



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ"

υπό

ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ Δ. ΠΡΙΜΙΚΥΡΗ

Ειδικευμένου Γενικού Ιατρού

Επιμελητή Β' Γενικής Ιατρικής Κ.Υ. Κόνιτσας

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

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Βασίλειος Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Βασίλειος Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης - *(Επιβλέπων)*
2. Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Κωνσταντίνος Παππάς, Διευθυντής Καρδιολογίας ΕΣΥ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Αναπληρωματικό μέλος:

Καλλιρρόη Καλαντζή, Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Antithrombotic therapy in patients with concomitant stable coronary artery disease and atrial fibrillation”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με τη περάτωση της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Βασίλειο Βασιλικό για την καθοδήγηση, τις εύστοχες παρατηρήσεις του και την υπομονή του.

Περίληψη

Η κοιλική μαρμαρυγή και η στεφανιαία νόσος αποτελούν δυο συχνά νοσήματα στην καθημερινή κλινική πράξη τα οποία αρκετές φορές συνυπάρχουν στους ίδιους ασθενείς. Αυτή η συνύπαρξη αυξάνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς. Κατά τα προηγούμενα χρόνια πραγματοποιήθηκαν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που είχαν ως βασικό στόχο να καθορίσουν την βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή κατά τον πρώτο χρόνο μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI-percutaneous coronary intervention) ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS-acute coronary syndrome) σε ασθενείς με συνυπάρχουσα κοιλική μαρμαρυγή.

Μετά τον πρώτο χρόνο, οπότε οι ασθενείς αυτοί θεωρείται ότι παρουσιάζουν σταθερή στεφανιαία νόσο, δεν υπάρχουν ακόμη και σήμερα αντίστοιχα ισχυρές μελέτες σε σχέση με την αντιθρομβωτική αγωγή. Το ιδανικό αντιθρομβωτικό σχήμα για τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κοιλική μαρμαρυγή θα μπορούσε να περιλαμβάνει τη συνδυασμένη αγωγή με ένα αντιπηκτικό και ένα αντιαιμοπεταλιακό από το στόματος για την πρόληψη τόσο των θρομβοεμβολικών όσο και των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Ωστόσο ένα τέτοιο σχήμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή στους ως άνω ασθενείς. Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας των τελευταίων ετών παρέχουν αρκετά στοιχεία από μελέτες παρατήρησης, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και μεταanalύσεις τα οποία καταδεικνύουν ότι στους ασθενείς αυτούς η χορήγηση μονοθεραπείας με αντιπηκτικό από το στόματος είναι τουλάχιστον μη κατώτερη σε ότι αφορά τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας (θνητότητα από κάθε αιτία, καρδιαγγειακή θνητότητα, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, συστηματικές εμβολές ή συνδυασμός αυτών) και ανώτερη σε ότι αφορά τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας (μείζονες αιμορραγίες, κλινικά σημαντικές αιμορραγίες) σε σχέση με τη συνδυασμένη αγωγή με αντιπηκτικό και αντιαιμοπεταλιακό από το στόματος.

Τέλος, παρόλο που υπάρχουν αρκετά δεδομένα επί του θέματος, εξακολουθούν να υπάρχουν αρκετά κενά στην έρευνα τα οποία ενδεχομένως θα καλυφθούν από μελλοντικές τυχαιοποιημένες δοκιμές που θα περιλάβουν νέα αντιθρομβωτικά σχήματα με βάση τα νεότερα από το στόματος αντιπηκτικά, μεγαλύτερους και πιο

αντιπροσωπευτικούς πληθυσμούς καθώς και πληθυσμούς που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από τις πιο ισχυρές θεραπείες δηλαδή ασθενείς χαμηλού αιμορραγικού και υψηλού ισχαιμικού κινδύνου.

