30</sup>.

**Πίνακας 3:** Φαρμακοκινητικές και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών

Αντιπηκτικό	Βιοδιαθεσιμότητα	Μεταβολισμός και κάθαρση	Ημι-ζωή	Δυνατότητα για αλληλεπιδράσεις φαρμάκων
Dabigatran (Pradaxa)	3 έως 7% βιοδιαθέσιμο Δεν επηρεάζεται από τα τρόφιμα Η κάψουλα πρέπει να λαμβάνεται άθικτη και απαιτεί γαστρική οξύτητα για απορρόφηση	Πάνω από το 80% καθαρίζεται από νεφρά Υπόστρωμα P-gr,	12 έως 17 ώρες Παρατεταμένη νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας	Οι αναστολείς της P-gr μπορούν να αυξήσουν το φαινόμενο dabigatran Οι επαγωγείς P-gr μπορούν να μειώσουν το φαινόμενο dabigatran Μπορεί να χρειαστεί αποφυγή ορισμένων συνδυασμών ή προσαρμογή της δόσης
Apixaban (Eliquis)	50% βιοδιαθέσιμο Δεν επηρεάζεται από τα τρόφιμα	27% καθαρίζεται από τα νεφρά Μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 Υπόστρωμα P-gr	12 ώρες Παρατεταμένη σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας	Ισχυροί διπλοί αναστολείς CYP3A4 και P-gr μπορούν να αυξήσουν το αποτέλεσμα του apixaban Ισχυροί μεμονωμένοι αναστολείς του CYP3A4 (δηλαδή, χωρίς αναστολή της P-gr) μπορούν επίσης να αυξήσουν το αποτέλεσμα του apixaban Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και/ή επαγωγείς P-gr μπορούν να μειώσουν το φαινόμενο apixaban Μπορεί να χρειαστεί αποφυγή ορισμένων συνδυασμών ή προσαρμογή της δόσης
Εδοξαμπάνη (Savaysa, Lixiana)	62% βιοδιαθέσιμο Δεν επηρεάζεται από τα τρόφιμα	50% καθαρίζεται από τα νεφρά Μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και CrCl >95 mL/λεπτό Υποβάλλεται σε ελάχιστο μεταβολισμό του CYP Υπόστρωμα P-gr,	10 έως 14 ώρες Παρατεταμένη σε νεφρική δυσλειτουργία	Οι αναστολείς της P-gr μπορούν να αυξήσουν το αποτέλεσμα της εδοξαμπάνης Οι επαγωγείς της P-gr μπορούν να μειώσουν το αποτέλεσμα της εδοξαμπάνης Μπορεί να χρειαστεί αποφυγή ορισμένων συνδυασμών ή προσαρμογή της δόσης
Ριβαροξαμπάνη (Xarelto)	Δόση 10 mg: 80 έως 100% βιοδιαθέσιμο Δεν επηρεάζεται από τα τρόφιμα Δόση 20 mg: 66% βιοδιαθέσιμο εάν λαμβάνεται με νηστεία αυξάνεται εάν λαμβάνεται με τροφή	36% καθαρίζεται από τα νεφρά Μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 Υπόστρωμα P-gr	5 έως 9 ώρες Παρατεταμένη σε 11 έως 13 ώρες σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας	Ισχυροί διπλοί αναστολείς CYP3A4 και P-gr μπορούν να αυξήσουν το φαινόμενο rivaroxaban Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και/ή επαγωγείς P-gr μπορούν να μειώσουν το αποτέλεσμα της rivaroxaban Μπορεί να χρειαστεί αποφυγή ορισμένων συνδυασμών ή προσαρμογή της δόσης

#### 4. Αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική

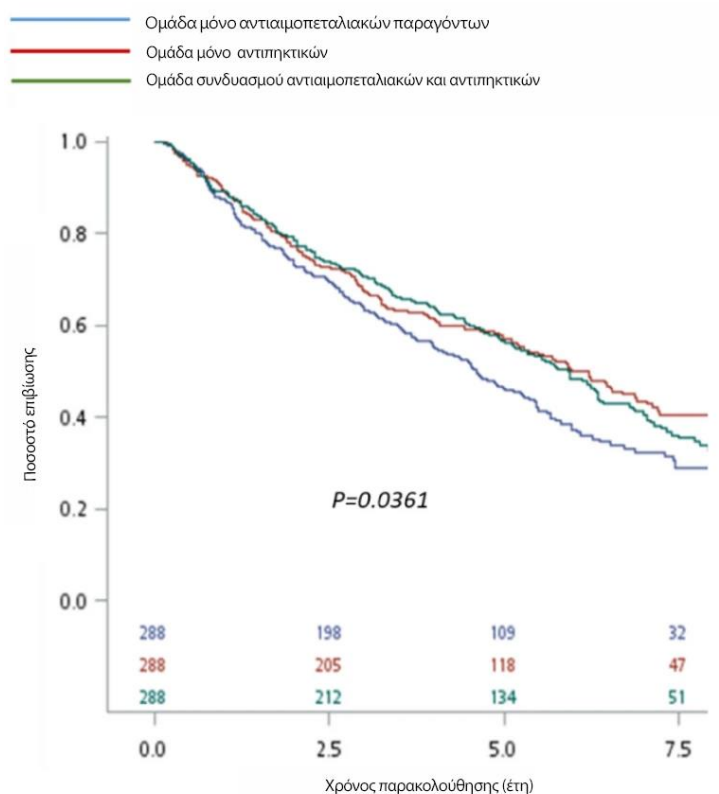
Η μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή είναι ο πιο κοινός παράγοντας κινδύνου για καρδιογενές εγκεφαλικό επεισόδιο, με παγκόσμιο ποσοστό περίπου 1-2%<sup>33</sup>. Ο σχηματισμός θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου προκαλεί εγκεφαλική και συστηματική εμβολή<sup>34</sup>. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, η βαρφαρίνη ήταν η τυπική θεραπεία για αυτούς τους ασθενείς. Πρόσφατα, τα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ όπως οι άμεσοι αναστολείς θρομβίνης και οι αναστολείς του παράγοντα Χα έχουν παράσχει αποτελεσματική και ασφαλή προστασία<sup>35,36</sup>. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και στένωση καρωτίδας έχουν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό υποτροπής εγκεφαλικού από εκείνους με μόνο ΚΜ<sup>37,38</sup>. Επομένως, οι αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες όπως η ασπιρίνη και οι αναστολείς P2Y12 που αναστέλλουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων είναι η καλύτερη επιλογή για την αθηροσκλήρωση της καρωτίδας.

Η αθηροσκλήρωση των καρωτίδων με υψηλού βαθμού στένωση που συνυπάρχει με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) παρουσιάζει συχνότητα 5-8% στον ηλικιωμένο πληθυσμό. ΚΜ καταγράφηκε σε περισσότερο από το 10% των ασθενών που έλαβαν επεμβάσεις για στένωση καρωτίδας<sup>39,40</sup>. Η ταυτόχρονη κολπική μαρμαρυγή ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μακροχρόνια υποτροπή εγκεφαλικού επεισοδίου, θνησιμότητα και περιεγχειρητικά ανεπιθύμητα συμβάντα σε αυτές τις μελέτες. Τα αντιαιμοπεταλικά και αντιπηκτικά φαίνονται εξίσου απαραίτητα για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σοβαρή στένωση της καρωτίδας μετά από αγγειακή επέμβαση. Ένας συνδυασμός αντιπηκτικών και διπλών αντιαιμοπεταλικών παραγόντων φαίνεται να είναι μια λογική επιλογή. Ωστόσο, υπάρχουν ανησυχίες για υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας<sup>40</sup>. Υπάρχουν πρόσφατα προκαταρκτικά στοιχεία σχετικά με παρόμοιο δίλημμα στην επιλογή ιατρικής θεραπείας μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (ΔΣΠ) σε ασθενείς με ΚΜ<sup>41,42,43</sup>. Η συνδυαστική θεραπεία με ένα νέο αντιπηκτικό και έναν αναστολέα P2Y12 παρείχε επαρκή προστασία με λίγα αιμορραγικά συμβάντα σε αυτούς τους ασθενείς<sup>43</sup>. Ωστόσο, υπάρχουν λίγες μελέτες που επικεντρώνονται σε αντιθρομβωτικούς παράγοντες μετά από αγγειοπλαστική, ειδικά σε ασθενείς με ΜΒΚΜ.

Η επαναστένωση εντός stent και το καρδιακής αιτιολογίας εμβολικό εγκεφαλικό θα πρέπει να προλαμβάνονται σε ασθενείς με MBKM με αγγειοπλαστική για συμπτωματική στένωση καρωτίδας υψηλού βαθμού. Ακόμη και μετά την αγγειοπλαστική, οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής αθηροσκλήρωσης της καρωτίδας έχουν υψηλό κίνδυνο σύνθετων αγγειακών επεισοδίων αγγειακό θάνατο. Ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών παραγόντων μπορεί να είναι μια λογική επιλογή για αυτούς τους ασθενείς μετά την παρέμβαση για τους συνυπάρχοντες κινδύνους αθηροσκληρωτικών και καρδιοεμβολικών επεισοδίων σε αυτούς τους ασθενείς. Έχει συζητηθεί εκτενώς ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών παραγόντων για κολπική μαρμαρυγή και θρομβωτικά συμβάντα σε καρδιαγγειακά νοσήματα<sup>42,43,44</sup>. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες ασθενών, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, η τριπλή θεραπεία με διπλό αντιαιμοπεταλιακό και έναν αντιπηκτικό παράγοντα θα πρέπει να χρησιμοποιείται για λίγο, με προσοχή. Στη συνέχεια, συνιστάται αλλαγή σε θεραπεία με έναν αναστολέα νέου αντιπηκτικό και P2Y12<sup>43</sup>.

Τα καρδιαγγειακά και τα αγγειακά εγκεφαλικά νοσήματα έχουν παρόμοια αιτιολογία και παθοφυσιολογία. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη που διερεύνησε τη συνδυαστική θεραπεία για σταθερή περιφερική ή καρωτιδική αρτηριακή νόσο έδειξε το όφελος της μείωσης των σημαντικών ανεπιθύμητων συμβάντων στα άκρα με κόστος την αύξηση της μείζονος αιμορραγίας<sup>45</sup>. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές ή εκτενείς μελέτες ασθενών που να παρέχουν στοιχεία σχετικά με το εάν πρέπει να ακολουθηθεί η ίδια διαχείριση ασθενών με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή και στένωση καρωτιδικής αρτηρίας.

Δεν υπάρχει μεγάλη τυχαίοποιημένη δοκιμή που να επικεντρώνεται σε αντιαιμοπεταλιακούς και αντιπηκτικούς παράγοντες μετά από καρωτιδική αγγειοπλαστική και stent σε ασθενείς με υποκείμενο MBKM. Σύμφωνα με μία αναδρομική εθνική μελέτη στην Ταϊβάν από το 2008 ως το 2017, οι Ταϊβανοί ασθενείς με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή και συμπτωματική στένωση καρωτίδας είχαν υψηλό ποσοστό θνησιμότητας μετά από καρωτιδική αγγειοπλαστική και stent και λιγότεροι από τους μισούς ήταν ζωντανοί μετά από πέντε χρόνια<sup>33</sup>.



**Γράφημα 1:** Ανάλυση Kaplan–Meier για αθροιστικά ποσοστά επιβίωσης, στρωματοποιημένη από διαφορετικές ομάδες φαρμακευτικής θεραπείας

**Πίνακας 4:** Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική καρωτίδας και τοποθέτηση stent (CAS), ανάλογα με τον τύπο θεραπείας

Μεταβλητές	Πριν την αντιστοίχιση							Τιμή P
	Μόνο αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας (N=587)		Μόνο αντιπηκτικός παράγοντας (N=477)		Συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών παραγόντων (N=304)			
	n	%	n	%	N	%		
Γένος	Θηλυκό	224	38.16	232	48.64	119	39.14	0.0014
	Αρσενικό	363	61.84	245	51.36	185	60.86	
Ηλικία	73.79 (9.29)		73.13(10.22)		71.63 (11.03)		0.008	
Συνολικό κόστος (NTS)	172,839 (148,860)		188,872 (202,553)		190,859 (165,104)		0.2873	
Σcore CHA2DS2-VASc	4.261 (1.613)		4.092 (1.690)		3.783 (1.710)		0.0002	
<b>Βασική γραμμή (προηγούμενο ιστορικό)</b>								
PVD	267	45.49	181	37.95	112	36.84	0.0117	
Συστηματική εμβολή	114	19.42	113	23.69	69	22.7	0.2136	
Υπέρταση	209	35.6	157	32.91	97	31.91	0.4710	
Υπερλιπιδαιμία	365	62.18	257	53.88	156	51.32	0.0021	
Σακχαρώδης διαβήτης	346	58.94	211	44.23	124	40.79	<0.001	
Κίρρωση του ήπατος	23	3.92	16	3.35	10	3.29	0.8441	
Εγκεφαλικό	313	53.32	270	56.60	161	52.96	0.4813	
CKD	217	36.97	113	23.69	64	21.05	<0.001	
COPD	309	52.64	237	49.69	136	44.74	<0.001	
CHF	381	64.91	296	62.05	190	62.5	0.5911	
TIA	313	53.32	272	57.02	161	52.96	0.3979	
PCI	42	7.16	13	3.19	12	3.95	0.0027	

Αρκετές περιεγχειρητικές επιπλοκές, όπως σύνδρομο υπερδιάχυσης, γαστρεντερική αιμορραγία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, συστηματική εμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο, εμφανίζονται εντός 30 ημερών από καρωτιδική αγγειοπλαστική και stent με επίπτωση περίπου 4%<sup>43</sup>. Αυτά τα συμβάντα κατά την εισαγωγή για καρωτιδική αγγειοπλαστική και stent μπορεί να είναι δύσκολο να προσδιοριστούν και μπορεί να επηρεάσουν την επιλογή φαρμάκων. Υπάρχουν μελέτες που επικεντρώθηκαν στην επιλογή φαρμάκων για ασθενείς με MBKM εντός μισού έτους μετά το καρωτιδική αγγειοπλαστική και stent<sup>33,47</sup>. Κατά τη σύγκριση των πρωτογενών αποτελεσμάτων, ένας συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών παραγόντων ή μόνο αντιπηκτικών παραγόντων στο οξύ στάδιο φάνηκε πιο χρήσιμος για αυτούς τους ασθενείς παρά μόνο ένας αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας<sup>45,46,47,48,49</sup>.

Η συνδυαστική θεραπεία με έναν αντιαιμοπεταλιακό και έναν αντιπηκτικό παράγοντα μπορεί να θεωρηθεί ως αρχική θεραπεία όταν υπάρχουν ανησυχίες για πιθανά αγγειακά συμβάντα. Τα νέου τύπου αντιπηκτικά ενδέχεται να είναι καλύτερη επιλογή από τη βαρφαρίνη, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες<sup>50,51,52,53</sup>. Η κλοπιδογρέλη παρουσιάζεται συχνά ως καλή επιλογή αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα<sup>54</sup>.

#### **4.1 Ταξινόμηση του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου**

Η συχνότητα αιμορραγίας με από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα (ΣΑΦ) ποικίλλει ευρέως σε δημοσιευμένες μελέτες. Οι διαφορές στον σχεδιασμό της μελέτης, στους πληθυσμούς των ασθενών και στην ποιότητα της παρακολούθησης φαίνεται να έχουν τον πιο σημαντικό ρόλο στην εξήγηση τέτοιων διαφορών. Τουλάχιστον εν μέρει, η διαφορά στα αναφερόμενα ποσοστά, ωστόσο, μπορεί επίσης να αποδοθεί στη διαφορετική ταξινόμηση των αιμορραγικών συμβάντων (μείζονα, απειλητικά για τη ζωή και ελάσσονα) που υιοθετείται σε κάθε μελέτη. Για παράδειγμα, υπάρχουν μεγάλες διαφορές στους διάφορους ορισμούς όσον αφορά τη μείωση του επιπέδου αιμοσφαιρίνης που απαιτείται για να θεωρηθεί μια αιμορραγία ως «μείζονα»<sup>55,56</sup>.

