



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

**" ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ  
ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΑΤΑΛΥΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ  
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ"**

υπό

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Δ. ΣΑΠΛΑΟΥΡΑ**

Ειδικευμένου Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2022

## **Επιβλέπων:**

Αικατερίνη Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

## **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Αικατερίνη Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (Επιβλέπουσα)
2. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
3. Καλλιρόη Καλαντζή, Καρδιολόγος, Ιωάννινα.

## **Αναπληρωματικό μέλος:**

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Safety and efficacy of anticoagulants in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation**

## ***ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ***

Ευχαριστώ την επιβλέπουσα μου κ. Νάκα Αικατερίνη, για την ευγενική βοήθεια και καθοδήγησή της στη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Θερμά ευχαριστώ τον Συντονιστή Διευθυντή του Καρδιολογικού Τομέα του Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου κ. Εφραιμίδα Μιχαήλ, τον Αναπληρωτή Διευθυντή Ηλεκτροφυσιολογίας του Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου κ. Λέτσα Κωνσταντίνο και τον επιμελητή Ηλεκτροφυσιολογίας του Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου κ. Βλάχο Κωνσταντίνο για την αμέριστη συμπαράστασή τους και την ευγενική και καθολική διαθεσιμότητα που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της εργασίας.

Τέλος, θερμές ευχαριστίες οφείλω προς όλους τους εμπλεκομένους στην μελέτη αυτή, τόσο για το χρόνο που μου αφιέρωσαν, όσο και για την προθυμία που επέδειξαν.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή κατά την διάρκεια της κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής με καθετήρα ραδιοσυχνότητας ή κρυοπηξίας. Ο στόχος της μονοκεντρικής, αναδρομικής μελέτης μας ήταν να αξιολογήσουμε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της συνεχούς θεραπείας με τη χρήση άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) ως εναλλακτική λύση στην συνεχή χορήγηση ασενοκουμαρόλης για την περιεγχειρητική αντιπηκτική αγωγή.

**Υπόθεση:** Η συνεχής θεραπεία με DOACs έχει παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την ασενοκουμαρόλη.

**Μέθοδοι:** Αξιολογήσαμε 1999 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής με καθετήρα ραδιοσυχνότητας ή κρυοπηξίας μεταξύ Ιουνίου 2013 και Δεκεμβρίου 2021. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξίσου ασενοκουμαρόλη (ομάδα 1, 194 ασθενείς) ή DOACs (ομάδα 1805 ασθενείς) για  $\geq 2$  μήνες πριν από τη επέμβαση. Συγκρίναμε θρομβοεμβολικές και αιμορραγικές επιπλοκές μεταξύ των 2 ομάδων.

**Αποτελέσματα:** Η ανάλυσή μας δεν έδειξε σημαντική διαφορά στις μείζονες και ελάσσονες επιπλοκές μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών με εξαίρεση ως προς την εμφάνιση αιματώματος στην μηροβουβωνική χώρα με σαφή υπεροχή των DOACs (2,06% vs 0,5%,  $p < 0,05$ ). Συγκεκριμένα, από την ομάδα ασθενών που έλαβαν ασενοκουμαρόλη, 4 από τους 194 ασθενείς (2.06%) εμφάνισαν κάποια μείζονα επιπλοκή (3 ασθενείς [1.55%] εμφάνισαν παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο που υποχώρησε έως και 8 ώρες αργότερα και 1 ασθενής [0.52%] παρουσίασε καρδιακό επιπωματισμό) και 7 ασθενείς (3.61%) εμφάνισαν ελάσσονες επιπλοκές (4 ασθενείς [2.06%] αιμάτωμα στη μηροβουβωνική χώρα και 3 ασθενείς [1.55%] μικρή περικαρδιακή συλλογή). Στην δεύτερη ομάδα, στην οποία η ασθενείς λάμβαναν DOACs οι 14 από τους 1805 ασθενείς [0.78%] παρουσίασαν μείζονα επιπλοκή (11 ασθενείς [0.61%] παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και 3 ασθενείς [0.17%] εμφάνισαν καρδιακό επιπωματισμό). Στην ίδια ομάδα, 31 ασθενείς (1,72%) εμφάνισαν ελάσσονα επιπλοκή (3 ασθενείς [0,17%] παρουσίασαν ψευδοανεύρυσμα ή μηριαίο αρτηριοφλεβικό συρίγγιο μεταξύ της μηριαίας αρτηρίας και φλέβας, 19 [1.05%]

ασθενείς παρουσίασαν μικρή περικαρδιακή συλλογή <1 cm, και 9 [0.5%] ασθενείς αιμάτωμα μηροβουβωνικής χώρας).

**Συμπεράσματα:** Τα DOACs και η ασενοκουμαρόλη έχουν παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα όσον αφορά την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών χωρίς σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές, με εξαίρεση την εμφάνιση αιματώματος στην μηροβουβωνική χώρα με σαφή υπεροχή των DOACs (2,06% vs 0,5%,  $p < 0,05$ )

**Λέξεις-κλειδιά:** Ασενοκουμαρόλη, DOACs, Κολπική μαρμαρυγή, Περιεπεμβατικά Αντιπηκτικά, Κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής.

## Abstract

**Background:** Thromboembolic complications can be life-threatening during atrial fibrillation (AF) catheter ablation. The aim of our single center, retrospective study was to evaluate the safety and efficacy of continuous treatment using direct oral anticoagulants (DOACs) as an alternative to uninterrupted acenocoumarol for periprocedural anticoagulation.

**Hypothesis:** Continuous treatment with DOACs has similar safety and efficacy compared to acenocoumarol.

**Methods:** We studied 1999 patients undergoing AF catheter ablation between June 2013 and December 2021 in our center. All patients were assigned to take acenocoumarol (group 1, 194 patients) or DOACs (group 2, 1805 patients) for  $\geq 2$  months before the procedure. We compared thromboembolic and bleeding complications between the 2 groups.

**Results:** Our analysis showed no significant difference in major and minor complications between the 2 patient groups with the exception of the occurrence of groin hematoma with a clear superiority of DOACs (2.06%-0.5%,  $p < 0.05$ ). Specifically, 4 of 194 patients (2.06%) using uninterrupted acenocoumarol had a major complication (3 patients [1.55%] had transient ischemic attack resolved 8 hours later and 1 [0.52%] had pericardial tamponade, and 7 patients (3.61%) had minor complications (4 [2.06%] groin hematoma and 3 [1.55%] mild pericardial effusion). In group 2, 14 of 1805 patients (0.78%) had a major complication (11 patients had transient ischemic attack (0.61%) and 3 patients (0.17%) had pericardial tamponade). In the same group, 31 patients (1.72%) had a minor complication (3 patients [0.17%] presented with pseudoaneurysm or femoral arteriovenous fistula between the femoral artery and femoral vein, 19 [1.05%] with pericardial effusion  $< 1$  cm, and 9 [0.5%] groin hematoma).

**Conclusions:** DOACs and acenocoumarol have similar safety and effectiveness regarding thromboembolic complications prevention without increasing bleeding complications with the exception of the occurrence of groin hematoma with a clear superiority of DOACs.