Λέξεις- Κλειδιά: κολπική μαρμαρυγή, σταθερή στεφανιαία νόσος, αντιθρομβωτική αγωγή, αντιπηκτική αγωγή, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Abstract

Atrial fibrillation and coronary artery disease are two common conditions in daily clinical practice that often coexist in the same patient. This coexistence increases the risk of morbidity and mortality in these patients. In previous years, large randomized trials were conducted with the main objective of determining the optimal antithrombotic treatment during the first year after percutaneous coronary intervention (PCI) or acute coronary syndrome (ACS) in patients with coexisting atrial fibrillation.

After the first year, when these patients are considered to have stable coronary disease, there are not yet correspondingly strong studies regarding antithrombotic treatment. The ideal antithrombotic regimen for patients with stable coronary artery disease and coexisting atrial fibrillation may include combined therapy with an oral anticoagulant and antiplatelet agent to prevent both thromboembolic and atherothrombotic events. However, such a regimen is associated with an increased risk of bleeding complications.

The purpose of this paper is to review the literature regarding the optimal antithrombotic treatment in these patients. Data from the literature in recent years provide sufficient evidence from observational studies, randomized clinical trials, and meta-analyses to demonstrate that in these patients oral anticoagulant monotherapy is at least non-inferior for efficacy endpoints (all-cause mortality, cardiovascular mortality, myocardial infarction, cerebrovascular events, systemic embolism, or a combination of them) and superior for safety endpoints (major bleeding, clinically relevant bleeding) compared to combined oral anticoagulation and antiplatelet therapy.

Finally, although there are sufficient data on the subject, there remain several gaps in research that may be filled by future randomized trials involving new antithrombotic regimens based on newer oral anticoagulants, larger and more representative populations, and populations who are more likely to benefit from more powerful treatments ie low bleeding and high ischemic risk patients.

Key words:

atrial fibrillation, stable coronary artery disease, antithrombotic, anticoagulant, antiplatelet

Συντμήσεις:

ACS: acute coronary syndrome

AF: Atrial fibrillation

CAD: Coronary artery disease

CCS: chronic coronary syndrome

DAPT: double antiplatelet therapy

DAT: double antithrombotic therapy

DOAC: direct oral anticoagulant

ESC: European Society of Cardiology

NOAC: non-vitamin-K or novel oral anticoagulant

OAC: oral anticoagulant

PCI: percutaneous coronary intervention

SAPT: single antiplatelet therapy

TAT: triple antithrombotic therapy

VKA: vitamin K antagonist

AEE: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Γενικές έννοιες, αντιθρομβωτική αγωγή σε στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή

Εισαγωγή.....	10
1.1 Ορισμοί, μηχανισμός θρομβογένεσης, αντιθρομβωτικά φάρμακα.....	10
1.1.1 Ορισμοί.....	10
1.1.1.1 Στεφανιαία νόσος.....	10
1.1.1.2 Κολπική μαρμαρυγή.....	11
1.1.2. Συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και κολπικής μαρμαρυγής.....	12
1.1.3. Μηχανισμός της θρομβογένεσης στη στεφανιαία νόσο και στην κολπική μαρμαρυγή.....	12
1.1.4 Αντιθρομβωτικά φάρμακα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή κολπική μαρμαρυγή.....	13
1.2 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.....	14
1.2.1 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς μετά από ACS ή PCI.....	15
1.2.2 Αντιθρομβωτική αγωγή σε χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο.....	16
1.2.2.1 Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.....	16
1.2.2.2 Διπλή αντιθρομβωτική αγωγή.....	17
1.2.2.2.1 Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.....	17
1.2.2.2.2 Διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με συνδυασμό αντιπηκτικού χαμηλής δόσης και αντιαιμοπεταλιακού.....	18
1.3 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.....	20
1.4 Αντιθρομβωτική αγωγή σε στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή.....	22
1.4.1 Θρομβωτικός κίνδυνος.....	23
1.4.2 Αιμορραγικός κίνδυνος.....	24