Η Κοινοπραξία Ακαδημαϊκής Έρευνας έχει ορίσει κλινικά καταληκτικά σημεία αιμορραγίας στις δοκιμές στεφανιαίων stent. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες που επικεντρώνονται σε αιμορραγικά συμβάντα σε ασθενείς με κολπική

μαρμαρυγή έχουν χρησιμοποιήσει γενικά παρόμοιους ορισμούς για μείζονα αιμορραγία, ως εξής: θανατηφόρα αιμορραγία, αιμορραγία που απαιτεί νοσηλεία ή μετάγγιση  $\geq 2$  μονάδων συσσωρευμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμορραγία με εμπλοκή μιας κρίσιμης θέσης (δηλαδή ενδοκρανιακή, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδονωτιαία, ενδοφθάλμια, περικαρδιακή ή ατραυματική ενδοαρθρική αιμορραγία)<sup>57,58,56</sup>.

Η υποεπιτροπή για τον έλεγχο της αντιπηκτικής αγωγής της Επιτροπής Επιστημονικής και Τυποποίησης της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH) πρότεινε έναν ορισμό των αιμορραγικών επιπλοκών σε μη χειρουργικούς ασθενείς, ο οποίος επανεξετάστηκε πρόσφατα<sup>58</sup>. Οι περισσότερες από τις σύγχρονες μελέτες ΚΜ εκτελούνται σύμφωνα με αυτόν τον τυποποιημένο ορισμό. Αν και η υιοθέτηση μιας ενιαίας ταξινόμησης θα διευκόλυνε τη σύγκριση των αιμορραγικών συμβάντων μεταξύ των μελετών, απομένει να εξακριβωθεί εάν ο προτεινόμενος ορισμός ISTH είναι πιο αξιόπιστος από άλλους υπάρχοντες ορισμούς για τον εντοπισμό κλινικά σχετικών αιμορραγικών επεισοδίων. Ακόμη και η ταξινόμηση της ISTH πάσχει από τη συμπερίληψη ενός ευρέος φάσματος συμβάντων με ποικίλη κλινική σημασία για τον ασθενή, που κυμαίνονται από θάνατο ή σοβαρά απειλητικά για τη ζωή συμβάντα έως «εργαστηριακούς δείκτες αιμορραγίας» (πτώση Hb 2 g/dL), που μπορεί κάλλιστα να είναι μια φυσιολογική παραλλαγή, για παράδειγμα, σε καλά ενυδατωμένους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) που υποβάλλονται σε διαδερμικές στεφανιαίες επεμβάσεις (ΔΣΠ) με αιμάτωμα στην περιοχή πρόσβασης.

Παρά τις ποικίλες κλινικές επιπτώσεις διαφορετικών υποτύπων «μείζονων» αιμορραγιών, τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα σχετίζονται με πολλαπλάσιο κίνδυνο θανάτου για έως και 1 έτος σε σύγκριση με μη αιμορραγίες, τουλάχιστον σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα<sup>56</sup>.

Αν και λείπουν εκτενείς πληροφορίες σχετικά με την προγνωστική επίδραση της αιμορραγίας σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, οι μηχανισμοί που διέπουν την δυσμενή πρόγνωση που σχετίζεται με την αιμορραγία είναι πιθανό να είναι παρόμοιοι (τουλάχιστον εν μέρει) με αυτούς που παρατηρούνται μεταξύ ασθενών με ΟΣΣ που αναπτύσσουν μείζονα αιμορραγία. Τα σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα μπορεί να είναι δείκτης ανεπιθύμητων εκβάσεων, καθώς και αιτία κακών εκβάσεων.

Η βραχυπρόθεσμη δυσμενής πρόγνωση ασθενών με αιμορραγικά συμβάντα σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς τέτοια συμβάντα μπορεί να προέρχεται όχι μόνο από την κρίσιμη θέση της απώλειας αίματος (ενδοκρανιακή, περικαρδιακή και αιμοθώρακα) ή την ανάπτυξη αιμορραγικού σοκ, αλλά και από τον αρνητικό αντίκτυπο των μεταγγίσεων<sup>67</sup> και από τη συχνή διακοπή της αντιθρομβωτικής θεραπείας, με τον επακόλουθο αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων<sup>58</sup>. Επιπλέον, βραχυπρόθεσμα, μειωμένη οξυγόνωση των ιστών μέσω της μείωσης των συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης, της αυξημένης καρδιακής εργασίας, της κυκλοφορικής καταπληξίας και της ενεργοποίησης των συμπαθητικών, αγγειοσυσπαστικών και προθρομβωτικών μηχανισμών μπορεί όλοι να οδηγήσουν σε δυσμενή έκβαση.

#### Προτεινόμενη ταξινόμηση αιμορραγίας

Τύπος 0: καμία ένδειξη αιμορραγίας.

Τύπος 1: αιμορραγία που δεν αναγκάζει τον ασθενή να αναζητήσει απρογραμματίστη διεξαγωγή εξετάσεων, νοσηλεία ή θεραπεία από επαγγελματία υγείας. Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, μώλωπες, αιμάτωμα, ρινορραγίες ή αιμορροϊδική αιμορραγία για τις οποίες ο ασθενής δεν αναζητά ιατρική βοήθεια. Η αιμορραγία τύπου 1 μπορεί να περιλαμβάνει επεισόδια που οδηγούν σε διακοπή των φαρμάκων από τον ασθενή λόγω αιμορραγίας χωρίς επίσκεψη σε πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

Τύπος 2: οποιοδήποτε κλινικά εμφανές σημάδι αιμορραγίας (π.χ. περισσότερη αιμορραγία από ό,τι θα αναμενόταν για μια κλινική περίπτωση, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας που διαπιστώθηκε μόνο με απεικόνιση) που μπορεί να εφαρμοστεί αλλά δεν πληροί τα κριτήρια για τον τύπο 3, τύπος 4 (σχετιζόμενη με το CABG), ή τύπου 5 (θανατηφόρα αιμορραγία) αιμορραγία BARC. Η αιμορραγία πρέπει να απαιτεί διαγνωστικές εξετάσεις, νοσηλεία ή θεραπεία από επαγγελματία υγείας. Συγκεκριμένα, η αιμορραγία πρέπει να πληρεί τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: Πρώτον, απαιτεί παρέμβαση, η οποία ορίζεται ως ιατρική θεραπεία υπό την καθοδήγηση του επαγγελματία υγείας ή διαδερμική παρέμβαση για τη διακοπή ή τη θεραπεία της αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της προσωρινής ή οριστικής διακοπής ενός φαρμάκου. Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, περιέλιξη, συμπίεση, χρήση παραγόντων αναστροφής (π.χ. βιταμίνη



Κ, πρωταμίνη), τοπικές ενέσεις για τη μείωση της διαρροής ή προσωρινή/μόνιμη διακοπή της αντισταμοπεταλιακής, αντιθρομβίνης ή ινωδολυτικής θεραπείας. Δεύτερον, η αιμορραγία οδηγεί σε νοσηλεία ή αυξημένο επίπεδο περίθαλψης, που ορίζεται ότι οδηγεί ή παρατείνει τη νοσηλεία ή τη μεταφορά σε νοσοκομειακή μονάδα ικανή να παρέχει υψηλότερο επίπεδο φροντίδας. Ή τρίτον, η αιμορραγία προτρέπει την αξιολόγηση, η οποία ορίζεται ότι οδηγεί σε μια απρογραμματίστη επίσκεψη σε επαγγελματία υγείας που οδηγεί σε διαγνωστικές εξετάσεις (εργαστηριακές ή απεικονιστικές). Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε εξέταση αιματοκρίτη, εξέταση αιμοκάθαρσης, ενδοσκόπηση, κολονοσκόπηση, αξονική τομογραφία ή ανάλυση ούρων. Μια επίσκεψη ή τηλεφώνημα σε επαγγελματία υγείας κατά τη διάρκεια της οποίας δεν πραγματοποιείται ούτε εξέταση ούτε θεραπεία, δεν συνιστά αιμορραγία τύπου 2.

Τύπος 3: κλινικές, εργαστηριακές ή/και απεικονιστικές ενδείξεις αιμορραγίας με συγκεκριμένες απαντήσεις του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης, όπως αναφέρονται παρακάτω:

Οποιαδήποτε μετάγγιση με εμφανή αιμορραγία

Έκδηλη αιμορραγία συν πτώση αιμοσφαιρίνης  $\geq 3$  έως  $< 5$  g/dL (υπό την προϋπόθεση ότι η πτώση αιμοσφαιρίνης σχετίζεται με αιμορραγία). Η πτώση της αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να διορθωθεί για ενδορρευματική μετάγγιση στην οποία 1 U συσκευασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή 1 U ολικό αίμα αναμένεται να αυξήσουν την αιμοσφαιρίνη κατά 1 g/dL.

Έκδηλη αιμορραγία συν πτώση αιμοσφαιρίνης  $\geq 5$  g/dL (υπό την προϋπόθεση ότι η πτώση αιμοσφαιρίνης σχετίζεται με αιμορραγία). Η πτώση της αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να διορθωθεί για ενδοφλέβια μετάγγιση στην οποία 1 U συσκευασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή 1 U ολικό αίμα αναμένεται να αυξήσουν την αιμοσφαιρίνη κατά 1 g/dL.

Καρδιακός επιπωματισμός.

Αιμορραγία που απαιτεί χειρουργική επέμβαση για έλεγχο (εξαιρουμένων των οδοντικών/ρινικών/δερματικών/αιμορροϊδων).

Αιμορραγία που απαιτεί ενδοφλέβια αγγειοδραστικά φάρμακα.

Ενδοκρανιακή αιμορραγία (δεν περιλαμβάνει μικροαιμορραγίες ή αιμορραγικό μετασχηματισμό· περιλαμβάνει ενδοσπονδυλική) υποκατηγορίες που επιβεβαιώνονται με αυτοψία, απεικόνιση ή οσφουονωτιαία παρακέντηση.

Τύπος 4: Αιμορραγία που σχετίζεται με παράκαμψη στεφανιαίας αρτηρίας

Περιοχειρητική ενδοκρανιακή αιμορραγία εντός 48 ωρών.

Επανεγχείριση μετά το κλείσιμο της στερνοτομής με σκοπό τον έλεγχο της αιμορραγίας.

Μετάγγιση  $\geq 5$  U ολικού αίματος ή συσσωρευμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός περιόδου 48 ωρών (μόνο οι αλλογενείς μεταγγίσεις θεωρούνται μεταγγίσεις για αιμορραγίες που σχετίζονται με το CABG).

Έξοδος θωρακικού σωλήνα  $\geq 2$  L σε διάστημα 24 ωρών.

Εάν μια αιμορραγία που σχετίζεται με CABG δεν κριθεί τουλάχιστον ως συμβάν σοβαρότητας τύπου 3, θα ταξινομηθεί ως μη αιμορραγικό συμβάν. Εάν συμβεί ένα αιμορραγικό συμβάν με σαφή χρονική σχέση με το CABG (δηλαδή, εντός χρονικού πλαισίου 48 ωρών) αλλά δεν πληροί τα κριτήρια σοβαρότητας τύπου 4, θα ταξινομηθεί ως μη αιμορραγικό συμβάν.

Τύπος 5: Θανατηφόρα αιμορραγία

Θανατηφόρα αιμορραγία είναι η αιμορραγία που προκαλεί άμεσα θάνατο χωρίς άλλη αιτιολογημένη αιτία. Η θανατηφόρα αιμορραγία BARC κατηγοριοποιείται είτε ως σίγουρη είτε ως πιθανή ως εξής:

Πιθανή θανατηφόρα αιμορραγία (τύπου 5α) είναι η αιμορραγία που είναι κλινικά ύποπτη ως αιτία θανάτου, αλλά η αιμορραγία δεν παρατηρείται άμεσα και δεν υπάρχει αυτοψία ή επιβεβαιωτική απεικόνιση.

Η οριστική θανατηφόρα αιμορραγία (τύπος 5β) είναι η αιμορραγία που παρατηρείται άμεσα (είτε με κλινικό δείγμα [αίμα, έμετο, κόπρανα, κ.λπ.] είτε με απεικόνιση) είτε επιβεβαιώνεται με αυτοψία.

Η ταξινόμηση ως θανατηφόρα αιμορραγία προορίζεται για την καταγραφή θανάτων που οφείλονται άμεσα σε αιμορραγία χωρίς άλλη αιτία. Το χρονικό διάστημα από το συμβάν αιμορραγίας έως το θάνατο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με την πιθανή αιτιότητα, αλλά δεν προτείνεται συγκεκριμένο χρονικό όριο.

Η αιμορραγία που συμβάλλει αλλά δεν προκαλεί άμεσα το θάνατο δεν ταξινομείται ως θανατηφόρα αιμορραγία, αλλά μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως άλλες μορφές αιμορραγίας. Η αιμορραγία που οδηγεί σε διακοπή των αντιθρομβωτικών ή άλλων θεραπειών μπορεί να συμβάλλει αλλά και πάλι δεν θα ταξινομηθεί ως θανατηφόρα αιμορραγία. Η αιμορραγία που σχετίζεται με τραύμα ή με χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι θανατηφόρα, ανάλογα με το αν προσδιορίστηκε ότι είναι άμεσα αιτιολογική ή όχι<sup>56,58</sup>.

#### **4.2 Διάρκεια και είδος της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά**

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αντιπροσωπεύει τη βάση της φαρμακολογικής θεραπείας και της δευτερογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα υποτροπιάζοντα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (ΜΑΚΣ) σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ). Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (ΔΑΑΘ) παρέχει πιο έντονη αναστολή των αιμοπεταλίων από την απλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με σταδιακή μείωση του κινδύνου θρομβωτικών επεισοδίων μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (ΔΣΠ) ή ΟΣΣ, αλλά έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Η επιλογή του βέλτιστου σχήματος ΔΑΑΘ και της διάρκειας για ασθενείς με ΣΝ απαιτεί μια προσαρμοσμένη προσέγγιση με βάση την κλινική παρουσίαση του ασθενούς, το αρχικό προφίλ κινδύνου και τη στρατηγική διαχείρισης. Ωστόσο, η επιλογή των ασθενών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από μικρότερη ή παρατεταμένη διάρκεια ΔΑΑΘ παραμένει θέμα συζήτησης. Αυτό το άρθρο παρέχει μια σύγχρονη ανασκόπηση τελευταίας τεχνολογίας των τρεχόντων στοιχείων σχετικά με τη ΔΑΑΘ για τη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με ΣΝ και τις μελλοντικές προοπτικές του<sup>59</sup>.