**Keywords:** Acenocoumarol; Atrial Fibrillation; DOACs; Periprocedural Anticoagulants; Atrial Fibrillation Ablation.

## Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη 4

### **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....8**

#### **Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή..... 9**

1.1 Περιγραφή νόσου-Θέματος..... 9

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα ..... 10

### **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....12**

#### **Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία..... 13**

2.1 Στόχος μελέτης..... 13

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ..... 13

2.3 Περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης και εξαγωγής δεδομένων ..... 13

2.4 Ορισμοί..... 15

2.5 Στατιστική ανάλυση..... 16

#### **Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα..... 16**

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών..... 16

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων ..... 18

#### **Κεφάλαιο 4: Συζήτηση ..... 23**

#### **Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα..... 25**

#### **Κεφάλαιο 6: Περιορισμοί ..... 26**

#### **ΣΥΝΟΨΗ .....27**

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... 28**

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Η κατάλυση με καθετήρα υψίσυχων ραδιοσυχνοτήτων ή κρυοπηξία χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής (atrial fibrillation - AF) σε ασθενείς που υποτροπίασαν στη θεραπεία με αντιαρρυθμικά φάρμακα ή ως θεραπεία πρώτης εκλογής.<sup>1</sup> Η περιεπεμβατική διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής είναι ένας κοινός κλινικός γρίφος που ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διάφορων νοσοκομειακών ιδρυμάτων. Στα πλαίσια της κατάλυσης της AF, η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (oral anticoagulants-OACs) είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για τη μείωση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επιπλοκών.<sup>2</sup> Ωστόσο, η χρήση OACs κατά τη διάρκεια της κατάλυσης AF ενέχει τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών.

### 1.1 Περιγραφή νόσου-Θέματος

Η μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή επηρεάζει περισσότερους από 30 εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως και ο επιπολασμός της αναμένεται να διπλασιαστεί τις επόμενες δεκαετίες.<sup>3</sup> Η AF σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε σύγκριση με τους ασθενείς που βρίσκονται σε φλεβοκομβικό ρυθμό, με σημαντική επίδραση στην νοσηρότητα και θνησιμότητα.<sup>4</sup>

Η επέμβαση κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής έχει γίνει μια καθιερωμένη θεραπεία τόσο για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αντιαρρυθμική θεραπεία όσο και ως θεραπεία πρώτης εκλογής. Ωστόσο, υπάρχει κίνδυνος περιεπεμβατικών θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επεισοδίων<sup>5,6</sup>. Μια παγκόσμια έρευνα για περιεπεμβατικές επιπλοκές αποκάλυψε ότι το 4,5% των ασθενών που υποβλήθηκε σε κατάλυση της AF παρουσίασε μια σημαντική επιπλοκή (μείζονα αιμορραγία 2,8%, θρομβοεμβολικό επεισόδιο 0,94%).<sup>7</sup> Ο αυξημένος θρομβοεμβολικός κίνδυνος κατά τη διάρκεια της κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής φαίνεται να σχετίζεται με υποκείμενη προθρομβωτική κατάσταση, που σχετίζεται με την αρρυθμία και συγκεκριμένους παράγοντες που σχετίζονται με την κατάλυση, όπως η τοποθέτηση πολλαπλών φλεβικών καθετήρων, η διακολπική προσπέλαση, η ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης, η ενδοκαρδιακή βλάβη μέσω εφαρμογής ενέργειας

ραδιοσυχνότητων και το stunning του κόλπου<sup>8</sup>. Στις στρατηγικές που στοχεύουν στη μείωση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών περιλαμβάνονται:

- 1) Η χρήση καθετήρων κατάλυσης με ψυχόμενο άκρο.
- 2) Διοισοφάγιο υπερηχογράφημα για τον αποκλεισμό θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου προ της επέμβασης.
- 3) Αδιάλειπτη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με κουμαρινικά αντιπηκτικά σε ασθενείς που τα λαμβάνουν εντός των θεραπευτικών ορίων του International Normalized Ratio (INR).<sup>9</sup>

Ωστόσο, η θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης K (Vitamin K antagonists - VKAs) έχει περιορισμούς, όπως στενό θεραπευτικό εύρος, ανάγκη για συχνές προσαρμογές της δόσης με βάση επαναλαμβανόμενες μετρήσεις INR και μεγάλους χρόνους έναρξης, οι οποίοι έχουν ξεπεραστεί με τη χρήση των άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs). Τα DOACs έχουν εγκριθεί για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή ενώ αποτελούν μια νέα επιλογή για ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση. Τα τελευταία χρόνια, πολλά κέντρα έχουν μελετήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης DOACs κατά τη διάρκεια της κατάλυσης<sup>2</sup>. Η επίδραση των DOACs μετά από 24 ώρες θεωρείται περιορισμένη και συνιστάται η επέμβαση κατάλυσης να προγραμματίζεται 18 έως 24 ώρες μετά την τελευταία λήψη.<sup>10</sup> Συνεπώς, η διακοπή των DOACs <24 ώρες πριν από τη επέμβαση θεωρείται συνεχής ή αδιάλειπτη θεραπεία DOAC, ενώ η διακοπή του φαρμάκου  $\geq 24$  ώρες πριν από τη διαδικασία θεωρείται διακοπτόμενη θεραπεία DOAC.

## **1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα**

Μετά την εισαγωγή των DOACs για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών της AF αρκετές μελέτες προσπάθησαν να αποδείξουν τη μη κατωτερότητά τους έναντι των VKAs στην επέμβαση κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής. Η VENTURE-AF ήταν η πρώτη κλινική μελέτη που συνέκρινε την αδιάλειπτη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης σε σχέση με την αδιάλειπτη χρήση των VKAs<sup>11</sup>. Επιπλέον, η αμπιξαμπάνη, η νταμπιγκατράνη και η εντοξαμπάνη ελέγχθηκαν σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες όπως η AXAFA, η RE-CIRCUIT και η ELIMINATE-AF αντίστοιχα, και εμφάνισαν παρόμοια χαμηλά ποσοστά αιμορραγίας που σχετίζονται με αδιάλειπτη θεραπεία DOACs έναντι αδιάλειπτης θεραπείας με VKAs.<sup>12-14</sup>