Τα κύρια χαρακτηριστικά, οι μηχανισμοί δράσης και οι ενδείξεις των από του στόματος αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων που χρησιμοποιούνται για τη δευτερογενή πρόληψη της ΣΝ αναφέρονται παρακάτω. Αν και υπάρχουν αρκετοί πιθανοί συνδυασμοί αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, η ΔΑΑΘ αναφέρεται στη θεραπεία που συνδυάζει ασπιρίνη και αναστολέα του υποδοχέα P2Y12

(κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη). Η ΔΑΑΘ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα υποτροπιάζοντα μείζονα ισχαιμικά συμβάντα σε ασθενείς με ΟΣΣ ή που υποβάλλονται σε ΔΣΠ,1 εις βάρος του αναπόφευκτου αυξημένου κινδύνου μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την εφάπαξ αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Προτείνεται επί του παρόντος μια εξατομικευμένη προσέγγιση που βασίζεται στην κλινική παρουσίαση του ασθενούς (σταθερή ΣΝ ή ΟΣΣ), στα αρχικά προφίλ ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου και στη στρατηγική διαχείρισης (συντηρητική θεραπεία, ΔΣΠ ή μόσχευμα στεφανιαίας παράκαμψης (CABG))<sup>60</sup>.

Η ασπιρίνη παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος για τη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με σταθερή ΣΝ, ανεξάρτητα από τη στρατηγική διαχείρισης. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 16 δοκιμές δευτερογενούς πρόληψης και 17.000 ασθενείς υψηλού κινδύνου, η χαμηλή δόση ασπιρίνης (75–150 mg/ημέρα) συσχετίστηκε με 20% σχετική μείωση του κινδύνου στον ΜΑΚΣ (καρδιαγγειακό (CV) θάνατο ή μη - θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM)) (αναλογία ποσοστού 0,80, 95% CI 0,73 έως 0,88), μείωση σχετικού κινδύνου 31% στο EM (RR 0,69, 95% CI 0,60 έως 0,80) και μείωση σχετικού κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 22% (RR 0,78, 95% CI 0,61 έως 0,99), σε βάρος του αυξημένου κινδύνου αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR 1,67, 95% CI 0,97 έως 2,90) και μείζονος εξωκρανιακής αιμορραγίας (RR 2,69, 95,7% CI). Η ασπιρίνη μείωσε οριακά τη καρδιαγγειακή θνησιμότητα (RR 0,91, 95% CI 0,82 έως 1,00, p=0,06), με αποτέλεσμα τη μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 10% στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (RR 0,90, 95% CI 0,82 έως 0,909, p=0).<sup>1</sup> Σε διακύμανση των αντιαιμοπεταλιακών επιδράσεων, οι γαστρεντερικές παρενέργειες της ασπιρίνης αυξάνονται σε υψηλότερες δόσεις. Η βέλτιστη αναλογία κινδύνου/οφέλους φαίνεται να επιτυγχάνεται με μια δόση ασπιρίνης 75–150 mg ημερησίως<sup>61</sup>.

Η δοκιμή κλοπιδογρέλης έναντι ασπιρίνης σε ασθενείς σε κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων (CAPRIE) συνέκρινε την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) έναντι ασπιρίνης (325 mg ημερησίως) σε 19.185 ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (ACVDD) ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ)). Σε σύγκριση με την ασπιρίνη, η μακροχρόνια χορήγηση κλοπιδογρέλης (μέση παρακολούθηση 2 έτη) συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις κινδύνου στο συνδυασμένο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του EM ή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (5,32% ανά έτος έναντι 5,83% ετησίως,

μείωση σχετικού κινδύνου 8,7%, 95% CI 0,3 έως 16,5,  $p=0,04$ ) χωρίς σημαντικά αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ενδοκρανιακών (0,31% έναντι 0,43%,  $p=0,23$ ) και γαστρεντερικών αιμορραγιών (0,49% έναντι 0,71%,  $p=0,05$ ).<sup>7</sup> Είναι σημαντικό ότι η υπεροχή της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης οφείλεται κυρίως στη μείωση των συμβάντων στην υποομάδα ΠΑΝ, αλλά όχι στον ΕΜ.<sup>7</sup> Αν και οι ισχυροί αναστολείς του υποδοχέα P2Y12 έχουν δείξει ανώτερη αποτελεσματικότητα από την κλοπιδογρέλη στην υποομάδα σε ασθενείς με ΟΣΣ, υπάρχουν επί του παρόντος λίγα στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση της πρασουγρέλης και της τικαγρελόρης σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ<sup>59,61</sup>.

**Πίνακας 5:** Επισκόπηση μεγάλων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που συγκρίνουν τη βραχυπρόθεσμη (3–6 μήνες) με τη μακροπρόθεσμη ( $\geq 12$  μήνες) διάρκεια ΔΑΑΘ μετά την εμφύτευση stent με έκλυση φαρμάκου

Δοκιμή	Ασθενείς (N)	Κλινική εικόνα	Διάρκεια ΔΑΑΘ	Ισχαιμικά τελικά σημεία	Καταληκτικά σημεία αιμορραγίας
EXCELLENT <i>Gwon et al</i> <sup>18</sup>	1443	SCAD 49% ACS 51%	6 vs 12 μήνες	TVF: 4.8% vs 4.3%, HR, 95% CI 0.70 to 1.86, $p=0.001$ ; MACE: 8.0% vs 8.5%, HR 0.94, 95% CI 0.65 to 1.35, $p=0.72$ ; CV death: 0.3% vs 0.4%, HR 0.67, 95% CI 0.11 to 3.99, $p=0.66$ ; MI: 1.8% vs 1.0%, HR 1.86, 95% CI 0.74 to 4.67, $p=0.19$ ; ST: 0.9% vs 0.1%, HR 6.02, 95% CI 0.72 to 49.96, $p=0.10$	TIMI εκτενή αιμορραγία: 0.3% vs 0.6%, HR 0.50, 95% CI 0.09 to 2.73, $p=0.42$
RESET <i>Kim et al</i> <sup>19</sup>	2117	SCAD 46% ACS 54%	3 vs 12 μήνες	MACE: 0.8% vs 1.3%, $p=0.48$ ; CV θάνατος: 0.2% vs 0.4%, $p=0.41$ ; MI: 0.2% vs 0.4%, $p=0.41$ ; πιθανό ST: 0.2% vs 0.3%, $p=0.65$	TIMI εκτενή αιμορραγία 0.2% vs 0.6%, $p=0.16$
PRODIGY <i>Valgimigli et al</i> <sup>20</sup>	2013	SCAD 26% ACS 74%	6 vs 24 μήνες	MACE: 10.0% vs 10.1%, HR 0.98, 95% CI 0.74 to 1.29, $p=0.91$ ; CV θάνατος: 3.8% vs 3.7%, HR 1.03, 95% CI 0.66 to 1.61, $p=0.89$ ; MI: 4.2% vs 4.0%, HR 1.06, 95% CI 0.69 to 1.63, $p=0.80$ ; πιθανό ST: 1.5% vs 1.3%, HR 1.15, 95% CI 0.55 to	BARC τύπος 2, 3, 5 εκτενή αιμορραγία: 3.5% vs 7.4%, HR 0.46, 95% CI 0.31 to 0.69, $p=0.00018$ ; TIMI major bleeding: 0.6% vs 1.6%, HR 0.38, 95% CI 0.15 to 0.97, $p=0.041$

Δοκιμή	Ασθενείς (N)	Κλινική εικόνα	Διάρκεια ΔΑΑΘ	Ισχαιμικά τελικά σημεία	Καταληκτικά σημεία αιμορραγίας
				2.41, p=0.70	
OPTIMIZE <i>Feres et al</i> 21	3119	SCAD 68% ACS 32%	3 vs 12 μήνες	θάνατος από κάθε αιτία: 2.8% vs 2.9%, HR 0.95, 95% CI 0.63 to 1.45, p=0.82; CVdeath: 1.9% vs 2.1%, HR 0.90, 95% CI 0.55 to 1.49, p=0.69; MI: 3.2% vs 2.7%, HR 1.17, 95% CI 0.77 to 1.76, p=0.47; MACE: 8.3% vs 7.4%, HR 1.12, 95% CI 0.87 to 1.45, p=0.36; πιθανόST: 0.8% vs. 0.8%, HR 1.08, 95% CI 0.49 to 2.36, p=0.86	Major REPLACE-2 and σοβαρήαπειλήγιατηζωή ή GUSTO αιμορραγία: 0.6% vs 0.9%, HR 0.71, 95% CI 0.32 to 1.60, p=0.41
SECURITY <i>Colombo et al</i> 22	1399	SCAD 62% ACS 38%	6 vs 12 μήνες	καρδιαγγειακό θάνατο: 0.7% vs 0.4%, p=0.435; MI: 2.3% vs 2.1%, p=0.747; definite/probable ST: 0.3% vs 0.4%, p=0.694	BARC type 3 or 5 at 12 months: 0.6% vs 1.1%, p=0.283
ITALIC <i>Gilard et al</i> 23	1894	SCAD 56% ACS 44%	6 vs 24 μήνες	θάνατος από κάθε αιτία: 0.9% vs 0.8%, HR 1.14, 95% CI 0.41 to 3.15, p=0.80; CVdeath: 0.5% vs 0.3%, HR 1.67, 95% CI 0.39 to 6.97; p=0.48; MI: 0.7% vs 0.4%, HR 1.50, 95% CI 0.42 to 5.32, p=0.53; TVR: 0.5% vs 0.2%, HR 2.49, 95% CI 0.48 to 12.88, p=0.27; ST: 0.3% vs 0%	TIMI major bleeding: 0 vs 0.3%
ISAR-SAFE <i>Schulz-Schüpke et al</i> 24	4000	SCAD 60% ACS 40%	6 vs 12 months	MACE: 1.3% vs 1.5%, HR 0.87, 95% CI 0.51 to 1.47, p=0.59; all-cause death: 0.4% vs 0.6%, HR 0.66, 95% CI 0.27 to 1.63, p=0.37; MI: 0.7% vs 0.7%, HR 0.93, 95% CI 0.44 to 1.97, p=0.85; πιθανό ST: 0.3% vs 0.2%, HR 1.25, 95% CI 0.33 to 4.65, p=0.74	TIMI major bleeding: 0.2% vs 0.3%, HR 0.80, 95% CI 0.21 to 2.98, p=0.74

Ο συνδυασμός θεραπείας με ασπιρίνη και αναστολέα υποδοχέα P2Y12 παραμένει ο βασικός άξονας της φαρμακολογικής θεραπείας για ασθενείς που υποβάλλονται σε ΔΣΠ με γυμνά μεταλλικά stent (BMS) ή stent με έκλυση φαρμάκων (DES). Μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΔΣΠ, το ΔΑΑΘ με ασπιρίνη και έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα P2Y12 (τικλοπιδίνη) κατά τη διάρκεια 4-6 εβδομάδων μείωσε σημαντικά τα ποσοστά ΜΑΚΣ σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία με ασπιρίνη και από του στόματος αντιπηκτική (ΟΑΚ) θεραπεία ή ασπιρίνη απλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, και μειωμένη μείζονα αιμορραγία ποσοστά σε σύγκριση με συνδυασμό ασπιρίνης και ΟΑΚ<sup>63,64</sup>. Ωστόσο, η παρατεταμένη διάρκεια ΔΑΑΘ αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την ασπιρίνη μόνη της, η οποία έχει συσχετιστεί ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο βραχείας<sup>14</sup> και μακροχρόνιας θνησιμότητας<sup>64</sup>.

Η κλοπιδογρέλη για την δοκιμή μείωσης συμβάντων κατά την παρατήρηση (CREDO) έλαβε τυχαία 2116 ασθενείς που είχαν προγραμματιστεί για εκλεκτική ΔΣΠ ή θεωρήθηκε ότι είχαν υψηλή πιθανότητα να υποβληθούν σε ΔΣΠ να λάβουν κλοπιδογρέλη για έως και 1 έτος (προηγείται δόση φόρτωσης 300 mg) ή για 1<sup>η</sup> δόση), εκτός από την ασπιρίνη<sup>59,64</sup>. Σε 1 έτος, η μακροχρόνια θεραπεία με κλοπιδογρέλη συσχετίστηκε με 27% σχετική μείωση του κινδύνου στο συνδυασμένο ισχαιμικό τελικό σημείο (θάνατος, Μ I ή εγκεφαλικό) (95% CI 3,9% έως 44,4%, p=0,02; απόλυτη μείωση 3%) σε σύγκριση με ένα σύντομο σχήμα κλοπιδογρέλης, σε βάρος του οριακά αυξημένου κινδύνου μείζονος αιμορραγίας (8,8% έναντι 6,7%, p=0,07)<sup>59,64</sup>.

**Πίνακας 6:** Επισκόπηση μεγάλων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που συγκρίνουν την εκτεταμένη έναντι της τυπικής (12 μήνες) διάρκεια διπλής αντισταμοπεταλιακής θεραπείας μετά την εμφύτευση stent με έκλυση φαρμάκου

Δοκιμή	Ασθενείς (N)	Κλινική εικόνα	Διάρκεια ΔΑΑΘ	Ισχαιμικά τελικά σημεία	Καταληκτικά σημεία αιμορραγίας
REAL-LATE/ ZEST-LATE Park <i>et al</i> 26	2701	SCAD 38% ACS 62%	36 vs 12 μήνες	MACE :1.8% vs 1.2%, HR 1.65, 95% CI 0.80 to 3.36, p=0.17; all-cause death: 1.6% vs 1.4%, HR 1.52, 95% CI 0.75 to 3.50, p=0.24; MI: 0.8% vs 0.7%, HR 1.41, 95% CI 0.54 to 3.71, p=0.49; ST: 0.4% vs. 0.4%, HR 1.23, 95% CI 0.33 to 4.58, p=0.76	TIMI εκτενήσαιμορραγία: 0.2% vs 0.1%, HR 2.96, 95% CI 0.31 to 28.46, p=0.35
ARCTIC- Interruption Collet <i>et al</i> 28	1259	STEMI 0%	18–30 vs 12 μήνες	MACE: 4.0% vs 4.0%, HR 1.17, 95% CI 0.68 to 2.03, p=0.58; θάνατος από κάθε αιτία: 1.0% vs 1.0%, HR 1.32, 95% CI 0.49 to 3.55, p=0.58; MI: 1.0% vs 1.0%, HR 1.04, 95% CI 0.41 to 2.62, p=0.94; ΣΤή οποιαδήποτε επείγουσα επαναγγείωση: 1.0% vs 2.0%, HR 1.30, 95% CI 0.51 to 3.30, p=0.58	STEEPLEεκτενήσαιμορραγία: 1.0% vs <0.5%, HR 0.15, 95% CI 0.02 to 1.20, p=0.07
DES LATE Lee <i>et al</i> 27	5045	SCAD 39% ACS 61%	36 vs 12 μήνες	MACE: 2.6% vs 2.4%, HR 0.94, 95% CI 0.66 to 1.35, p=0.75; all-cause death: 2.0% vs 1.4%, HR 0.71, 95% CI 0.45 to 1.10, p=0.12; MI 0.8% vs 1.2%, HR 1.43, 95% CI 0.80 to 2.58, p=0.23; ST: 0.3% vs 0.5%, HR 1.59, 95% CI 0.61 to 4.09, p=0.34	TIMI εκτενήσαιμορραγία: 1.4% vs 1.1%, HR 0.71, 95% CI 0.42 to 1.20, p=0.20



Δοκιμή	Ασθενείς (N)	Κλινική εικόνα	Διάρκεια ΔΑΑΘ	Ισχαιμικά τελικά σημεία	Καταληκτικά σημεία αιμορραγίας
DAPT Mauri <i>et al</i> /30	9961	SCAD 57% ACS 43%	30 vs 12 μήνες	MACE: 4.3% vs 5.9%, HR 0.71, 95% CI 0.59 to 0.85, p<0.001; MI: 2.1% vs 4.1%, HR 0.47, p<0.001; ST: 0.4% vs 1.4%, HR 0.29, 95% CI 0.17 to 0.48, p<0.001	GUSTO μέτρια ή εκτενή αιμορραγία: 2.5% vs 1.6%, p=0.001; BARC type 2, 3 or 5: 5.6% vs 2.9%, p<0.001
OPTIDUAL Helft <i>et al</i> /29	1385	SCAD 64% ACS 36%	48 vs 12 μήνες	Θάνατος από κάθε αιτία: 2.3% vs 3.5%, HR 0.65, 95% CI 0.34 to 1.22, p=0.18; MI: 1.6% vs 2.3%, HR 0.67, 95% CI 0.31 to 1.44, p=0.31; πιθανό ST: 0.4% vs 0.1%, HR 2.97, 95% CI 0.31 to 28.53, p=0.35	ISTH μέτρια αιμορραγία: 2.0% vs 2.0%, HR 0.98, 95% CI 0.47 to 2.05, p=0.95

Ενώ υπάρχει γενική συναίνεση σχετικά με τη διάρκεια του ΔΑΑΘ στον 1 μήνα μετά την εμφύτευση BMS, η βέλτιστη διάρκεια του ΔΑΑΘ μετά την εμφύτευση DES παραμένει θέμα συζήτησης. DES νεότερης γενιάς με λεπτότερο πάχος γονάτου, βιοσυμβατές ή βιοαποδομήσιμες επικαλύψεις πολυμερών και μειωμένες δόσεις αντιπλλαπλασιαστικών φαρμάκων αναλόγου του sirolimus έχουν αναπτυχθεί για τη βελτίωση της αρτηριακής επούλωσης και τη μείωση του κινδύνου καθυστερημένων θρομβωτικών ανεπιθύμητων ενεργειών, τα οποία μπορεί ενδεχομένως να μετριάσουν την ανάγκη για παρατεταμένη έντονη αναστολή των αιμοπεταλίων μετά την εμφύτευση DES<sup>61,63,65</sup>. Τα αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με τη βέλτιστη διάρκεια ΔΑΑΘ μετά την εμφύτευση DES αντικατοπτρίζονται στα αντιφατικά αποτελέσματα 12 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCT) που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα για την αντιμετώπιση αυτού του προκλητικού και άλυτου κλινικού ζητήματος<sup>60,66</sup>.

Τα ασυνεπή αποτελέσματα μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από σημαντικές διαφορές στους σχεδιασμούς της μελέτης, στα προφίλ κινδύνου ασθενών, στις στρατηγικές ΔΑΑΘ, στους εμφυτευμένους τύπους DES και στα κύρια τελικά σημεία της μελέτης<sup>59</sup>. Οι περισσότερες από τις δοκιμές έχουν χαρακτηριστεί από αργή

εγγραφή, συμπερίληψη ασθενών χαμηλού κινδύνου και περιορισμένη στατιστική ισχύ λόγω εκτιμήσεων μεγέθους δείγματος που βασίζονται σε μειώσεις μεγάλων ποσοστών συμβάντων ή περιθώρια μη κατωτερότητας, σε συνδυασμό με χαμηλότερα από τα αναμενόμενα παρατηρούμενα ποσοστά συμβάντων. Επιπλέον, πολλά σχέδια μελέτης συνδύασαν τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και τα αποτελέσματα ασφάλειας σε ένα μόνο πρωτεύον τελικό σημείο, μπερδεύοντας έτσι τους σχετικούς κινδύνους και τα οφέλη των μεμονωμένων ισχαιμικών και αιμορραγικών εκβάσεων<sup>62,64</sup>.

### 4.3 Διάρκεια της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής

Η τριπλή θεραπεία (ΤΘ) αναφέρεται στην ταυτόχρονη χρήση ενός από του στόματος αντιπηκτικού (ΟΑC), όπως η βαρφαρίνη, και της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (ΔΑΑΘ), όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) συν κλοπιδογρέλη<sup>59</sup>. Η πιο κοινή κλινική ένδειξη για ΤΤ είναι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) που έχουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) ή που έχουν υποβληθεί σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (ΔΣΠ) με εισαγωγή stent, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 5% έως 8% όλων των ασθενών που υποβάλλονται σε ΔΣΠ<sup>60</sup>. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για καθοδηγούν τους κλινικούς γιατρούς σχετικά με τη συνταγογράφηση ΤΘ. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί το όφελος της ΤΘ έναντι του ΔΑΑΘ ή της διπλής θεραπείας (δηλαδή, ένα ΟΑC συν ένα μεμονωμένο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα) σε αυτούς τους ασθενείς. Όπως αναμενόταν, η ΤΘ ενέχει υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας από τη διπλή θεραπεία ή το ΔΑΑΘ<sup>64</sup>. Επιπλέον, ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται με τη συνεχή χρήση<sup>67,69</sup>.

Τριπλή θεραπεία μπορεί να συνταγογραφηθεί για ασθενείς με ταυτόχρονη κολπική μαρμαρυγή και πρόσφατο ΟΣΣ, καθώς το ΔΑΑΘ έχει αποδειχθεί ότι είναι καλύτερο από ένα ΟΑC για τη μείωση του κινδύνου θρόμβωσης stent, αλλά ήταν κατώτερο από ένα ΟΑC για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΚΜ<sup>70,71</sup>. Οι οδηγίες της Canadian Cardiovascular Society (CCS) του 2016 για τη διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής συνιστούν ΤΤ (81 mg/ημέρα ΑΣΟ, 75 mg/ημέρα κλοπιδογρέλη και ΟΑC) για 3 έως 6 μήνες σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ηλικίας 65 ετών. και μεγαλύτεροι, έχουν βαθμολογία CHADS2 1 ή περισσότερο και έχουν υποβληθεί σε ΔΣΠ, ακολουθούμενη από κλοπιδογρέλη συν

OAC για 6 έως 9 μήνες (συνολικά 12 μήνες) μετά το συμβάν δείκτη, και στη συνέχεια μονοθεραπεία OAC. Ωστόσο, αυτή είναι υπό όρους σύσταση που βασίζεται σε στοιχεία χαμηλής ποιότητας<sup>70</sup>. Στη θέση του TT, ορισμένοι καρδιολόγοι μπορεί να επιλέξουν ΔΑΑΘ για ασθενείς με βαθμολογία CHADS2 μικρότερη από 2 ή διπλή θεραπεία (δηλ. κλοπιδογρέλη συν OAC) σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας<sup>70</sup>.

Ενώ υπάρχουν πολλές μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) που αξιολογούν αντιθρομβωτικά σχήματα μόνο για ΟΣΣ ή ΚΜ, τα διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με ταυτόχρονη ΟΣΣ και ΚΜ είναι ελάχιστα και βασίζονται κυρίως σε μελέτες παρατήρησης και ανοιχτές RCTs<sup>49,72</sup>. Οι μετα-αναλύσεις προσπάθησαν να ποσοτικοποιήσουν το όφελος της ΤΘ σε σύγκριση με άλλα αντιθρομβωτικά σχήματα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι ασαφή λόγω της διακύμανσης της αναλογίας των ασθενών με ΟΣΣ κατά την έναρξη, της έλλειψης αναφοράς των ειδικών για τον ασθενή παραγόντων κινδύνου (δηλ. βαθμολογίες CHADS2 και HAS-BLED), διάφορες διάρκειες ΤΘ και κακής ποιότητας μελέτης<sup>73</sup>. Αντίθετα, ο κίνδυνος αιμορραγίας με ΤΘ έχει ποσοτικοποιηθεί καλά. Σε σύγκριση με τη ΔΑΑΘ η ΤΘ διπλασιάζει τον συνολικό κίνδυνο αιμορραγίας και σχετίζεται με ποσοστό 5% έως 15% μείζονος αιμορραγίας σε 1 έτος<sup>49,73,74</sup>. Περίπου 1 στις 10 αιμορραγίες είναι θανατηφόρες<sup>49,74</sup>. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι ο ρυθμός αιμορραγίας αυξάνεται με την αύξηση της διάρκειας της ΤΘ<sup>49</sup>.

Δύο ανοιχτής ετικέτας RCTs<sup>2,9</sup> συνέκριναν την ΤΘ με τη διπλή θεραπεία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΣΠ<sup>72,73,74</sup>. Η δοκιμή ποια είναι η βέλτιστη αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς με από του στόματος αντιπηκτική και στεφανιαία stent συγκρίθηκε βαρφαρίνη συν κλοπιδογρέλη με ΤΤ (ASA, βαρφαρίνη και κλοπιδογρέλη) σε 573 ασθενείς που έλαβαν στεφανιαία ενδοπρόθεση (το 69% είχε κολπική μαρμαρυγή). Καμία από τις μελέτες δεν βοήθησε να εξετάσει θρομβωτικά συμβάντα και επομένως διαφορές στην αποτελεσματικότητα ενδέχεται να μην είχαν ανιχνευθεί<sup>70</sup>. Και οι δύο δοκιμές διερεύνησαν οποιαδήποτε αιμορραγία ως το πρωταρχικό τελικό σημείο και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διπλή θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα λιγότερη αιμορραγία από την ΤΘ<sup>70,73</sup>. Επιπλέον, μόνο περίπου το 25% έως 50% των ασθενών είχαν ΟΣΣ ως συμβάν δείκτη<sup>70,49</sup>. Με βάση τη μελέτη WOEST, οι κατευθυντήριες γραμμές CCS συνιστούν διπλή θεραπεία

(κλοπιδογρέλη συν ΟΑC) για 12 μήνες σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε εκλεκτική ΔΣΠ.

Τα περισσότερα από τα περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη ΤΘ αφορούν τη βαρφαρίνη. Οι προαναφερθείσες μετα-αναλύσεις που αξιολόγησαν τη ΤΘ περιελάμβαναν μόνο ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ - αυτές οι μελέτες παρέχουν το μεγαλύτερο σύνολο αποδεικτικών στοιχείων (15 και 18 μελέτες, N = 7182 και N = 17 708, αντίστοιχα), αν και οι δύο βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε δεδομένα παρατήρησης<sup>74,75</sup>. Εάν χρησιμοποιείται βαρφαρίνη, σκεφτείτε έναν στόχο INR 2,0 έως 2,5 και παρακολουθήστε το INR συχνά (π.χ. κάθε 2 εβδομάδες), αν και αυτός ο στενός στόχος μπορεί να είναι δύσκολο να επιτευχθεί<sup>49,71,75</sup>. Οι κατευθυντήριες γραμμές CCS ΚΜ του 2016 προτείνουν, με βάση σχετικά με την παρέκταση δεδομένων από τις δοκιμές AF με απευθείας από του στόματος αντιπηκτικό όπως το apixaban, το dabigatran ή το rivaroxaban, κατά προτίμηση στη βαρφαρίνη για ασθενείς με μη βαλβιδική AF και πρόσφατο ΟΣΣ<sup>70</sup>. Ωστόσο, η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νέου τύπου αντιπηκτικών σε σχήμα ΤΘ δεν έχει τεκμηριωθεί.

**Πίνακας 7:** Συνοπτικά αποτελέσματα δοκιμών που αξιολογούν θεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με ACS ή PCI/stenting

Αποτελέσματα	VKA + DAPT (αναφορά)					
	VKA + P2Y <sub>12</sub> inhibitor		DOAC + DAPT		DOAC + P2Y <sub>12</sub> inhibitor	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
TIMI μείζονα αιμορραγία	0.58	0.31-1.08	0.70	0.38-1.23	0.49	0.30-0.82
TIMI μεγάλη και μικρή αιμορραγία	0.49	0.26-0.92	0.63	0.33-1.17	0.43	0.25-0.76
Πρωταρχικό αποτέλεσμα ασφάλειας	0.45	0.21-0.92	0.64	0.31-1.31	0.47	0.25-0.85
ICH	1.44	0.40-5.22	0.54	0.15-1.92	0.26	0.08-0.79
Θάνατος από κάθε αιτία	0.84	0.40-1.56	1.04	0.54-1.98	1.02	0.59-1.74
Καρδιαγγειακό θάνατο	0.82	0.42-1.49	0.94	0.53-1.63	1.11	0.70-1.75
Πρωτοβάθμιο MACE	0.96	0.60-1.46	0.94	0.60-1.15	1.02	0.71-1.97
MI	1.25	0.77-1.99	1.13	0.72-1.78	1.18	0.81-1.72
Εγκεφαλικό	1.02	0.36-2.65	0.91	0.35-2.32	0.77	0.34-1.67
Θρόμβωση στεντ	1.08	0.46-2.31	0.93	0.40-2.17	1.41	0.71-2.76
Νοσηλεία σε νοσοκομείο	0.86	0.57-1.23	0.80	0.55-1.13	0.80	0.59-1.08

Από τα από του στόματος αντιπηκτικά, μόνο το rivaroxaban και το dabigatran έχουν τυχαιοποιημένα δεδομένα ελεγχόμενης ασφάλειας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (ως μέρος της ΤΘ) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Η μελέτη PIONEER-AF-ΔΣΠ συνέκρινε 15 mg ριβαροξαμπάνης ημερησίως συν 75 mg κλοπιδογρέλης ημερησίως και 2,5 mg ριβαροξαμπάνης δύο φορές την ημέρα συν ΔΑΑΘ (75 mg/ημέρα κλοπιδογρέλη συν 75 έως 100 mg/ημέρα ΑΣΟ), με βαρφαρίνη συν ΔΑΑΘ (στόχος INR από 2,0 έως 3,0)<sup>75</sup>. Όσον αφορά την ασφάλεια, και οι δύο στρατηγικές rivaroxaban οδήγησαν σε λιγότερο κλινικά σημαντική αιμορραγία σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (οι διαφορές στα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας δεν ήταν στατιστικά σημαντικές)<sup>75</sup>. Τη στιγμή της δημοσίευσης, 2,5 mg δισκία rivaroxaban δεν είναι εμπορικά διαθέσιμα στον Καναδά. Όσον αφορά το dabigatran, μια ανάλυση υποομάδας της δοκιμής RE-LY (Τυχαιοποιημένη αξιολόγηση της μακροχρόνιας αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού) αξιολόγησε την επίδραση του ΔΑΑΘ με ένα ΟΑC (dabigatran ή βαρφαρίνη) στο πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ένα μικρό ποσοστό (4,9%) των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που κατά λάθος λάμβαναν σχήμα ΤΤ σε κάποιο σημείο κατά τη διάρκεια των 2 ετών παρακολούθησης. Υπήρχαν περιορισμένες λεπτομέρειες σχετικά με τη διάρκεια της ΤΘ σε αυτούς τους ασθενείς<sup>76</sup>. Η προσθήκη ΔΑΑΘ σε ένα ΟΑC αύξησε τη μείζονα αιμορραγία, αλλά ο απόλυτος κίνδυνος ήταν χαμηλότερος με 110 mg dabigatran δύο φορές την ημέρα<sup>76</sup>.

Η κλοπιδογρέλη είναι το προτιμώμενο αντιαιμοπεταλιακό που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ΑΣΟ και ΟΑC.1 Οι νεότεροι, πιο ισχυροί αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες, η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη, δεν συνιστώνται λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη και περιορισμένων δεδομένων για το ρόλο τους, ως μέρος του ΤΘ<sup>70</sup>. Ωστόσο, εάν η κλοπιδογρέλη δεν αποτελεί επιλογή (π.χ. λόγω αλλεργίας, θρόμβωσης stent ενώ λαμβάνετε θεραπεία), μπορεί να ληφθεί υπόψη η τικαγρελόρη ή η πρασουγρέλη.1 Εκτός από την αντιαιμοπεταλιακή επιλογή, χαμηλή δόση ΑΣΟ (81 mg/ημέρα). ) συνιστάται για ασθενείς που λαμβάνουν ΤΘ<sup>70</sup>.