Ο Di Biase και οι συνεργάτες του έδειξαν αρχικά ότι η διενέργεια κατάλυσης του αριστερού κόλπου χωρίς διακοπή της βαρφαρίνης μειώνει την εμφάνιση περιεπεμβατικού εγκεφαλικού επεισοδίου και αιμορραγικών επιπλοκών σε σύγκριση με την διακοπή της βαρφαρίνης και συνέχιση ηπαρίνης κατά την περιεπεμβατική περίοδο.<sup>15</sup> Μια μεταανάλυση έδειξε ότι η συχνότητα του εγκεφαλικού μειώνεται στο 0,06% με αδιάκοπη χορήγηση βαρφαρίνης κατά την περιεπεμβατική περίοδο.<sup>16</sup> Ο Exrósito και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι, κατά τη διάρκεια μιας μέσης περιόδου παρακολούθησης 5 ετών μετά την κατάλυση δεξιού πτερυγισμού, το 10% των ασθενών παρουσίασαν εμβολικά επεισόδια, κυρίως εγκεφαλικό επεισόδιο. Από όλους τους ασθενείς που υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο/συστηματική εμβολή μετά από κατάλυση δεξιού κολπικού πτερυγισμού, 5 από τους 12 είχαν τεκμηριωμένη κολπική μαρμαρυγή.<sup>17</sup> Ο Bockmayer και οι συνεργάτες του, σε μετανάλυση που περιλάμβανε 2396 ασθενείς έδειξαν ότι η αδιάλειπτη χρήση των DOACs δεν είναι υποδεέστερη από τους VKAs σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής με καθετήρα σε σχέση με τα ποσοστά μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.<sup>18</sup> Ο Mao και οι συνεργάτες του σε μια μετανάλυση 6203 ασθενών έδειξε ότι η αδιάλειπτη με τη διακοπτόμενη αγωγή των DOACS ή των VKAs προ της επέμβασης κατάλυσης υπερέχει ως προς την εμφάνιση σιωπηλών εγκεφαλικών έμφρακτων χωρίς όμως να αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος για αιμορραγικά ή θρομβοεμβολικά συμβάντα.<sup>19</sup> Σε μια πρόσφατη μελέτη μονοκεντρική 442 ασθενών που δημοσιεύτηκε από τον Christoph και τους συνεργάτες του φάνηκε ότι η αδιάλειπτη χρήση DOACs κατά τη διάρκεια της κατάλυσης της AF είναι ασφαλής ενώ ο αριθμός των θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών συμβάντων είναι παρόμοιος με τη συνέχιση των VKAs στην κλινική πράξη.<sup>20</sup> Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, ο Brunetti και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η αδιάκοπη χορήγηση DOACS για την επέμβαση κατάλυσης της AF είναι ανώτερη όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα από την αδιάλειπτη χρήση VKAs.<sup>21</sup>

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία**

### **2.1 Στόχος μελέτης**

Ο στόχος της μελέτης μας ήταν να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας με DOACs σε σύγκριση με τη συνεχή θεραπεία με ασενοκουμαρόλη κατά τη διάρκεια κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής με καθετήρα υψίσυχων ραδιοσυχνοτήτων ή κρυοπηξίας.

### **2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού**

Κριτήρια ένταξης:

Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής με καθετήρα υψίσυχων ραδιοσυχνοτήτων ή κρυοπηξίας.

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Παρουσία ενδοκαρδιακού θρόμβου
- Ενεργός Λοίμωξη/αιμορραγία
- Ηλικία <18 ετών.

### **2.3 Περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης και εξαγωγής δεδομένων**

Η μελέτη μας αξιολόγησε αναδρομικά 2010 διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλυση για συμπτωματική παροξυσμική ή εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή από τον Ιούνιο του 2013 έως τον Δεκέμβριο του 2021. Αποκλείσαμε 5 ασθενείς στην ομάδα ασενοκουμαρόλης και 6 ασθενείς που λάμβαναν DOACs, επειδή εντοπίσαμε ενδοκαρδιακό θρόμβο στο ωτίο του αριστερού κόλπου κατά τη διενέργεια διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος (TOE) πριν από τη διενέργεια της επέμβασης. Ως αποτέλεσμα, η μελέτη μας αποτελούνταν από 1999 ασθενείς. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η ομάδα 1 αποτελούνταν από 194 ασθενείς που λάμβαναν ασενοκουμαρόλη, και η ομάδα 2 αποτελούνταν από 1805 ασθενείς που

λάμβαναν θεραπεία με DOACs (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, νταμπιγκατράνη)  $\geq 2$  μήνες πριν από την κατάλυση του αριστερού κόλπου. Η δόση των DOACs προσαρμόστηκε σύμφωνα με τα μεμονωμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. ηλικία, κάθαρση κρεατινίνης) και η δόση ασενοκουμαρόλης προσαρμόστηκε με στόχο το INR να κυμαίνεται μεταξύ 2,0-3,0. Συγκρίναμε την ασφάλεια της μη διακοπτόμενης ασενοκουμαρόλης με τη συνεχή αντιπηκτική αγωγή με DOACs κατά τη διάρκεια της κατάλυσης της AF. Πραγματοποιήθηκε διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (TTE) σε όλους τους ασθενείς καθώς και TOE σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου για να αποκλειστεί τυχόν θρόμβος του αριστερού κόλπου. Διερευνήσαμε όλες τις περιεγχειρητικές θρομβοεμβολικές ή αιμορραγικές επιπλοκές.

### 2.3.1 Περιεπεμβατική αντιπηκτική στρατηγική

Όλες οι επεμβάσεις κατάλυσης στην ομάδα 1 πραγματοποιήθηκαν με INR 2-3 και η ασενοκουμαρόλη συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιεπεμβατικής περιόδου. Στην ομάδα 2, οι ασθενείς λάμβαναν ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, νταμπιγκατράνη. Οι μειωμένες δόσεις των DOACs χορηγήθηκαν σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς και τις οδηγίες δοσολογίας φαρμάκου.<sup>2</sup> Τα DOACs διακόπηκαν <24 ώρες πριν από την επέμβαση, με αποτέλεσμα η επέμβαση να πραγματοποιηθεί με αδιάλειπτη θεραπεία DOACs. Ειδικότερα, οι ασθενείς στις ομάδες με απιξαμπάνη και νταμπιγκατράνη έλαβαν οδηγίες να μη λάβουν την πρωινή δόση την ημέρα της επέμβασης. Οι ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης κλήθηκαν να πάρουν τη δόση της ριβαροξαμπάνης, όπως είχε προγραμματιστεί, το βράδυ πριν από τη επέμβαση. Δεν χορηγήθηκε ηπαρίνη σε κανέναν ασθενή σε καμία από τις ομάδες πριν από την επέμβαση. Ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (ACT) μετρήθηκε από το φλεβικό αίμα κάθε 30 λεπτά έως ότου επιτευχθεί μια τιμή εντός του εύρους στόχου (ACT 300–400 s), με βάση την προτίμηση του επεμβατικού, για τη διάρκεια που η επέμβαση γινόταν στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες. Μετά τη επέμβαση, αφαιρέθηκαν όλοι οι καθετήρες.