Η διάρκεια της ΤΘ είναι εξαιρετικά εξατομικευμένη. Οι κατευθυντήριες γραμμές του CCS συνιστούν 3 έως 6 μήνες θεραπείας, αλλά σημειώστε ότι η διάρκεια εξαρτάται από τον αντιληπτό κίνδυνο θρόμβωσης στεφανιαίου stent και μείζονος αιμορραγίας, όπως η βαθμολογία HAS-BLED του ασθενούς, τύπος τοποθέτησης stent (γυμνό μέταλλο έναντι έκλυσης φαρμάκου) και παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση stent (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, stent με έκλυση φαρμάκου πρώτης γενιάς, αριθμός stent).

**Πίνακας 8:** Συνοπτικά αποτελέσματα των δοκιμών PIONEER-PCI, RE-DUAL PCI και AUGUSTUS

Αποτελέσματα	Διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία έναντι τριπλής αθρομβωτικής θεραπείας			
	η	95% CI	η	95% CI
ΙΣΤΗ μείζονα αιμορραγία	0.60	0.49-0.73	0.58	0.48-0.70
Εγκεφαλικό	1.01	0.68-1.51	0.84	0.56-1.28
Εφραγμα μυοκαρδίου	1.21	0.96-1.54	0.98	0.78-1.25
Θρόμβωση στεντ	1.67	1.02-2.73	1.10	0.68-1.77
Θάνατος από κάθε αιτία	1.05	0.83-1.34	1.02	0.80-1.30
Καρδιαγγειακός θάνατος	1.13	0.81-1.56	1.11	0.80-1.55

#### 4.4 Διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών

Αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες - κυρίως ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, που χρησιμοποιούνται μόνα τους ή σε συνδυασμό - έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), ισχαιμικού εγκεφαλικού και καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, μη ανάσπαση του ST (NonSTEMI) - οξύ στεφανιαία σύνδρομο (ΟΣΣ) και ΕΜ με ανάσπαση ST (STEMI)<sup>51</sup>. Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, η ασπιρίνη συνιστάται ως ισόβια θεραπεία και η κλοπιδογρέλη για περιόδους που κυμαίνονται από 1 έως 12 μήνες ή ως ισόβια υποκατάστατο της ασπιρίνης σε ασθενείς στους οποίους η ασπιρίνη αντενδείκνυται<sup>51,59,66</sup>. Ως αποτέλεσμα, οι αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες έχουν γίνει βασικά συστατικά της θεραπείας αυτών των καταστάσεων. Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων είναι η αιμορραγία<sup>66</sup>. Αυτό εγείρει το ερώτημα εάν και, εάν ναι, πότε πρέπει να διακοπεί η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενείς που χρειάζονται χειρουργική επέμβαση ή διαγνωστικές διαδικασίες που ενέχουν κίνδυνο τραυματισμού ιστού<sup>67,68</sup>.

Η απόφαση για τη διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων είναι θέμα στάθμισης του κινδύνου αιμορραγίας έναντι του κινδύνου ισχαιμικών επεισοδίων. Πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφοροι παράγοντες: ο εγγενής κίνδυνος του ασθενούς για αιμορραγία, συνεχείς θεραπείες που μπορεί να αυξήσουν αυτόν τον κίνδυνο τη δυνατότητα της διαδικασίας που εξετάζεται να προκαλέσει αιμορραγία και τον κίνδυνο ισχαιμικού επεισοδίου εάν διακοπεί η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία<sup>67,69</sup>.

Ο εντοπισμός ασθενών υψηλού κινδύνου για αιμορραγία είναι το πρώτο βήμα για τη διαχείριση αυτών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες που απαιτούν επεμβατικές διαδικασίες. Οι δημογραφικοί παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα αιμορραγίας είναι η προχωρημένη ηλικία και το γυναικείο φύλο. ένα ιστορικό αιμορραγικών συμβάντων, αιμορραγικού πεπτικού έλκους ή αιμορραγικού εγκεφαλικού θα πρέπει επίσης να προειδοποιεί τους γιατρούς για την πιθανότητα αιμορραγίας. Οι ιατρικές καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας περιλαμβάνουν παχυσαρκία, διαβήτη, υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια ή ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, άλλο κύριο όργανο δυσλειτουργία και αιμοστατικές διαταραχές<sup>65,77</sup>.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με αντιπηκτικά ή ινωδολυτικά φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό ανάλογα με το φάρμακο που χρησιμοποιείται, τη δόση του, τη διάρκεια της θεραπείας και το χρόνο χορήγησης σε σχέση με τη διαδικασία. Με τις επεμβάσεις στις οποίες είναι πιο πιθανό να υποβληθούν οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο, όπως η αγγειογραφία, η τοποθέτηση αντλίας μπαλονιού εντός αορτής, η παράκαμψη στεφανιαίας αρτηρίας (CABG) και η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (ΔΣΠ), υπάρχει μικρότερος κίνδυνος αιμορραγίας και είναι σχετικά εύκολο να αντιμετωπιστεί εάν εμφανιστεί, ιδιαίτερα στην περίπτωση της ΔΣΠ με μηριαία προσέγγιση και όχι ακτινική προσέγγιση<sup>63,66</sup>.

Αναδρομικές μελέτες δείχνουν ότι η διακοπή της θεραπείας με ασπιρίνη θέτει τους ασθενείς σε κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου και εγκεφαλικό. Ασθενείς με ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο είναι εκείνοι με πρόσφατο ή υποτροπιάζον ΟΣΣ με διπλή από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, πρόσφατη ΔΣΠ, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 30\%$ , τρις -αγγειακή νόσο, stent μήκους  $>25$  mm ή, ιδιαίτερα, stent με έκλυση φαρμάκου (DES), ιστορικό θρόμβωσης σε αγγείο διαμέτρου  $\leq 2,5$  mm, ατελής επαναγγείωση και  $\geq 2$  θέσεις συμπτωματικής αθηροθρόμβωσης<sup>63,66,77</sup>.

Περιπλέκει αυτό το ζήτημα είναι ότι ορισμένοι από τους παράγοντες που θέτουν τους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας τους θέτουν επίσης σε κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων. Αυτοί περιλαμβάνουν τους δημογραφικούς παράγοντες της προχωρημένης ηλικίας και του γυναικείου φύλου και ιατρικούς παράγοντες όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφρική ανεπάρκεια<sup>19</sup>. Οι ασθενείς με αυτές τις καταστάσεις παρουσιάζουν ένα ιδιαίτερα δύσκολο δίλημμα για τους κλινικούς γιατρούς.

Περαιτέρω επιβάρυνση του προβλήματος της απόφασης για διακοπή αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας είναι το γεγονός ότι πολλές από τις καταστάσεις που θέτουν τους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας αποτελούν κριτήρια αποκλεισμού σε κλινικές δοκιμές αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων<sup>77</sup>. Επομένως, δεδομένα για ασθενείς με αυτές τις παθήσεις δεν βρίσκονται σε την ιατρική βιβλιογραφία. Μια ενοποιημένη, επικυρωμένη μέθοδος ταξινόμησης και βαθμολόγησης των ασθενών ως προς τον κίνδυνο αιμορραγίας και τη στάθμισή του έναντι του κινδύνου ισχαιμικών επεισοδίων είναι απολύτως απαραίτητη, αλλά δεν είναι ακόμη πλήρως διαθέσιμη<sup>77</sup>.

Αν και η χειρουργική αιμόσταση μπορεί να ελεγχθεί κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής, είναι μια ειδική περίπτωση στην απόφαση εάν θα διακοπεί η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Ενέχει υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, αλλά ο ασθενής είναι εξ ορισμού σε υψηλό κίνδυνο για ισχαιμικά επεισόδια. Αν και η ασπιρίνη μπορεί να συνεχιστεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 5 ημέρες πριν από τη διαδικασία, όταν έχει προγραμματιστεί η επέμβαση και ο κίνδυνος ισχαιμίας είναι χαμηλός<sup>72,77</sup>.

Στη δοκιμή CURE, η οποία συνέκρινε την κλοπιδογρέλη και το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με NSTE-ΟΣΣ, η φαρμακευτική αγωγή της μελέτης διακόπηκε στους περισσότερους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG<sup>77</sup>. Δεν υπήρχε διαφορά στην αιμορραγία μεταξύ ασθενών με εικονικό φάρμακο και ασθενών με κλοπιδογρέλη των οποίων η φαρμακευτική αγωγή διακόπηκε  $\geq 5$  ημέρες πριν από την επέμβαση, αλλά ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό αιμορραγίας εμφανίστηκε σε ασθενείς των οποίων η κλοπιδογρέλη διακόπηκε  $\leq 5$  ημέρες πριν από την επέμβαση (9,6% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης έναντι 6,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου,  $P = 0,06$ )<sup>77</sup>.



Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης 217 ασθενών που είχαν προγραμματιστεί για πρώτη χειρουργική επέμβαση CABG εξέτασε τους κινδύνους αιμορραγίας που σχετίζονται με τη συνέχιση της θεραπείας με κλοπιδογρέλη μέχρι τη χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε με ασπιρίνη μόνη είτε με ασπιρίνη σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη για 5 ημέρες πριν από την επέμβαση. Όλοι έλαβαν προφυλακτική χαμηλή δόση απρωτινίνης. Η διατήρηση της θεραπείας με κλοπιδογρέλη μέχρι το χειρουργείο δεν συσχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά μετεγχειρητικής αιμορραγίας ή μετάγγισης<sup>70,78</sup>.

#### 4.5 Είδος του αντιπηκτικού

Τα αντιπηκτικά περιλαμβάνουν γενικά από του στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (νέου τύπου αντιπηκτικό), ηπαρίνες και ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKAs). Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης τους, η χρήση αντιπηκτικών μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, που μπορεί να οδηγήσει σε μετα-αιμορραγική αναιμία<sup>79</sup>. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα της αιμορραγίας ποικίλλουν ανάλογα με την εντόπιση και τον βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας. Ο γιατρός σας θα καθορίσει ποιο αντιπηκτικό είναι κατάλληλο για εσάς με βάση την ένδειξη και την παρουσία οποιωνδήποτε άλλων ιατρικών καταστάσεων<sup>80</sup>.

Όλα τα αδειοδοτημένα αντιπηκτικά προσφέρουν ένα θετικό προφίλ οφέλους-κινδύνου. Αν και όλα τα αντιπηκτικά μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, υπάρχουν διαθέσιμες στρατηγικές για τη μείωση ή τη διακοπή της αιμορραγίας<sup>81</sup>.

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη, κουμαρίνες) ή αλλιώς VKA είναι μια ομάδα ουσιών που μειώνουν την πήξη του αίματος μειώνοντας τη δράση της βιταμίνης K. Τα VKA διατίθενται σε μορφή δισκίου και λαμβάνονται από το στόμα. Η βαρφαρίνη (μία κουμαρίνη) είναι ένα από του στόματος αντιπηκτικό που αναστέλλει την αναγωγή της εποξειδικής βιταμίνης K, ένα ένζυμο που ανακυκλώνει την οξειδωμένη βιταμίνη K. Η βιταμίνη K είναι ενεργοποιητής των πηκτικών παραγόντων II, VII, IX και X, επομένως μειώνοντας τη διαθεσιμότητα της βιταμίνης K η σύνθεση αυτών των παραγόντων μειώνεται. Για τη χορήγηση VKA, χρειάζεται μια ειδική εξέταση αίματος που μετρά την ικανότητα του αίματός να πήξει με τη χρήση της διεθνούς κανονικοποιημένης αναλογίας, που συνήθως ονομάζεται

INR. Εάν το INR του ασθενή είναι πολύ υψηλό, η δόση του VKA μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί για να μειωθεί ο κίνδυνος υπερβολικής αιμορραγίας. Αφού προσδιοριστεί η αιτία της διακύμανσης ο γιατρός θα κρίνει εάν η φαρμακευτική αγωγή, η δοσολογία ή οι συνήθειες του τρόπου ζωής σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξουν. Εάν το INR είναι πολύ χαμηλό, η δόση του VKA μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί για να μειωθεί ο κίνδυνος θρόμβωσης<sup>82</sup>.

Η βαρφαρίνη είναι ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό αντιπηκτικό αλλά μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα τρόφιμα και μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλληλεπιδράσεις με πολλά συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα.

Οι αναστολείς του παράγοντα Χα είναι ένας τύπος αντιπηκτικού που δρουν αναστέλλοντας επιλεκτικά και αναστρέψιμα τη δραστηριότητα του παράγοντα πήξης Χα, αποτρέποντας το σχηματισμό θρόμβων. Επηρεάζουν τόσο τον παράγοντα Χα εντός του αίματος όσο και εντός ενός προϋπάρχοντος θρόμβου. Δεν επηρεάζουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και την πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της οξείας πνευμονικής εμβολής και για τη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού και εμβολής σε άτομα με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Ο παράγοντας Χα δημιουργείται τόσο από την εξωτερική όσο και από την ενδογενή οδό πήξης και είναι υπεύθυνος για την ενεργοποίηση της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Οι αναστολείς του παράγοντα Χα έχουν προβλέψιμα αντιπηκτικά αποτελέσματα και δεν απαιτούν τακτική παρακολούθηση, σε αντίθεση με ορισμένα άλλα αντιπηκτικά. Το Apixaban, το edoxaban, το Fondaparinux και το Rivaroxaban είναι όλα αναστολείς του Παράγοντα Χα<sup>80,82</sup>.

Η ηπαρίνη είναι ένα ενέσιμο αντιπηκτικό που ενεργοποιεί την αντιθρομβίνη III, η οποία αναστέλλει τη θρομβίνη και τον παράγοντα Χα, παράγοντες απαραίτητους στα τελικά στάδια του καταρράκτη της πήξης του αίματος. Υπάρχουν δύο τύποι ηπαρινών: ηπαρίνες υψηλού μοριακού βάρους και ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους. Οι ηπαρίνες υψηλού μοριακού βάρους απαιτούν καθημερινή παρακολούθηση αίματος για τον έλεγχο του aPTT. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους δίνουν καλύτερη αντιπηκτική απόκριση και δεν χρειάζονται καθημερινή παρακολούθηση αίματος. Η ηπαρίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ή την πρόληψη θρόμβων σε καταστάσεις όπου υπάρχει υψηλός κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων και θρομβοεμβολής, όπως σε κολπική μαρμαρυγή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εν τω

βάθει φλεβική θρόμβωση, χειρουργική επέμβαση γονάτων και ισχίου και ούτω καθεξής<sup>80</sup>.

Οι αναστολείς θρομβίνης είναι αντιπηκτικά που συνδέονται και αναστέλλουν τη δραστηριότητα της θρομβίνης, επομένως εμποδίζουν το σχηματισμό θρόμβων αίματος. Οι αναστολείς θρομβίνης απενεργοποιούν την ελεύθερη θρομβίνη και επίσης τη θρομβίνη που είναι συνδεδεμένη με το ινώδες. Οι αναστολείς θρομβίνης χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη και τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή ως προφύλαξη στην κολπική μαρμαρυγή για την αποφυγή θρομβοεμβολής<sup>79,80</sup>.