### 2.3.2 Επέμβαση κατάλυσης κολπικής μαρμαρυγής

Πραγματοποιήσαμε TTE σε όλους τους ασθενείς το πρωί της επέμβασης για να αξιολογήσουμε τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και να αποκλείσουμε την

παρουσία ενδοκαρδιακών θρόμβων. Η επέμβαση κατάλυσης πραγματοποιήθηκε από έμπειρους ηλεκτροφυσιολόγους. Μετά από τη διακολπική προσπέλαση με τη χρήση διαφραγματοστομίας, έγινε τρισδιάστατη ανακατασκευή της γεωμετρίας του αριστερού κόλπου χρησιμοποιώντας το σύστημα χαρτογράφησης CARTO 3 (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA). Διενεργήθηκε ευρεία απομόνωση των άντρων των πνευμονικών φλεβών χρησιμοποιώντας καθετήρα κατάλυσης διαμέτρου 3,5 mm (ThermoCool Navi-Star, Biosense Webster). Το τελικό σημείο της κατάλυσης της απομόνωσης του άντρου της πνευμονικής φλέβας ήταν η απουσία ή ο διαχωρισμός των δυναμικών στην απομονωμένη περιοχή όπως τεκμηριώνεται με κυκλωτερή καθετήρα χαρτογράφησης (Lasso, Biosense Webster). Πραγματοποιήσαμε επιπλέον τροποποίηση υποστρώματος σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή. Η ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως αμέσως μετά τη διακολπική προσπέλαση με αρχική δόση 100 U/kg. Οι ασθενείς που εμφάνιζαν AF στο τέλος της επέμβασης υποβλήθηκαν σε ηλεκτρική καρδιομετατροπή. Μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης, όλοι οι καθετήρες αφαιρέθηκαν από το σώμα σε εξειδικευμένη νοσηλευτική μονάδα, αφού το ACT είχε μειωθεί σε <180 δευτερόλεπτα. Στη συνέχεια εφαρμόστηκε πιεστική επίδεση στο σημείο παρακέντησης της μηριαίας φλέβας για τουλάχιστον 12 ώρες. Η περικαρδιακή συλλογή αποκλείστηκε μέσω TTE αμέσως μετά τη διαδικασία κατάλυσης, καθώς και την 1η ημέρα μετά την επέμβαση. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και έλαβαν εξιτήριο την επόμενη ημέρα. Για κάθε ομάδα καταγράφηκαν δημογραφικά, ιστορικά, διαδικαστικά και εργαστηριακά δεδομένα. Όλες οι επιπλοκές αναγνωρίστηκαν και κατηγοριοποιήθηκαν ως αιμορραγικές, θρομβοεμβολικές ή άλλες επιπλοκές. Οι ασθενείς έλαβαν συμβουλές να λαμβάνουν VKAs ή DOACs για  $\geq 2$  μήνες μετά την επέμβαση. Στη συνέχεια, η συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας εξαρτιόταν από το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score κάθε ασθενή.

## 2.4 Ορισμοί

Η ανάλυση περιλάμβανε συγκρίσεις τόσο θρομβοεμβολικών όσο και αιμορραγικών επιπλοκών. Η ταξινόμηση των αποτελεσμάτων ήταν: (1) μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένου καρδιακού επιπωματισμού, αιματομάτων που απαιτούν χειρουργική επέμβαση, οποιαδήποτε αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση αίματος, μαζική αιμόπτυση, αιμοθώρακα, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία και οποιαδήποτε άλλη απειλητική για τη ζωή αιμορραγία που οδηγεί σε παράταση της

νοσηλείας. (2) ήσσονος σημασίας αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων των αιματωμάτων ή οποιουδήποτε αιμορραγικού συμβάντος που δεν χρειάστηκε επέμβαση και περικαρδιακές συλλογές που δεν προκάλεσαν αιμοδυναμική επιβάρυνση που να απαιτούσε παρέμβαση και (3) θρομβοεμβολικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένου του παροδικού ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΤΙΑ), του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, των περιφερικών εμβολικών επεισοδίων και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Θεωρήσαμε ως μείζονες επιπλοκές τα θρομβοεμβολικά συμβάντα, τις περικαρδιακές συλλογές που προκαλούν επιπωματισμό και αιμοδυναμική κατάρρευση που απαιτεί περικαρδιακή παροχέτευση ή μείζονα αιμορραγική επιπλοκή που προκαλεί αιμοδυναμική κατάρρευση που απαιτεί μετάγγιση. Ελάχιστονες επιπλοκές ήταν περικαρδιακές συλλογές <1 cm χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση και χωρίς να απαιτείται περικαρδιακή παροχέτευση και αιματώματα ή οποιουδήποτε αιμορραγικό συμβάν που δεν απαιτούσε παρέμβαση, αιμάτωμα της βουβωνικής χώρας, ψευδοανεύρυσμα της μηριαίας φλέβας ή αρτηριοφλεβικό συρίγγιο.

Η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή ορίστηκε ως κολπική μαρμαρυγή που τερματίστηκε αυθόρμητα εντός 7 ημερών και η εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή ορίστηκε ως κολπική μαρμαρυγή που διήρκησε >7 ημέρες. Τέλος η διακοπή των DOACs <24 ώρες πριν από τη επέμβαση θεωρείται συνεχή θεραπεία DOAC, ενώ η διακοπή του φαρμάκου  $\geq 24$  ώρες πριν από τη διαδικασία θεωρείται διακοπέισα θεραπεία DOACs.

## 2.5 Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπική απόκλιση. Για την σύγκριση των ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Pearson  $\chi^2$  test για τις κατηγορικές μεταβλητές και t test ή Mann-Whitney U test για παραμετρικές ή μη παραμετρικές συνεχείς μεταβλητές αντίστοιχα. Εάν υπήρχε μικρό δείγμα σε κάποια από τα κελιά χρησιμοποιούνταν Fisher exact test. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το SPSS λογισμικό (IBM, Armonk, NY). Η τιμή  $p < 0.05$  θεωρήθηκε το όριο στατιστικής σημαντικότητας.

## Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

### 3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών



Από τους 1999 ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στην μελέτη, οι 194 υποβλήθηκαν σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής υπό συνεχή λήψη ασενοκουμαρόλης και οι 1805 υπό συνεχή λήψη DOACs. Ειδικότερα, στην ομάδα των DOACs οι 431 ασθενείς (23.9%) λάμβαναν Νταμπιγκατράνη οι 746 (41.3%) λάμβαναν Απιξαμπάνη και οι 628 (34.8%) λάμβαναν Ριβαροξαμπάνη. Οι δύο ομάδες παρουσίαζαν ομοιογένεια ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά τους όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Οι δύο ομάδες δεν παρουσίαζαν διαφορές στα χαρακτηριστικά τους. Πιο συγκεκριμένα οι δύο ομάδες δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0.005$ ) ως προς την ηλικία, το φύλο, το BMI, το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score, το HASBLED score, τον επιπολασμό διαβήτη τύπου II, δυσλιπιδαιμίας και στεφανιαίας νόσου. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερος επιπολασμός υπέρτασης στην ομάδα η οποία λάμβανε ασενοκουμαρόλη ( $P=0.0019$ ). (Πίνακας 1)

**Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος.**

Ασενοκουμαρόλη VS DOACs			
Χαρακτηριστικό	Ασενοκουμαρόλη n=194 (9.7%)	DOACs n=1805 (90.3%)	P Value
<b>Ηλικία, έτη</b>	58.3±10.7	59.6±10.4	0.11
<b>Άντρες</b>	137 (70.6%)	1174 (65%)	0.13
<b>BMI</b>	28.5±4.6	28.8±4.7	0.26
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC</b>	1.55±1.24	1.42±1.24	0.15
<b>HASBLED</b>	0.45±0.55	0.51±0.7	0.96
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	18 (9.3%)	172 (9.5%)	>0.99
<b>Στεφανιαία Νόσος</b>	18 (9.3%)	110 (6.1%)	0.09
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	64 (33%)	602 (33.4%)	>0.99
<b>Υπέρταση</b>	80 (41.2%)	958 (53%)	0.002

### 3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Οι περιεπεμβατικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των 90 ημερών καταγράφονται στον πίνακα 2. Η ανάλυσή μας δεν έδειξε σημαντική διαφορά στις μείζονες και ελάσσονες επιπλοκές μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών με εξαίρεση την εμφάνιση αιματώματος στην μηροβουβωνική χώρα όπου φάνηκε υπεροχή των DOACs (2.06% vs 0.5%,  $p < 0.05$ ).

Συγκεκριμένα, από την ομάδα ασθενών που έλαβαν ασενοκουμαρόλη, 4 από τους 194 ασθενείς (2.06%) εμφάνισαν κάποια μείζονα επιπλοκή (3 ασθενείς [1.55%] εμφάνισαν παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο που υποχώρησε έως και 8 ώρες αργότερα και 1 ασθενής [0.52%] παρουσίασε καρδιακό επιπωματισμό) και 7 ασθενείς (3.61%) εμφάνισαν ελάσσονες επιπλοκές (4 ασθενείς [2.06%] αιμάτωμα στη μηροβουβωνική χώρα και 3 ασθενείς [1.55%] μικρή περικαρδιακή συλλογή). Στην δεύτερη ομάδα, στην οποία η ασθενείς λάμβαναν DOACs οι 14 από τους 1805 ασθενείς [0.78%] παρουσίασαν μείζονα επιπλοκή (11 ασθενείς [0.61%] παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και 3 ασθενείς [0.17%] εμφάνισαν καρδιακό επιπωματισμό). Στην ίδια ομάδα, 31 ασθενείς (1,72%) εμφάνισαν ελάσσονα επιπλοκή (3 ασθενείς [0,17%] παρουσίασαν ψευδοανεύρυσμα ή μηριαίο αρτηριοφλεβικό συρίγγιο μεταξύ της μηριαίας αρτηρίας και φλέβας, 19 [1.05%] ασθενείς παρουσίασαν μικρή περικαρδιακή συλλογή  $< 1$  cm, και 9 [0.5%] ασθενείς αιμάτωμα μηροβουβωνικής χώρας. Συνολικά παρατηρούμε τάση λιγότερων επιπλοκών τόσο μείζονων όσο και ελάσσονων στην ομάδα ασθενών οι οποίοι έλαβαν DOACs χωρίς όμως να αγγίζουν το όριο της στατιστικής σημαντικότητας με εξαίρεση όπως προαναφέρθηκε τα αιματώματα στο σημείο παρακέντησης στη μηροβουβωνική χώρα (Πίνακας 2, Εικόνα 1). Αξίζει να αναφέρουμε ότι από τους 1999 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη μας, είχαμε μόνο 14 (0,78%) μείζονες επιπλοκές στην ομάδα των DOACs, και πιο συγκεκριμένα 7 (1,12%) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, 5 (0.67%) στην ομάδα της απιξαμπάνης και 2 (0,46%) στην ομάδα της νταμπικατράνης και 4 μείζονες επιπλοκές στην ομάδα της ασενοκουμαρόλης (2,06%). Δεν υπήρξαν σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές στην ομάδα DOACs όσον αφορά αιμορραγική επιπλοκή αρκετά σοβαρή ώστε να απαιτείται μετάγγιση αίματος. Ελάσσονες επιπλοκές εμφάνισαν 31 ασθενείς στην ομάδα των DOACs και πιο συγκεκριμένα 13 (2.06%) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, 11 (1.46%) στην ομάδα της απιξαμπάνης και 7 (1.62%) στην ομάδα της νταμπικατράνης και 7 ελάσσονες επιπλοκές στην ομάδα της ασενοκουμαρόλης (3,61%) (Πίνακας 3, Εικόνα 2)

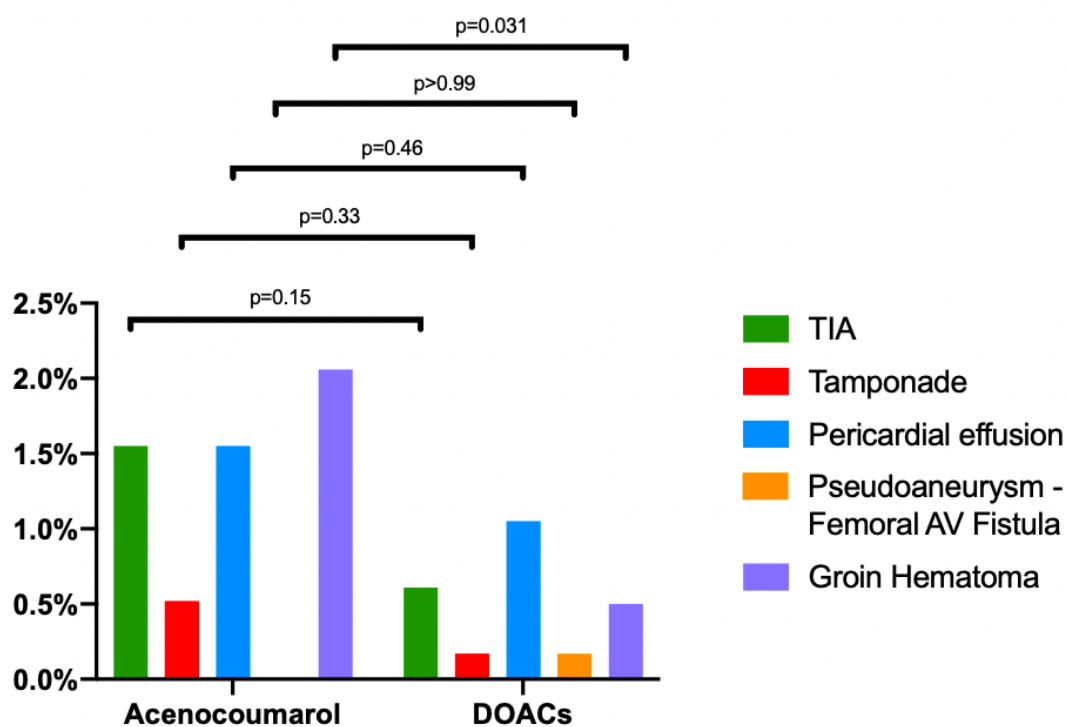
*Πίνακας 2: Σύγκριση περιεπεμβατικών επιπλοκών ασθενών που λάμβαναν ασενοκουμαρόλη και ασθενών που λάμβαναν DOACs.*