#### 4.6 Είδος του stent

Ένα stent χρησιμοποιείται γενικά εάν το αποτέλεσμα της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι δεν είναι τεχνικά ικανοποιητικό ή εάν υπάρχει αρτηριακή απόφραξη, άμεση ελαστική ανάκρουση, διαχωρισμός ή επαναστένωση. Η απόκριση ενός αγγείου σε ένα stent εξαρτάται από το σχέδιο, το μήκος, τη σύνθεση, το σύστημα χορήγησης και την τεχνική ανάπτυξης του stent<sup>83</sup>. Η επαναστένωση εντός stent ταξινομείται με βάση το μήκος της επαναστένωσης σε σχέση με το μήκος του stent. Τέσσερις κατηγορίες επαναστένωσης εντός stent έχουν οριστεί: (1) εστιακή (μήκος  $\leq 10$  mm), (2) διάχυτη (μήκος  $> 10$  mm), (3) πολλαπλασιαστική (μήκος  $> 10$  mm και εκτεινόμενη έξω από το stent), και (4) απόφραξη<sup>84</sup>. Μετά την αγγειοπλαστική με μπαλόνι, υπάρχει σχηματισμός θρόμβου, ανάπτυξη υπερπλασίας του εσωτερικού χιτώνα, ελαστική ανάκρουση και αρνητική αναδιαμόρφωση. Αντίθετα, μετά την τοποθέτηση του stent, η ελαστική ανάκρουση και η αρνητική αναδιαμόρφωση εξαλείφονται και ο σχηματισμός θρόμβου που ακολουθείται από ανάπτυξη υπερπλασίας του εσωτερικού χιτώνα είναι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην επαναστένωση εντός stent και υπάρχει συσχέτιση με θρόμβο ενδοπρόθεσης και παρατεταμένη υπεργλυκαιμία<sup>83,85</sup>. Η τοποθέτηση stent σε ένα αγγείο οδηγεί τόσο σε γενικευμένο τραυματισμό στο μήκος του εκτεθειμένου αγγείου όσο και σε πιο εστιακούς τραυματισμούς στις περιοχές της απόθεσης του αντηρίδας στο τοίχωμα<sup>84</sup>.

Το ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα έχει δείξει ότι τα stent δεν εφαρμόζουν πάντα πλήρως το τοίχωμα του αγγείου σε όλο το μήκος τους, με αποτέλεσμα να προκαλείται άνισος τραυματισμός κατά μήκος του stent. Μετά την τοποθέτηση του stent, η επιφάνεια του μετάλλου που εμφυτεύεται στο αγγείο καλύπτεται από ισχυρό προσκολλημένη μονοστιβάδα πρωτεΐνης μέσα σε 5 δευτερόλεπτα. Μετά από 1 λεπτό η επιφάνεια καλύπτεται από λεπτά στρώματα πρωτεϊνών, κυρίως ινωδογόνο<sup>86</sup>. Οι οπές μεταξύ των δοκών του stent γεμίζουν με θρόμβο και η προσκόλληση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων ενισχύεται από τη διαταραχή της ηλεκτροστατικής ισορροπίας<sup>83,87</sup>. Οι βασικοί μηχανισμοί Ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων μετά την τοποθέτηση stent είναι ίδιες με αυτές μετά από τραυματισμό με μπαλόνι. Τα stent αποτρέπουν τη χρόνια ελαστική ανάκρουση και προκαλούν προοδευτική ατροφία του μέσου<sup>86,87</sup>.

Παράγοντες κινδύνου για όψιμη θρόμβωση του stent περιλαμβάνουν τη διείσδυση στον νεκρωτικό πυρήνα, την κακή τοποθέτηση, την επικαλυπτόμενη τοποθέτηση stent, το υπερβολικό μήκος του stent και τις βλάβες διχασμού. Νωρίς μετά την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης σε ανθρώπους ( $\leq 11$  ημέρες), το ινώδες, τα αιμοπετάλια και τα κύτταρα οξείας φλεγμονής είναι πάντα παρόντα σε συνδυασμό με αντηρίδες stent<sup>85</sup>. Ο βαθμός διεπαφής stent-αρτηριακού τοιχώματος επηρεάζει τη σοβαρότητα της σχετικής φλεγμονής. αυξημένοι αριθμοί φλεγμονωδών κυττάρων παρατηρήθηκαν όταν η βάση του stent είναι δίπλα σε τραυματισμένα μέσα ή λιπιδικό πυρήνα αντί για ινώδη πλάκα. Η χρόνια φλεγμονή εμφανίζεται δίπλα στις αντηρίδες stent σε όλα τα χρονικά σημεία, ιδιαίτερα μεγαλύτερη από 12 ημέρες μετά την τοποθέτηση stent. Πλάκα συμπιεσμένη από αντηρίδες stent εμφανίζεται στο 91% των τμημάτων των αγγείων με τη διείσδυση των αντηρίδων ενδοπρόθεσης στον πυρήνα των λιπιδίων ένα κοινό συμβάν<sup>87</sup>. Το πάχος του νέου έσω χιτώνα αυξάνεται όταν υπάρχει μεσαία βλάβη σε σύγκριση με αντηρίδες σε επαφή με αθηρωματική πλάκα ή άθικτο μέσο. Επιπλέον, αυξημένη ενδοφλέβια ανάπτυξη του νεοέσω χιτώνα εντοπίζεται σε ιστολογικές αποτυχίες και η αυξημένη περιοχή του νεοέσω χιτώνα συσχετίζεται με αυξημένο μέγεθος stent σε σχέση με τον αυλό της εγγύς αρτηρίας αναφοράς. Επομένως, η υπερέκπτυξη του stent σε σχέση με τον αυλό αναφοράς φαίνεται να είναι ένας ανεπιθύμητος στόχος στην ανάπτυξη. Παρά αυτές τις ιστολογικές αλλαγές, η πυκνότητα των νεοεσωτερικών κυττάρων και η σύνθεση της

εναπόθεσης πρωτεογλυκάνης σε στεφανιαία stent ήταν παρόμοια με εκείνα σε ταιριασμένα στεφανιαία αγγεία PTCA<sup>84,87</sup>.

Αν και τα stent νεότερης γενιάς με έκλυση φαρμάκων έχουν βρεθεί ότι αποδίδουν καλύτερα από τους προκατόχους τους πρώτης γενιάς, τα στοιχεία υπέρ των νεότερων stent έναντι των σύγχρονων γυμνών μεταλλικών stent μπορεί να μην είναι τόσο ισχυρά όσο πιστεύεται. Οι τυχαιοποιημένες δοκιμές είχαν περιορισμένη γενίκευση και στατιστική ισχύ λόγω των κριτηρίων επιλογής ασθενών και του μεγέθους του δείγματος. Οι μετα-αναλύσεις έχουν χρησιμοποιήσει έμμεσα στοιχεία από δοκιμές που δεν συνέκριναν άμεσα stent νεότερης γενιάς με έκλυση φαρμάκων με σύγχρονο γυμνό μέταλλο stent, και τα δεδομένα μητρώου μπορεί να αποδώσουν εσφαλμένα συμπεράσματα λόγω μεροληψίας και υπολειπόμενης σύγχυσης<sup>83,87,88</sup>.

Μια μετα-ανάλυση σε επίπεδο ασθενή υποδηλώνει ότι τα stent που εκλύουν φάρμακα πιο ασφαλή από τα γυμνά μεταλλικά stent. Τα στεφανιαία stent με έκλυση φαρμάκων (DES) έχουν μειωμένα ποσοστά επαναστένωσης και επαναλαμβανόμενης επαναγγείωσης σε σύγκριση με τα stent με γυμνό μέταλλο (BMS), αλλά το DES πρώτης γενιάς συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά θρόμβωσης stent από το BMS — ιδιαίτερα πέρα από τους πρώτους μήνες μετά την εμφύτευση. Την τελευταία δεκαετία, σε προσπάθειες βελτίωσης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας, έχουν αναπτυχθεί διάφορα DES δεύτερης γενιάς με διαφορετικά κράματα, πολυμερή και αντιπλλασιαστικά φάρμακα. Αν και οι μελέτες έχουν προτείνει ότι αυτά τα DES δεύτερης γενιάς είναι ασφαλέστερα από το BMS, αυτές οι μελέτες συνήθως περιλάμβαναν έμμεσες συγκρίσεις από μετα-αναλύσεις δικτύου<sup>89</sup>.

Για να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός, ερευνητές πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων σε επίπεδο ασθενή σε 26.616 ασθενείς από 20 τυχαιοποιημένες δοκιμές που συνέκριναν DES νεότερης γενιάς με BMS. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (μέσος όρος, 2,1 έτη, διατεταρτημόριο εύρος, 1,9–4,9 έτη), το πρωτεύον τελικό σημείο του καρδιακού θανάτου ή του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ήταν χαμηλότερο με DES νεότερης γενιάς από ό, τι με BMS (14,5% έναντι 16,7%). αναλογία κινδύνου, 0,84) — οφείλεται εξ ολοκλήρου στη μείωση του EM και περιορίζεται στο πρώτο έτος παρακολούθησης. Σε μια προκαθορισμένη διερευνητική ανάλυση, η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (ΔΣΠ) της αριστερής πρόσθιας κατιούσας αρτηρίας, σε σύγκριση με άλλες θέσεις, έλαβε το μεγαλύτερο όφελος από το DES νεότερης γενιάς.

Τέλος, σε σύγκριση με το BMS, το DES νεότερης γενιάς συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επαναγγείωσης του αγγείου στόχου (15,0% έναντι 9,6%) και οριστικής θρόμβωσης stent (1,7% έναντι 1,2%)<sup>89</sup>.

## 5. Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία σύνδρομα και κολπική μαρμαρυγή

Η μακροχρόνια αντιθρομβωτική θεραπεία για χρόνια στεφανιαία σύνδρομα (ΧΣΣ) έχει εξελιχθεί τα τελευταία 50 χρόνια. Οι πιο πρόσφατες μακροπρόθεσμες στρατηγικές για ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (ΔΣΠ) ήταν διπλές: από τη μία πλευρά, η σύγκριση της παρατεταμένης ΔΑΑΘ έναντι της ασπιρίνης μόνο με την ανώτερη ισχαιμική πρόληψη που παρέχεται από το ΔΑΑΘ αντισταθμίζεται, ωστόσο, από έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας<sup>91</sup>. Από την άλλη πλευρά, η σύγκριση των συντομευμένων διάρκειων ΔΑΑΘ ακολουθούμενη από μονοθεραπεία είτε με ασπιρίνη είτε με αναστολέα P2Y12 έναντι της τυπικής θεραπείας, με αποτέλεσμα βελτιωμένη ασφάλεια<sup>90,91</sup>. Μια πρόσφατη μοναδική αντιθρομβωτική προσέγγιση για ασθενείς με CCS με ή χωρίς προηγούμενη ΔΣΠ συνέκρινε τη χαμηλή δόση αντιπηκτικής αγωγής με ένα από του στόματος αντιπηκτικό μη ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ συν ασπιρίνη (αναστολή διπλής οδού) με την ασπιρίνη μόνη, δείχνοντας καθαρό κλινικό όφελος με τη συνδυασμένη αντιθρομβωτική στρατηγική<sup>92</sup>.

Από την οπτική γωνία τέτοιων μελετών - που διεξήχθησαν εδώ και πέντε δεκαετίες - προκύπτει ότι: α) ένας μόνο αντιθρομβωτικός παράγοντας (αντιπηκτικό ή αντιαιμοπεταλιακό) έναντι κανέναν δεν οδηγεί σε σαφείς μειώσεις στα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) και θανάτου, με αποδεκτό κίνδυνο αιμορραγίας β) η κλοπιδογρέλη δείχνει ελαφρώς ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την ασπιρίνη, αλλά η δόση ασπιρίνης των 325 mg ημερησίως που δοκιμάστηκε στο CAPRIE δεν είναι αυτή που χρησιμοποιείται σήμερα στην Ευρώπη γ) εκτός από το SAPT, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παραμένει αυξημένος, δηλαδή έως και 20% στα 3 χρόνια μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) σε έρευνες παρατήρησης, πραγματικού κόσμου δ) Το ΔΑΑΘ έναντι του SAPT μειώνει τα ισχαιμικά συμβάντα, αλλά αυτό το όφελος αντισταθμίζεται από την αύξηση των μειζόνων αιμορραγικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοκρανιακών αιμορραγιών, στο THEEMS και ένα σήμα αυξημένης θνησιμότητας από κάθε αιτία στη δοκιμή ΔΑΑΘ<sup>90,91,92</sup>. Οι τελευταίες υπογραμμίζουν τη σημασία της προσεκτικής επιλογής ασθενών κατά τη συνταγογράφηση του ΔΑΑΘ σε ασθενείς με CCS, επιπλέον της εξέτασης μικρότερης

διάρκειας ΔΑΑΘ για τη μείωση των αιμορραγικών συμβάντων ή της επιλογής εναλλακτικών αντιθρομβωτικών προσεγγίσεων όπως η διπλή αναστολή της οδού, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη ισορροπία οφέλους προς κίνδυνο (δηλαδή, καθαρό όφελος)<sup>90,92</sup>.

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) του 2019 για το CCS συνιστούν την προσθήκη ενός δεύτερου αντιθρομβωτικού παράγοντα στην ασπιρίνη για μακροχρόνια δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς που κρίνονται σε υψηλή (κατηγορία σύστασης Ια, επίπεδο ενδείξεων Α) ή μέτρια (Ιβ). Α) κίνδυνος ισχαιμικών επεισοδίων και χωρίς κριτήρια υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Ως ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου ορίζονται εκείνοι με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου, όπως σακχαρώδη διαβήτη, υποτροπιάζον έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) ή νεφρική ανεπάρκεια, ενώ ασθενείς μέτριου κινδύνου ως εκείνοι με τουλάχιστον ένα από τα πολυαγγειακά/διάχυτα ΣΝ ή σακχαρώδη διαβήτη, υποτροπιάζοντα ΕΜ, ΠΑΝ, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή καρδιακή ανεπάρκεια<sup>90,91</sup>.

Οι συστάσεις του 2019 αντιπροσωπεύουν μια σημαντική αλλαγή από τις προηγούμενες κατευθυντήριες γραμμές της ESC για τη σταθερή ΣΝ που κυκλοφόρησαν το 2013 όπου, πέρα από τη σύσταση ασπιρίνης (ή κλοπιδογρέλης στην περίπτωση δυσανεξίας στην ασπιρίνη), αναφέρθηκε ότι, υπό το φως των CHARISMA και TRA μελετών, δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία για να συστήνεται συστηματικά συνδυασμένη αντιθρομβωτική θεραπεία σε αυτό το πλαίσιο<sup>90</sup>. Μεταξύ των δύο κατευθυντήριων γραμμών, δημοσιεύθηκαν οι βασικές τυχαίοποιημένες δοκιμές ΔΑΑΘ και PEGASUS και στη συνέχεια COMPASS<sup>92</sup>. Μια εκ των υστέρων ανάλυση της δοκιμής ΔΑΑΘ έδειξε το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της παράτασης του ΔΑΑΘ πέραν του ενός έτους από την ΔΣΠ (με κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη προστιθέμενη στην ασπιρίνη) σε ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ. Στο PEGASUS, που διεξήχθη σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, το όφελος της τικαγρελόρης 60 mg δύο φορές την ημέρα έναντι του εικονικού φαρμάκου επιπλέον της θεραπείας με ασπιρίνη προήλθε κυρίως από τη μείωση του υποτροπιάζοντος ΕΜ<sup>93,94</sup>.