Ασενοκουμαρόλη VS DOACs			
Επιπλοκή	Ασενοκουμαρόλη n=194 (9.7%)	DOACs n=1805(90.3%)	P Value
<b>Μείζονες επιπλοκές</b>	<b>4 (2.06%)</b>	<b>14 (0.78%)</b>	<b>0.09</b>
Παροδικό ΑΕΕ	3 (1.55%)	11 (0.61%)	0.15
Επιπωματισμός	1 (0.52%)	3 (0.17%)	0.33
<b>Ελάσσονες επιπλοκές</b>	<b>7 (3.61%)</b>	<b>31 (1.72%)</b>	<b>0.09</b>
Μικρή περικαρδιακή συλλογή	3 (1.55%)	19 (1.05%)	0.46
Ψευδοανεύρυσμα / αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία μηριαίας φλέβας	0 (0%)	3 (0.17%)	>0.99
Αιμάτωμα μηροβουβονικής χώρας	4 (2.06%)	9 (0.5%)	0.031

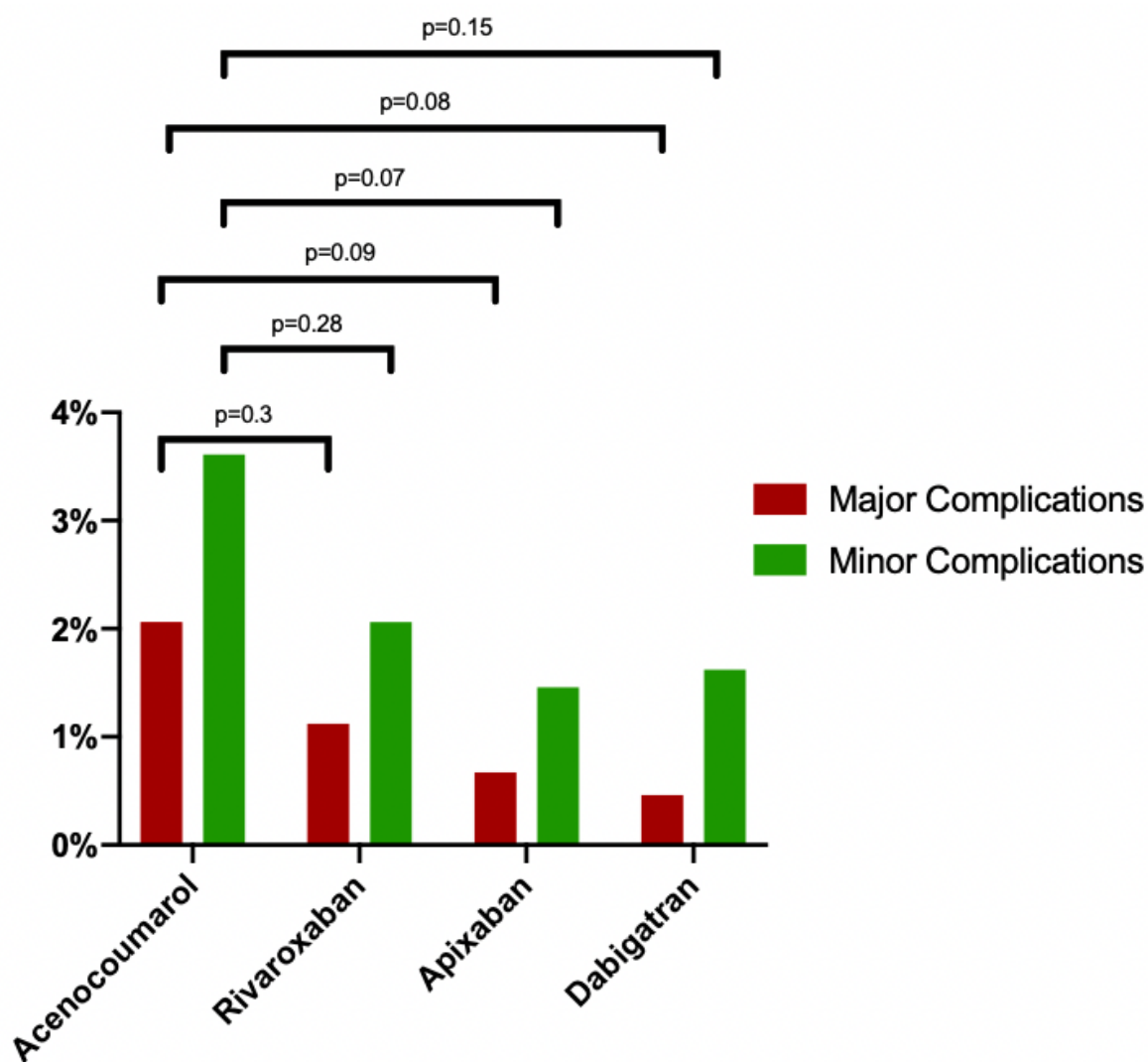
**Πίνακας 3: Οι περιεπεμβατικές επιπλοκές στις επιμέρους ομάδες των DOACs**

Επιπλοκή	Ασенокουμαρόλη n=194 (9.7%)	Ριβαροξαμπάνη n=628 (34.8%)	Απιξαμπάνη n=746 (41.3%)	Νταμπιγκαντράνη n=431 (23.9%)
<b>Μείζονες επιπλοκές</b>	<b>4 (2.06%)</b>	<b>7 (1.12%)</b>	<b>5 (0.67%)</b>	<b>2 (0.46%)</b>
Παροδικό ΑΕΕ	3 (1.55%)	5 (0.8%)	4 (0.54%)	2 (0.46%)
Επιπωματισμός	1 (0.52%)	2 (0.32%)	1 (0.13%)	0 (0%)
<b>Ελάσσονες επιπλοκές</b>	<b>7 (3.61%)</b>	<b>13 (2.07%)</b>	<b>11 (1.46%)</b>	<b>7 (1.62%)</b>
Μικρή περικαρδιακή συλλογή	3 (1.55%)	9 (1.43%)	6 (0.8%)	4 (0.93%)
Ψευδοανεύρυσμα / αρτηριοφλεβώδες συρίγγιο μηριαίας φλέβας	0 (0%)	3 (0.16%)	3 (0.27%)	3 (0%)
Αιμάτωμα μηροβουβωνικής χώρας	4 (2.06%)	1 (0.48%)	2 (0.4%)	0 (0.7%)

*Εικόνα 1: Οι περιεπεμβατικές επιπλοκές στην ομάδα ασενοκουμαρόλης και την ομάδα DOACs*



Εικόνα 2: Οι περιεπεμβατικές επιπλοκές στις επιμέρους ομάδες των DOACs



## Κεφάλαιο 4:Συζήτηση

Από όσο γνωρίζουμε, η μελέτη μας είναι μία από τις μεγαλύτερες αναδρομικές μελέτες που περιγράφονται στη βιβλιογραφία και συγκρίνει θρομβοεμβολικές και αιμορραγικές επιπλοκές μεταξύ της συνεχούς χορήγησης ασενοκουμαρόλης και της συνεχούς χρήσης των DOACs κατά την περιεπεμβατική περίοδο της κατάλυσης κολπικής μαρμαρυγής. Τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι: (1) δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις θρομβοεμβολικές και αιμορραγικές επιπλοκές μεταξύ ασθενών που έλαβαν αδιάλειπτη αγωγή με ασενοκουμαρόλη ή συνεχή από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με DOACs κατά τη διάρκεια της κατάλυσης του αριστερού κόλπου για παροξυσμική ή εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή με εξαίρεση την υπεροχή των DOACs έναντι της ασενοκουμαρόλης όσο αφορά τα αιματώματα στη μηροβουβωνική χώρα και ότι (2) τα DOACs (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη και νταμπιγκατράνη) είναι αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων χωρίς να αυξάνουν σημαντικά τις αιμορραγικές επιπλοκές. Η μείωση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλων θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση του αριστερού κόλπου στα πλαίσια της αντιμετώπισης της κολπικής μαρμαρυγής έχει βελτιωθεί σημαντικά λόγω της διενέργειας των επεμβάσεων κατάλυσης με τη χρήση αδιάλειπτης ή ελάχιστα διακοπτόμενης αντιπηκτικής αγωγής.<sup>16,22,23</sup> Στο πλαίσιο αυτής της διαδεδομένης πρακτικής, η περιεγχειρητική συχνότητα των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων έχουν μειωθεί από 5%-7% σε 0,11%-0,22% και χωρίς σημαντικές αυξήσεις στα σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα.<sup>16,24</sup>

Παλαιότερα η βαρφαρίνη ήταν η αντιπηκτική αγωγή εκλογής στις επεμβάσεις κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής. Ιστορικά, η βαρφαρίνη διακοπτόταν και οι ασθενείς «γεφυρώνονταν» με ηπαρίνη πριν και μετά την επέμβαση κατάλυσης. Αν και ευρέως είχε υιοθετηθεί αυτή η στρατηγική, αυτή η προσέγγιση αντιπηκτικής αγωγής άλλαξε και οι περισσότεροι γιατροί προτιμούν τη συνεχή αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της κατάλυσης κολπικής μαρμαρυγής.<sup>25</sup> Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συνεχούς χορήγησης βαρφαρίνης στην πρόληψη της θρομβοεμβολής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής έχει αποδειχθεί από την προοπτική μελέτη COMPARE.<sup>15</sup> Αυτή ήταν η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη που έδειξε ότι η επέμβαση κατάλυσης κολπικής μαρμαρυγής με καθετήρα χωρίς διακοπή της βαρφαρίνης και με θεραπευτικό INR σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εγκεφαλικό

μειώνει σημαντικά την εμφάνιση περιεπεμβατικού -παροδικού ή μη- αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με παρουσία μικρών αιμορραγικών επιπλοκών. Επομένως, η συνεχής βαρφαρίνη προτιμάται επί του παρόντος έναντι της διακοπής της βαρφαρίνης και της γεφύρωσης με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.<sup>25</sup> Η βαρφαρίνη χρησιμοποιείται συχνότερα από την ασενοκουμαρόλη λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής της (36 ώρες), θεωρητικά παρέχει πιο σταθερή αντιπηκτική δράση και αποφυγή διακυμάνσεων του παράγοντα VII που δυνητικά συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασενοκουμαρόλη (χρόνος ημιζωής, 10 ώρες).<sup>26</sup> Ωστόσο, στη μελέτη μας προτιμήσαμε να χρησιμοποιήσουμε αδιάλειπτη ασενοκουμαρόλη (INR 2–3) κατά τη διάρκεια της κατάλυσης, γνωρίζοντας την ασφάλειά της από προηγούμενη μελέτη και λόγω της περιορισμένης κυκλοφορίας της βαρφαρίνης στην Ελλάδα.<sup>27</sup>

Η σύγχρονη αντιπηκτική στρατηγική περιλαμβάνει τη χρήση των νέων από του στόματος αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένου του άμεσου αναστολέα θρομβίνης νταμπιγκατράνη και των αναστολέων του παράγοντα Χα ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη, τα οποία είναι όλα εγκεκριμένα για συστηματική αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με μη βαλβιδική AF. Η μελέτη RE-CIRCUIT, μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη, έδειξε ότι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής, η συνεχής χορήγηση νταμπιγκατράνης σχετίζεται με λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές σε σχέση με τη συνεχή χορήγηση βαρφαρίνης.<sup>13</sup> Ο Lakkireddy και οι συνεργάτες του περιέγραψαν επίσης υψηλότερο ποσοστό μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών για τη νταμπιγκατράνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη,<sup>28</sup> ενώ οι περισσότερες άλλες δημοσιευμένες μελέτες έδειξαν ότι η νταμπιγκατράνη είναι ισοδύναμη με τη βαρφαρίνη στα πλαίσια της περιεπεμβατικής αντιπηκτικής αγωγής της κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής.<sup>29–32</sup> Αυτό ενισχύεται και από την μελέτη μας στην οποία η νταμπιγκατράνη εμφανίζεται μη κατώτερη σε σχέση με την ασενοκουμαρόλη.

Επίσης, δείξαμε στη μελέτη μας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της συνεχούς αντιπηκτικής αγωγής με ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη. Είναι ενδιαφέρον να τονιστεί ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις μείζονες επιπλοκές σε σχέση με την ασενοκουμαρόλη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, οι Lakkireddy και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η αδιάλειπτη χορήγηση ριβαροξαμπάνης είναι εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη της αιμορραγίας και των



θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής όσο και με την αδιάλειπτη θεραπεία με βαρφαρίνη.<sup>23</sup> Οι Ταο και οι συνεργάτες του επιβεβαίωσαν επίσης τα αποτελέσματά μας στην προοπτική μελέτη τους που διευκρινίζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χρήσης αδιάλειπτης πρωινής ριβαροξαμπάνης για αντιπηκτική δράση κατά τη διάρκεια της κατάλυσης, ειδικά όσον αφορά το σιωπηλό εγκεφαλικό έμφρακτο και τις αντιπηκτικές παραμέτρους.<sup>33</sup> Επιπλέον, οι Kuwahara και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι η απιξαμπάνη των 5 mg ή των 2,5 mg 2 φορές την ημέρα έχει παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη της εγκεφαλικής θρομβοεμβολής κατά την περιεγχειρητική περίοδο της κατάλυσης ΑΕ.<sup>34</sup>

Τέλος, στη μελέτη μας εντοπίσαμε με ΤΕΕ μόνο 11 από τους 2010 (0,54%) ασθενείς με ενδοκαρδιακό θρόμβο, όταν προετοιμάσαμε τον ασθενή με ΟΑΕ  $\geq 2$  μήνες πριν από την κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με τη μελέτη των Di Biase και των συνεργατών του, οι οποίοι κατέδειξαν ότι η κατάλυση με κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια αδιάλειπτης θεραπείας με απιξαμπάνη και ριβαροξαμπάνη χωρίς ΤΕΕ είναι εφικτή και ασφαλής.<sup>15</sup>

## **Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα**

Τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι: (1) δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις θρομβοεμβολικές και αιμορραγικές επιπλοκές μεταξύ ασθενών που έλαβαν αδιάλειπτη αγωγή με ασενοκουμαρόλη ή συνεχή από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με DOACs κατά τη διάρκεια της κατάλυσης του αριστερού κόλπου για παροξυσμική ή εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή με εξαίρεση την υπεροχή των DOACS έναντι της ασενοκουμαρόλης όσο αφορά τα αιματώματα στη μηροβουβωνική χώρα και ότι (2) τα DOACs (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη και νταμπιγκατράνη) είναι αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων χωρίς να αυξάνουν σημαντικά τις αιμορραγικές επιπλοκές.