Σε μια μη προκαθορισμένη εκ των υστέρων ανάλυση, το μεγαλύτερο όφελος από την άποψη της πρόληψης μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (ΜΑΚΣ) με ασπιρίνη συν τικαγρελόρη παρατηρήθηκε στην υποομάδα με  $\leq 2$  χρόνια από τον κατάλληλο ΕΜ ή  $\leq 1$  έτος από προηγούμενη διφωσφορική αδενοσίνη θεραπεία με αναστολείς υποδοχέα, όπου έχει αναφερθεί σημαντική σχετική μείωση κατά 20% της θνησιμότητας από κάθε αιτία. Αυτό το όφελος επιβίωσης που δημιουργεί υπόθεση δεν αξιολογήθηκε ούτε επιβεβαιώθηκε σε επόμενες προοπτικές, τυχαιοποιημένες έρευνες. Με βάση τη δοκιμή ΔΑΑΘ και τα ευρήματα του PEGASUS, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC συνιστούν την επέκταση του ΔΑΑΘ με κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη σε ασθενείς μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου που έχουν ανεχθεί αρχική θεραπεία με ΔΑΑΘ ενός έτους<sup>93,94</sup>. Ωστόσο, στη δοκιμή ΔΑΑΘ, μια σημαντική αλληλεπίδραση ανάλογα με τον τύπο της θειενοπυριδίνης (δηλαδή, χαμηλότερη προστασία από καρδιαγγειακά συμβάματα με κλοπιδογρέλη σε σύγκριση με την πρασουγρέλη), τον τύπο stent (δηλαδή χαμηλότερη προστασία με stent έκλυσης φαρμάκων τελευταίας γενιάς) και την κατάσταση διαβήτη (δηλ. χαμηλότερη προστασία σε διαβητικούς ασθενείς) υπήρχε για το πρωτεύον ισχαιμικό τελικό σημείο, καθώς και υψηλότερη συνολική θνησιμότητα σε ασθενείς που έλαβαν παράταση ΔΑΑΘ ( $p = 0,050$ )<sup>90,93,94</sup>.

Μετά από ένα οξύ καρδιαγγειακό επεισόδιο, ορισμένες υποομάδες ασθενών διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής. Οι διαθέσιμες δοκιμές δευτερογενούς στεφανιαίας πρόληψης υποδεικνύουν ότι η έκταση των αθηροσκληρωτικών βλαβών (πολυαγγειακή ΣΝ ή ΣΝ συν ταυτόχρονη ΠΑΝ) με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου (όπως ο σακχαρώδης διαβήτης που απαιτεί φάρμακα, υποτροπιάζον έμφραγμα μυοκαρδίου ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με eGFR 15–59 mL/EMn /1,73 m<sup>2</sup>) σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής<sup>93,94</sup>. «Πιο επιθετικές» αντιθρομβωτικές στρατηγικές με παρατεταμένη ΔΑΑΘ ή η αναστολή διπλής οδού έχουν αποδώσει ενισχυμένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλότερο αρχικό κίνδυνο θρομβωτικού κινδύνου. Επομένως, ο εντοπισμός πληθυσμών όπου συγκεκριμένες αντιθρομβωτικές προσεγγίσεις σχετίζονται με αυξημένη απόλυτη μείωση των ισχαιμικών επιπλοκών, με περιορισμένο ή αποδεκτό κίνδυνο αιμορραγίας, είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη του μέγιστου καθαρού οφέλους με την εφαρμογή κατάλληλων στρατηγικών<sup>90,93,94</sup>.

## 5.1 Αντιπηκτικά φάρμακα στην κολπική μαρμαρυγή

Το βέλτιστο θεραπευτικό σχήμα αντιθρομβωτικής θεραπείας για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (ΔΣΠ) με εμφύτευση stent αποτελεί πρόκληση στην κλινική πρακτική. ΟΑC) και διπλή αντιαμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και αναστολέα P2Y12, επίσης γνωστή ως τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία, για τη βέλτιστη μείωση του κινδύνου καρδιοεμβολικών και στεφανιαίων θρομβωτικών επιπλοκών<sup>95</sup>. Ωστόσο, η τριπλή θεραπεία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας, υπογραμμίζοντας την ανάγκη αντιθρομβωτικών στρατηγικών που σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας, διατηρώντας παράλληλα την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε ΔΣΠ9. Το 2016, αναφέρθηκε μια ενημερωμένη γνώμη επιλεγμένων ειδικών από τις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με ΚΜ που υποβάλλονται σε ΔΣΠ<sup>95,96</sup>.

Αυτή η προοπτική της Βόρειας Αμερικής παρέχει μια ρεαλιστική προσέγγιση στη θεραπεία αυτών των ασθενών υψηλού κινδύνου και δεν αποτελεί κατευθυντήρια γραμμή επειδή δεν υποστηρίζεται από μια καρδιαγγειακή κοινωνία<sup>96</sup>. Έκτοτε, έχουν δημοσιευθεί αποτελέσματα βασικών κλινικών δοκιμών που αξιολογούν τον τύπο του παράγοντα ΟΑC και τη διάρκεια της αντιαμοπεταλιακής θεραπείας, προκαλώντας την ανάγκη να τελειοποιηθούν ορισμένες από αυτές τις συστάσεις. Προσφέρεται για να παρέχει μια ενημέρωση επικεντρωμένη στη διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε θεραπεία με ΟΑC και υποβάλλονται σε ΔΣΠ<sup>95</sup>.

Με βάση τις πρόσφατες προόδους στον τομέα που περιγράφηκε παραπάνω, παρέχουμε εδώ μια ενημέρωση σχετικά με τις συστάσεις που επικεντρώνονται σε θέματα αντιθρομβωτικής θεραπείας για ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε θεραπεία με ΟΑC και υποβάλλονται σε ΔΣΠ. Οι ορισμοί του κινδύνου (ισχαιμίας και αιμορραγίας) και οι συστάσεις σχετικά με άλλες πτυχές της διαχείρισης αυτών των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της προεγχειρητικής εξέτασης (δηλαδή, κριτήρια καταλληλότητας για ΔΣΠ και διαστρωμάτωση κινδύνου), διεγχειρητική ζητήματα (δηλαδή, η αγγειακή πρόσβαση και η ενδοδιεγχειρητική αντιπηκτική αγωγή) και οι μετεγχειρητικές εκτιμήσεις (δηλαδή, συμπληρωματικές θεραπείες και άλλες στρατηγικές μείωσης της αιμορραγίας), παραμένουν αμετάβλητες<sup>96,97</sup>.

Δεδομένου του προφίλ ασφάλειας των stent με έκλυση φαρμάκων νέας γενιάς, οι συστάσεις που παρέχονται για τα αντιθρομβωτικά σχήματα σε αυτό το έγγραφο ισχύουν ανεξάρτητα από τον τύπο του stent.<sup>25,26</sup> Στην πραγματικότητα, τα αποτελέσματα των δοκιμών PIO NEER AF-ΔΣΠ και RE-DUAL ΔΣΠ έδειξαν σταθερά ευρήματα που υποστηρίζουν το όφελος μιας προσέγγισης διπλής θεραπείας ανεξαρτήτως τύπου stent<sup>93</sup>.

Όσον αφορά την από του στόματος αντιθρομβωτική θεραπεία η προτίμηση του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε αυτή τη διαδικασία λήψης αποφάσεων για την επιλογή αντιθρομβωτικών παραγόντων. Πράγματι, το κόστος μπορεί να έχει αντίκτυπο στην επιλογή της θεραπείας. Σύμφωνα με έγγραφό του 2016 και λόγω των εξαιρετικά περιορισμένων δεδομένων για ασθενείς που μπορεί να έχουν άλλες ενδείξεις για OAC (π.χ. προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, πνευμονική εμβολή, αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας με διακαθετήρα, οξέα στεφανιαία σύνδρομα με ιατρική αντιμετώπιση), μόνο αντιθρομβωτική θεραπεία για αντιμετωπίζονται ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό εξέλιξη ΔΣΠ. Με βάση τις πιο πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα μεταξύ των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε στεφανιαία stent, αυτή η συναίνεση των ειδικών συνιστά να προτιμάται γενικά από του στόματος αντιθρομβωτική θεραπεία (αντί για ένα VKA) στους περισσότερους ασθενείς και ελλείψει αντενδείξεων<sup>95,96</sup>.

Παρόλο που οι κλινικές δοκιμές δεν έχουν υποστηρίξει τις διαφορές στα ισχαιμικά και καρδιοεμβολικά επεισόδια, η μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών με ένα νέο αντιπηκτικό από το στόμα (συμπεριλαμβανομένης της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας) ήταν συνεπής χωρίς προφανή συμβιβασμό στην αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, για τους ασθενείς σε VKA πριν από την ΔΣΠ, αυτή η συναίνεση των ειδικών κρίνει επίσης λογικό να συνεχιστεί με τον παράγοντα VKA μετά την τοποθέτηση stent, υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής συμμορφώνεται με μια καλά ελεγχόμενη διεθνή κανονικοποιημένη αναλογία και δεν έχει αντιμετωπίσει σχετικές επιπλοκές<sup>95</sup>.

Το VKA παραμένει η μόνη ενδεικνυόμενη θεραπεία για ασθενείς με ΚΜ με μέτρια έως σοβαρή στένωση μιτροειδούς ή που έχουν μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα και γενικά προτιμάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία επί του παρόντος. Μεταξύ των ασθενών με AF για τους οποίους συνιστάται OAC, η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι ισόβια εκτός εάν αντενδείκνυται διαφορετικά<sup>95</sup>.

## Συμπεράσματα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά εξαιτίας προϋπάρχουσας κολπικής μαρμαρυγής (παροξυσμικής ή μόνιμης) εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν θα πρέπει ταυτόχρονα να λάβουν αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες σε περιπτώσεις οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και αγγειοπλαστικής. Ο θρομβωτικός κίνδυνος σε περιπτώσεις ισχαιμίας του μυοκαρδίου (έμφραγμα ή στηθάγχη) και τοποθέτηση stent έπειτα από αγγειοπλαστική, είναι υψηλός με αποτέλεσμα ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών να είναι αναγκαία. Σχετικά με τη συνδυασμένη χορήγηση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων ισχύουν οι ακόλουθες γενικές αρχές.

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν θεραπεία με αντιπηκτικά, προτιμάται ο συνδυασμός ενός νεότερου αντιπηκτικού έναντι των κουμαρινικών αντιπηκτικών σε περίπτωση που θα πρέπει να προστεθεί κάποιο αντιαιμοπεταλιακό λόγω οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή πρόσφατης αγγειοπλαστικής.

Όταν προτιμηθεί ή είναι απαραίτητο να συνδυαστεί ένα κουμαρινικό αντιπηκτικό με ένα αντιαιμοπεταλιακό, τότε πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος του INR (2.0 - 2.5) ώστε ο χρόνος κατά τον οποίο η δραστηριότητα του κουμαρινικού αντιπηκτικού να είναι μέσα σε θεραπευτικά όρια, να είναι υψηλός και μεγαλύτερος του 70% (TTR: time in therapeutic range >70%).

Οι ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο (HAS-BLED  $\geq$  3) θα πρέπει να λάβουν μειωμένες δόσεις των αντιπηκτικών rivaroxaban (15 mg o.d) και dabigatran (110 mg b.i.d) καθόλη την διάρκεια της συνδυασμένης χορήγησης αντιπηκτικού με τον αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα έχοντας ως στόχο τη μείωση του αιμορραγικού κινδύνου.

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική θα πρέπει να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και αναστολέα P2Y12 κατά προτίμηση κλοπιδογρέλη) και αντιπηκτική αγωγή για βραχύ χρονικό διάστημα ( $\leq$  1 εβδομάδα) εάν ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent θεωρείται μικρός. Στη συνέχεια διακόπτεται η ασπιρίνη και συνεχίζεται η διπλή αγωγή με αντιπηκτικό και αναστολέα P2Y12 (κατά προτίμηση κλοπιδογρέλη) έως ότου συμπληρωθεί το χρονικό διάστημα των 12 μηνών από την αγγειοπλαστική. Το

θεραπευτικό αυτό σχήμα θεωρείται ότι μειώνει αισθητά τον κίνδυνο αιμορραγίας σε αυτή την ομάδα των ασθενών ανεξάρτητα από το είδος του stent που χρησιμοποιήθηκε.

Εάν ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent που τοποθετήθηκε κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής σε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, θεωρείται υψηλός τότε η τριπλή θεραπεία με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό, θα πρέπει να συνεχίζεται για τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση ( $\leq 1$  μήνα). Στη συνέχεια στις περισσότερες περιπτώσεις θα πρέπει να διακόπτεται η ασπιρίνη και να συνεχίζεται η αγωγή με αντιπηκτικό και κλοπιδογρέλη έως ότου συμπληρωθούν οι δώδεκα μήνες από την επέμβαση.

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και χρόνια στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική θα πρέπει να λαμβάνουν τριπλή αγωγή (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό) για χρονικό διάστημα λιγότερο της μίας εβδομάδας ( $\leq 1$  εβδομάδα) εφόσον ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent θεωρείται περιορισμένος έχοντας ως στόχο τη μείωση του αιμορραγικού κινδύνου.

Εάν αντίθετα σε αυτήν την ομάδα των ασθενών (κολπική μαρμαρυγή, χρόνια στεφανιαία νόσο, αγγειοπλαστική) θεωρείται ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent ότι είναι υψηλός, τότε η τριπλή αγωγή με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό θα πρέπει να συνεχίζεται για χρονικό διάστημα μικρότερο του ενός μηνός ( $\leq 1$  μήνα).

Στη συνέχεια οι ασθενείς αυτοί (κολπική μαρμαρυγή, χρόνια στεφανιαία νόσο, αγγειοπλαστική) λαμβάνουν διπλή αγωγή με κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό για τους επόμενους έξι μήνες και μονή αγωγή με αντιπηκτικό στη συνέχεια.

## Βιβλιογραφία

1. Wei L, Su E, Liu W. et al. Antithrombotic therapy in coronary artery disease patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20: 323. [doi: 10.1186/s12872-020-01609-8](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01609-8)
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–962
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213–60.
4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, et al. 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;39(16):1330–93.
5. Kornej J, Börschel, CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. *Circulation Research*, 2020;127(1):4–20. [doi:10.1161/circresaha.120.316340](https://doi.org/10.1161/circresaha.120.316340)
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; 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](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394). Erratum in: *Eur Heart J.* 2019 Oct 1;40(37):3096.
7. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand J-P, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in

- patients with and without anticoagulation. *BMJ Open*. (2017) 7:e017157. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017157
8. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020 Jan;106(1):10-17. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314898.
  9. Wan D, Andrade J, Laksman Z. Thromboembolic risk stratification in atrial fibrillation-beyond clinical risk scores. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Jun 30;22(2):353-363. doi: 10.31083/j.rcm2202042.
  10. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, Gasparini M, Lewalter T, Camm JA, Singer DE. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J*. 2014; 35:508–516
  11. Zimetbaum P, Waks JW, Ellis ER, Glotzer TV, Passman RS. Role of Atrial Fibrillation Burden in Assessing Thromboembolic Risk. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2014;7(6):1223–1229. doi:10.1161/circep.114.001356
  12. Edmiston MK, Lewis WR. Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation: Helpful or Harmful?. *Journal of the American Heart Association*, 2018;7(18). doi:10.1161/JAHA.118.010582
  13. Ding WY, Harrison S, Gupta D, Lip GYH, Lane DA. Stroke and Bleeding Risk Assessments in Patients With Atrial Fibrillation: Concepts and Controversies. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Feb 21;7:54. doi: 10.3389/fmed.2020.00054
  14. Lane DA, Lip GYH. Stroke and bleeding risk stratification in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Eur Heart J Suppl*. 2020 Dec 22;22(Suppl O):O14-O27. doi: 10.1093/eurheartj/suaa178.
  15. Edmiston MK, Lewis WR. Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation: Helpful or Harmful? *J Am Heart Assoc*. 2018 Sep 18;7(18):e010582. doi: 10.1161/JAHA.118.010582.
  16. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014 Sep;40(3):277-84. doi: 10.1007/s10840-014-9930-y.

17. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015 Sep;38(9):555-61. doi: 10.1002/clc.22435.
18. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe NM, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al-Khatib SM, Sanders GD. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *ThrombHaemost*. 2018 Dec;118(12):2171-2187. doi: 10.1055/s-0038-1675400.
19. January C, Wann L, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul, 74 (1) 104–132. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011
20. Hutto D, Siontis GCM, Noseworthy PA, Siontis KC. On-treatment follow-up in real-world studies of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: Association with treatment effects. *IJC Heart & Vasculature*, 2022 April, doi:10.1016/j.ijcha.2022.101024
21. Harrington DH, Stueben F, Lenahan C. ST-Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 2019 Mar;31(1):49-64. doi: 10.1016/j.cnc.2018.10.002
22. Lasica, R.; Djukanovic, L.; Popovic, D.; Savic, L.; Mrdovic, I.; Radovanovic, N.; Radovanovic, M.R.; Polovina, M.; Stojanovic, R.; Matic, D.; et al. Use of Anticoagulant Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction and Atrial Fibrillation. *Medicina* 2022; 58: 338. <https://doi.org/10.3390/medicina58030338>
23. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients With Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Coronary Syndromes or Percutaneous Coronary Interventions. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2014; 7(1): 113–124. doi:10.1161/circinterventions.113
24. Collet JP, Thiele H. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation and coexistent atrial



- fibrillation. *European Heart Journal*, 2020;00:1-2.  
doi:10.1093/eurheartj/ehaa909
25. Cao D, Mehran R, Dangas G, Baber U, Sartori S, Chandiramani R, Stefanini GG, Angiolillo DJ, Capodanno D, Urban P, Morice M-C, Krucoff M, Goel R, Roumeliotis A, Sweeny J, Sharma SK, Kini A. Validation of the academic research consortium high bleeding risk definition in contemporary PCI patients. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2711–2722
  26. Ueki Y, Ba'r S, Losdat S, Otsuka T, Zanchin C, Zanchin T, Gragnano F, Gargiulo G, Siontis GCM, Praz F, Lanz J, Hunziker L, Stortecky S, Pilgrim T, Heg D, Valgimigli M, Windecker S, Ra'ber L. Validation of the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) criteria in patients undergoing percutaneous coronary intervention and comparison with contemporary bleeding risk scores. *EuroIntervention* 2020;16:371–379
  27. Barbato E, Mehilli J, Sibbing D, Siontis GCM, Collet J-P, Thiele H; ESC Scientific Document Group. Questions and answers on antithrombotic therapy and revascularization strategies in non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): a companion document of the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020;doi: 10.1093/eurheartj/ehaa601.
  28. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstro'm-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
  29. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022;327(7):662–675. doi:10.1001/jama.2022.0358
  30. Mills, MT. Should patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease receive an oral anticoagulant, an antiplatelet or both?. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 2020;111376. doi:10.1136/bmjebm-2020-111376

31. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, et al. Open-Label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease beyond 1 year after coronary stent implantation. *Circulation* 2019;139:604–16
32. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103–13
33. Huang YC, Huang YC, Cheng YC, Chen M. Choice of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation undergoing carotid angioplasty and stenting: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2022 Jan 26;12(1):1417. doi: 10.1038/s41598-022-05546-8.
34. Lip GYH, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: A systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest.* 2012;142:1489–1498. doi: 10.1378/chest.11-2888.
35. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
37. Lehtola H, Airaksinen KEJ, Hartikainen P, Hartikainen JEK, Palomäki A, Nuotio I, Ylitalo A, Kiviniemi T, Mustonen P. Stroke recurrence in patients with atrial fibrillation: concomitant carotid artery stenosis doubles the risk. *Eur J Neurol.* 2017 May;24(5):719-725. doi: 10.1111/ene.13280
38. Goessens BMB, Visseren FLJ, Kappelle LJ, Algra A, Graaf Yolanda. Asymptomatic Carotid Artery Stenosis and the Risk of New Vascular Events in Patients With Manifest Arterial Disease. 2007.

39. Yang PS, Pak HN, Park DH, Yoo J, Kim TH, Uhm JS, Kim YD, Nam HS, Joung B, Lee MH, Heo JH. Non-cardioembolic risk factors in atrial fibrillation-associated ischemic stroke. *PLoS One*. 2018 Jul 20;13(7):e0201062. doi: 10.1371/journal.pone.0201062.
40. Mazzaccaro D, Modafferi A, Malacrida G, Nano G. Assessment of long-term survival and stroke after carotid endarterectomy and carotid stenting in patients older than 80 years. *J Vasc Surg*. 2019 Aug;70(2):522-529. doi: 10.1016/j.jvs.2018.10.121.
41. Vandiver JW, Diane Beavers K. Combining oral anticoagulation and antiplatelet therapies: appropriate patient selection. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Apr;45(3):423-431. doi: 10.1007/s11239-018-1635-0.
42. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Saraffo N, Gibson CM, Alexander JH. Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiol*. 2019 Aug 1;4(8):747-755. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1880.
43. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 13
44. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
45. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Störk

- S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):219-229. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
46. Winijkul A, Kaewkumdee P, Yindeengam A, Krittayaphong R. Characteristics and antithrombotic treatment patterns of patients with concomitant coronary artery disease and atrial fibrillation from Thailand's COOL-AF registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):117. Published 2021 Mar 2. doi:10.1186/s12872-021-01928-4
47. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
48. Nii K, Takemura Y, Inoue R, Morinaga Y, Mitsutake T, Higashi T. Safety of direct oral anticoagulant - and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation treated by carotid artery stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Jul;29(7):104899. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104899.
49. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K; 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.
50. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
  51. Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA. Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 Jan;53(1):53-67. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.10.011.
  52. Chan YH, See LC, Tu HT, Yeh YH, Chang SH, Wu LS, Lee HF, Wang CL, Kuo CF, Kuo CT. Efficacy and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018 Apr 5;7(8):e008150. doi: 10.1161/JAHA.117.008150
  53. Chao TF, Chiang CE, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Evolving Changes of the Use of Oral Anticoagulants and Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation in Taiwan. *Circulation*. 2018 Oct 2;138(14):1485-1487. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036046.
  54. Cha MJ, Choi EK, Han KD, Lee SR, Lim WH, Oh S, Lip GYH. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3040-3048. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018773.
  55. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, Lane DA, Ruff CT, Turakhia M, Werring D, Patel S, Moores L. Antithrombotic

- Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Nov;154(5):1121-1201. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.040.
56. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane DA, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof P; Document reviewers:, Collet JP, Rubboli A, Poli D, Camm J. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 2011 May;13(5):723-46. doi: 10.1093/europace/eur126
  57. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, Poloczek M, Stasek J, Haman L, Branny M, Chovancik J, Cervinka P, Holy J, Kovarnik T, Zemanek D, Havranek S, Vancura V, Opatrny J, Peichl P, Tousek P, Lekesova V, Jarkovsky J, Novackova M, Benesova K, Widimsky P, Reddy VY; PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 30;75(25):3122-3135. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.067.
  58. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT, See LC, Kuo CF. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017 Oct 3;318(13):1250-1259. doi: 10.1001/jama.2017.13883.
  59. Degrauwe S, Pilgrim T, Aminian A, et al. Dual antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Open Heart* 2017;4:e000651. doi: 10.1136/openhrt-2017-000651
  60. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267–315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
  61. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;2016:1082–115.

62. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–8. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.025
63. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert M, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017 Nov 1;38(41):3070-3078. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175.
64. Tantry US, Navarese EP, Myat A, Chaudhary R, Gurbel PA. Combination oral antithrombotic therapy for the treatment of myocardial infarction: recent developments. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 May;19(7):653-665. doi: 10.1080/14656566.2018.1457649.
65. Andrade JG, Deyell MW, Wong GC, Macle L. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Coronary Disease Demystified. *Can J Cardiol*. 2018 Nov;34(11):1426-1436. doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.028
66. Christopher N Floyd, Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease: Comparison Between ACC/AHA 2016 and ESC 2017 Guidelines, *ECR Volume 15* 2020. doi:10.15420/ecr.2019.09
67. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2013;28:109–16. doi:10.1111/jocs.12074
68. Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2013;112:1576–9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.017
69. Shmyr D, Van der Merwe V, Yakiwchuk E, Barry A, Kosar L. Triple antithrombotic therapy for atrial fibrillation and coronary stents. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):375-381.
70. Kozieł M, Potpara TS, Lip GYH. Triple therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention/stenting. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(3):357-365. Published 2020 Mar 9. doi:10.1002/rth2.12319

71. Sibbing D, Angiolillo DJ, Huber K. Antithrombotic therapy for acute coronary syndrome: Past, present and future. *ThrombHaemost.* 2017 Jun 28;117(7):1240-1248. doi: 10.1160/TH16-12-0963.
72. van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sørensen HT, Cannegieter SC. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation.* 2019 Feb 5;139(6):775-786. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248.
73. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJ, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace.* 2014 Mar;16(3):308-19. doi: 10.1093/europace/eut373. Epub 2013 Dec 17. Erratum in: *Europace.* 2014 Jun;16(6):941.
74. Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Fox KA, Nessel CC, Mahaffey KW, Piccini JP, Singer DE, Patel MR; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Findings from the ROCKET AF trial. *Am Heart J.* 2016 Sep;179:77-86. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.019.
75. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke.* 2013 Nov;44(11):3103-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002329.
76. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, van Eickels M, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson E, Fox K. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J.* 2015 Apr;169(4):472-8.e5. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.006.
77. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, Ozaki Y, Morice MC, Chevalier B, Onuma Y, Windecker S, Tonino PAL, Roffi M, Lesiak M, Mahfoud F, Bartunek J, Hildick-Smith D, Colombo A, Stanković



- G, Iñiguez A, Schultz C, Kornowski R, Ong PJJ, Alasnag M, Rodriguez AE, Moschovitis A, Laanmets P, Donahue M, Leonardi S, Smits PC; MASTER DAPT Investigators. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med.* 2021 Oct 28;385(18):1643-1655. doi: 10.1056/NEJMoa2108749.
78. Natsuaki M, Kimura T. Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention - Past, Current and Future Perspectives. *Circ J.* 2022 Apr 25;86(5):741-747. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0751.
79. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haesler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; 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.
80. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart.* 2020 Jan;106(1):10-17. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314898. Epub 2019 Sep 18.
81. Baman JR, Passman RS. Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2021 Jun 1;325(21):2218. doi: 10.1001/jama.2020.23700.
82. Beyer-Westendorf J. Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Practical Considerations and Remaining Issues. *Hamostaseologie.* 2021 Feb;41(1):35-41. doi: 10.1055/a-1329-2430.
83. Scheller B, Ohlow MA, Ewen S, Kische S, Rudolph TK, Clever YP, Wagner A, Richter S, El-Garhy M, Böhm M, Degenhardt R, Mahfoud F, Lauer B. Bare metal or drug-eluting stent versus drug-coated balloon in non-ST-elevation myocardial infarction: the randomised PEPCAD NSTEMI trial. *EuroIntervention.* 2020 Apr 17;15(17):1527-1533. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00723
84. Kereiakes DJ. The Myths of the Bare-Metal Stent. *JAMA Cardiol.* 2018 Nov 1;3(11):1039-1040. doi: 10.1001/jamacardio.2018.3573.
85. Jia B, Zhang X, Ma N, Mo D, Gao F, Sun X, Song L, Liu L, Deng Y, Xu X, Zhang Y, Liu Z, Guan S, Zhang F, Li B, Zheng H, Liu X, Liu Y, Chen K, Shuai J, Wan J, Wang J, Shi X, Li T, Chang B, Liebeskind DS, Yu W, Miao

- Z; NOVA Trial Investigators. Comparison of Drug-Eluting Stent With Bare-Metal Stent in Patients With Symptomatic High-grade Intracranial Atherosclerotic Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 Feb 1;79(2):176-184. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4804.
86. Polimeni A, Sorrentino S, Spaccarotella C, Mongiardo A, Sabatino J, De Rosa S, Gori T, Indolfi C. Stent Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention: From Bare-Metal to the Last Generation of Drug-Eluting Stents. *Cardiol Clin.* 2020 Nov;38(4):639-647. doi: 10.1016/j.ccl.2020.07.008.
87. Ding Y, Zhou M, Wang Y, Cai L, Shi Z. Comparison of Drug-Eluting Stent with Bare-Metal Stent Implantation in Femoropopliteal Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg.* 2018 Jul;50:96-105. doi: 10.1016/j.avsg.2017.12.003.
88. Piccolo R, Bona KH, Efthimiou O, Varenne O, Urban P, Kaiser C, Räber L, de Belder A, Remkes W, Van't Hof AWJ, Stankovic G, Lemos PA, Wilsgaard T, Reifart J, Rodriguez AE, Ribeiro EE, Serruys PWJC, Abizaid A, Sabaté M, Byrne RA, de la Torre Hernandez JM, Wijns W, Esposito G, Juni P, Windecker S, Valgimigli M; Coronary Stent Trialists' (CST) Collaboration. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Left Anterior Descending or Left Main Coronary Artery Revascularization. *J Am Heart Assoc.* 2021 Oct 19;10(20):e018828. doi: 10.1161/JAHA.120.018828.
89. Piccolo R, Bona KH, Efthimiou O, Varenne O, Baldo A, Urban P, Kaiser C, Remkes W, Räber L, de Belder A, van 't Hof AWJ, Stankovic G, Lemos PA, Wilsgaard T, Reifart J, Rodriguez AE, Ribeiro EE, Serruys PWJC, Abizaid A, Sabaté M, Byrne RA, de la Torre Hernandez JM, Wijns W, Juni P, Windecker S, Valgimigli M; Coronary Stent Trialists' Collaboration. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2019 Jun 22;393(10190):2503-2510. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30474-X.
90. Patti G, Fattirolli F, De Luca L, Renda G, Marcucci R, Parodi G, Perna GP, Andreotti F, Ghiglieno C, Fedele F, Marchionni N. Updated antithrombotic strategies to reduce the burden of cardiovascular recurrences in patients with chronic coronary syndrome. *Biomed Pharmacother.* 2021 Aug;140:111783. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111783.

91. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstråle W, Leonsson-Zachrisson M, Liu Y, Opolski G, Zateyshchikov D, Ge J, Nicolau JC, Corbalán R, Cornel JH, Widimský P, Leiter LA; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1309-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1908077.
92. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
93. Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, Storey RF, Bhatt DL, Steg PG, Im K, Murphy SA, Angiolillo DJ, Kiss RG, Parkhomenko AN, Lopez-Sendon J, Isaza D, Goudev A, Kontny F, Held P, Jensen EC, Braunwald E, Sabatine MS, Oude Ophuis AJ. Ticagrelor for Secondary Prevention of Atherothrombotic Events in Patients With Multivessel Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 6;71(5):489-496. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.050
94. Magnani G, Storey RF, Steg G, Bhatt DL, Cohen M, Kuder J, Im K, Aylward P, Ardissino D, Isaza D, Parkhomenko A, Goudev AR, Dellborg M, Kontny F, Corbalan R, Medina F, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Bonaca MP. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J*. 2016 Jan 21;37(4):400-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv482.
95. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Cannon CP, Eikelboom JW, Gibson CM, Goodman SG, Granger CB, Holmes DR, Lopes RD, Mehran R, Moliterno DJ, Price MJ, Saw J, Tanguay JF, Faxon DP. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous

Coronary Intervention: A North American Perspective: 2021 Update. *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):583-596. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438.

96. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, Eikelboom JW, Price MJ, Moliterno DJ, Cannon CP, Tanguay JF, Granger CB, Mauri L, Holmes DR, Gibson CM, Faxon DP. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective—2016 update. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e004395.
97. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213–260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419