## **Κεφάλαιο 6: Περιορισμοί**

Η μελέτη αυτή έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, το μέγεθος του δείγματος προήλθε από ένα μόνο κέντρο. Η μελέτη μας είναι αναδρομική και δεν είναι τυχαιοποιημένη με αποτέλεσμα οι δυο ομάδες να μην είναι ισοδύναμες παρότι δεν διαφέρουν στα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά τους. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματά μας πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μελλοντικές μεγάλες πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες.

## ΣΥΝΟΨΗ

Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή περιεπεμβατικά της κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής. Στην παρούσα κλινική αναδρομική μελέτη, αξιολογούμε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της συνεχούς θεραπείας με τη χρήση άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) ως εναλλακτική λύση στην συνεχή χορήγηση ασενοκουμαρόλης για την περιεγχειρητική αντιπηκτική αγωγή.

Συγκρίναμε τις αιμορραγικές και θρομβωτικές επιπλοκές των δύο στρατηγικών αντιπηκτικής θεραπείας. Δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μείζονες και ελάσσονες επιπλοκές μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών με εξαίρεση ως προς την εμφάνιση αιματώματος στην μηροβουβωνική χώρα όπου εμφανίστηκε υπεροχή της ομάδας που λάμβανε DOACs. Επίσης φάνηκε ότι τα DOACs (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη και νταμπιγκατράνη) είναι αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων χωρίς να αυξάνουν σημαντικά τις αιμορραγικές επιπλοκές.

Τέλος, η παρούσα μελέτη λόγω του μεγάλου δείγματος ασθενών αποκτά βαρύνουσα σημασία σε συνάρτηση με το γεγονός ότι δεν υπάρχει μεγάλη βιβλιογραφία σχετικά με το θέμα αυτό.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hindricks, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* **42**, 373–498 (2021).
2. January, C. T. *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation* **130**, 2071–2104 (2014).
3. Chugh, S. S. *et al.* Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation* **129**, 837–847 (2014).
4. Wolf, P. A., Abbott, R. D. & Kannel, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* **22**, 983–988 (1991).
5. Knight, B. P. Anticoagulation for Atrial Fibrillation Ablation. *J Am Coll Cardiol* **59**, 1175–1177 (2012).
6. Heeger, C.-H. *et al.* Response by Heeger *et al* to Letter Regarding Article, “Left Atrial Appendage Isolation in Patients Not Responding to Pulmonary Vein Isolation: Benefit and Risks.” *Circulation* **140**, (2019).
7. Cappato, R. *et al.* Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* **3**, 32–38 (2010).
8. Weitz, J. I., Healey, J. S., Skanes, A. C. & Verma, A. Periprocedural Management of New Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *Circulation* **129**, 1688–1694 (2014).
9. Calkins, H. *et al.* 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **14**, e275–e444 (2017).
10. EFREMIDIS, M. *et al.* Adenosine-Guided Pulmonary Vein Antral Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* **27**, 1288–1292 (2016).
11. Cappato, R. *et al.* Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal* **36**, 1805–1811 (2015).

12. Kirchhof, P. *et al.* Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *European Heart Journal* **39**, 2942–2955 (2018).
13. Calkins, H. *et al.* Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **376**, 1627–1636 (2017).
14. Hohnloser, S. H. *et al.* Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *European Heart Journal* **40**, 3013–3021 (2019).
15. di Biase, L. *et al.* Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management. *Circulation* **129**, 2638–2644 (2014).
16. Santangeli, P. *et al.* Ablation of Atrial Fibrillation Under Therapeutic Warfarin Reduces Periprocedural Complications. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* **5**, 302–311 (2012).
17. Expósito, V. *et al.* Stroke and Systemic Embolism After Successful Ablation of Typical Atrial Flutter. *Clinical Cardiology* **39**, 347–351 (2016).
18. Brockmeyer, M. *et al.* Uninterrupted anticoagulation during catheter ablation for atrial fibrillation: no difference in major bleeding and stroke between direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Cardiologica* **76**, 288–295 (2021).
19. Mao, Y., Wang, H. & Huang, P. Meta-analysis of the safety and efficacy of using minimally interrupted novel oral anticoagulants in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* **60**, 407–417 (2021).
20. Christoph, M. *et al.* Comparison of uninterrupted direct oral anticoagulation with vitamin-K antagonists during AF-ablation in the clinical routine. A single center register. *Clinical Cardiology* **44**, 1243–1248 (2021).
21. Brunetti, N. D. *et al.* Lower Major Bleeding Rates with Direct Oral Anticoagulants in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: an Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. *Cardiovascular Drugs and Therapy* **34**, 209–214 (2020).
22. di Biase, L. *et al.* Is transesophageal echocardiogram mandatory in patients undergoing ablation of atrial fibrillation with uninterrupted novel oral anticoagulants? Results from a prospective multicenter registry. *Heart Rhythm* **13**, 1197–1202 (2016).

23. Lakkireddy, D. *et al.* Feasibility and Safety of Uninterrupted Rivaroxaban for Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **63**, 982–988 (2014).
24. Calkins, H. *et al.* 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* **33**, 171–257 (2012).
25. Sticherling, C. *et al.* Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *EP Europace* **17**, 1197–1214 (2015).
26. Verhoef, T. I. *et al.* Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *British Journal of Clinical Pharmacology* **77**, 626–641 (2014).
27. Efremidis, M. *et al.* Low dose dabigatran versus uninterrupted acenocoumarol for periprocedural anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Journal of Electrocardiology* **48**, 840–844 (2015).
28. Lakkireddy, D. *et al.* Radiofrequency Ablation of Premature Ventricular Ectopy Improves the Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy in Nonresponders. *J Am Coll Cardiol* **60**, 1531–1539 (2012).
29. Kim, J.-S. *et al.* Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* **10**, 483–489 (2013).
30. Kaseno, K. *et al.* Efficacy and Safety of Periprocedural Dabigatran in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation Journal* **76**, 2337–2342 (2012).
31. Snipelisky, D. *et al.* A comparison of bleeding complications post-ablation between warfarin and dabigatran. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* **35**, 29–33 (2012).
32. Haines, D. E. *et al.* Dabigatran versus warfarin anticoagulation before and after catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* **37**, 233–239 (2013).

33. Tao, S. *et al.* Efficacy and safety of uninterrupted rivaroxaban taken preoperatively for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation compared to uninterrupted warfarin. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* **48**, 167–175 (2017).
34. KUWAHARA, T. *et al.* Apixaban versus Warfarin for the Prevention of Periprocedural Cerebral Thromboembolism in Atrial Fibrillation Ablation: Multicenter Prospective Randomized Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* **27**, 549–554 (2016).