1.4.3 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μετά από PCI ή ACS και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή.....	25
1.4.3.1 Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.....	26
1.4.3.2 Επιλογή του από του στόματος αντιπηκτικού.....	28
1.4.3.3 Επιλογή της διπλής έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής και χρονική διάρκεια της τριπλής.....	28
1.4.3.4 Επιλογή του P2Y ₁₂ αναστολέα.....	29
1.4.4 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή.....	30

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία και Αποτελέσματα Μελετών

2.1. Στόχος έρευνας.....	31
2.2. Μεθοδολογία έρευνας.....	31
2.3. Μελέτες παρατήρησης	31
2.3.1. CORONOR registry.....	31
2.3.2. Danish registries.....	32
2.3.3. REACH registry.....	33
2.3.4. PREFER in AF και PREFER in AF Prolongation registries.....	34
2.3.5. OLTAT registry	35
2.4. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	36
2.4.1. OAC-ALONE μελέτη.....	36
2.4.2. AFIRE μελέτη.....	38
2.5. Μετά -αναλύσεις	40
Κεφάλαιο 3: Συζήτηση.....	46
Κεφάλαιο 4: Συμπεράσματα.....	50
Βιβλιογραφία.....	51

Κεφάλαιο 1: Γενικές έννοιες, αντιθρομβωτική αγωγή σε στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή

Εισαγωγή

Η στεφανιαία νόσος και η κολπική μαρμαρυγή αποτελούν δυο συχνά νοσήματα στην καθημερινή κλινική πράξη τα οποία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών στους ασθενείς αυτούς. Τα ενδεικνυόμενα αντιθρομβωτικά φάρμακα και σχήματα διαφέρουν στις δύο αυτές καταστάσεις. Η συνύπαρξη των δυο παθήσεων στον ίδιο ασθενή συνεπάγεται πέραν του αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου και τη συχνή ανάγκη χορήγησης σύνθετων αντιθρομβωτικών σχημάτων που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο. Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιήθηκαν σημαντικές μελέτες που εξέτασαν ενδελεχώς και έδωσαν σημαντικές απαντήσεις στο ζήτημα της ιδανικής αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Απεναντίας λιγότερα δεδομένα υπάρχουν σε ότι αφορά το ζήτημα της ιδανικής αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθεροποιημένη στεφανιαία νόσο δηλαδή ασθενείς με στεφανιαία νόσο που είτε δεν έχουν υποστεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και δεν έχουν υποβληθεί σε επέμβαση επαναγγείωσης στο παρελθόν, είτε έχει μεσολαβήσει σημαντικό χρονικό διάστημα από ένα προηγούμενο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή επέμβαση επαναγγείωσης.

1.1. Ορισμοί, μηχανισμός θρομβογένεσης, αντιθρομβωτικά φάρμακα

1.1.1 Ορισμοί

Στη παρούσα ενότητα παρουσιάζονται οι βασικοί ορισμοί καθώς και ορισμένα βασικά γενικά χαρακτηριστικά της στεφανιαίας νόσου και της κολπικής μαρμαρυγής.

1.1.1.1. Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος είναι η αθηροσκληρωτική νόσος των στεφανιαίων αρτηριών¹. Είναι μια σημαντική μορφή καρδιαγγειακής νόσου και αποτελεί κύρια αιτία

νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο². Το κύριο σύμπτωμα των ασθενών αυτών είναι η στηθάγχη¹. Η νόσος εκδηλώνεται με δύο μορφές: αυτή των χρόνιων στεφανιαίων συνδρόμων που χαρακτηρίζονται από μακρές συνήθως περιόδους με σχετική σταθερότητα της κλινικής εικόνας και με τη μορφή των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων¹. Τα τελευταία είναι οξέα επεισόδια που παρεμβάλλονται στις περιόδους σταθερότητας και τυπικά προκαλούνται από τη ρήξη ή τη διάβρωση μιας αθηρωματικής πλάκας και τη δημιουργία θρόμβου με αποτέλεσμα τη μερική ή ολική απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου¹. Η τροποποίηση της φυσικής ιστορίας της νόσου και κυρίως η αποφυγή των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι ο βασικός θεραπευτικός στόχος στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο και επιτυγχάνεται με την αλλαγή του τρόπου ζωής, τις κατάλληλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις (π.χ. αντιαμοπεταλιακά, στατίνες) και με την κατάλληλη χρήση των επεμβατικών παρεμβάσεων όπως η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (percutaneous coronary intervention-PCI) και η αορτοστεφανιαία παράκαμψη¹.

1.1.1.2. Κολπική μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή είναι μια μορφή υπερκοιλιακής αρρυθμίας και αποτελεί τη συχνότερη καρδιακή αρρυθμία η οποία χαρακτηρίζεται από απουσία φυσιολογικής ηλεκτρικής διέγερσης και συστολής των κόλπων και συνακόλουθα και των κοιλιών της καρδιάς³. Η συχνότητά της υπολογίζεται σε 2-4% του γενικού πληθυσμού, παρουσιάζει σημαντική αύξηση προϊούσης της ηλικίας ενώ αναμένεται να αυξηθεί λόγω του αυξημένου προσδόκιμου επιβίωσης³. Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, είναι ασυμπτωματικοί ή παρουσιάζουν συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών, κόπωση, ζάλη, αίσθημα δυσφορίας ή πόνου στο στήθος, μειωμένη ανοχή στη προσπάθεια που μπορούν να φτάσουν μέχρι συγκοπή και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια εφόσον ο ασθενής παρουσιάσει αιμοδυναμική αστάθεια³. Η κολπική μαρμαρυγή εμφανίζει μια σειρά επιπλοκών από τις οποίες ίσως η σημαντικότερη είναι η πρόκληση θρομβοεμβολικών επεισοδίων κυρίως στις εγκεφαλικές αλλά και σε άλλες αρτηρίες της συστηματικής κυκλοφορίας³. Άλλες επιπλοκές αποτελούν η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας/καρδιακή ανεπάρκεια, η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, η αύξηση των νοσηλειών και τελικά η αυξημένη συχνότητα θανάτου³.

1.1.2.Συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και κολπικής μαρμαρυγής

Στην καθημερινή κλινική πρακτική η συνύπαρξη της κολπικής μαρμαρυγής και της στεφανιαίας νόσου συνιστά ένα σχετικά συχνό φαινόμενο⁴. Από το σύνολο των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή μέχρι και το 40% περίπου πάσχουν επίσης από στεφανιαία νόσο, ενώ από την άλλη μέχρι και το 15% των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο εμφανίζουν συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή⁴. Η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση stent συνιστά την πιο συχνή στρατηγική επαναγγείωσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και υπολογίζεται ότι μέχρι και το 10% των ασθενών που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση εμφανίζουν ταυτόχρονα κολπική μαρμαρυγή⁴.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί το γεγονός ότι τα δύο νοσήματα μοιράζονται παρόμοιους παράγοντες κίνδυνου. Τέτοιοι παράγοντες κίνδυνου είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και το κάπνισμα^{3,5}. Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι όταν η κολπική μαρμαρυγή συνδυάζεται με στεφανιαία νόσο αυξάνεται σε σημαντικό βαθμό η νοσηρότητα και η θνητότητα των ασθενών⁶.

1.1.3 Μηχανισμός της θρομβογένεσης στη στεφανιαία νόσο και στην κολπική μαρμαρυγή

Στην αθηροθρομβωτική διαδικασία της στεφανιαίας νόσου σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τόσο τα αιμοπετάλια μέσω της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης τους όσο και ο καταρράκτης της πήξης⁷. Μετά τη ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας έχουμε προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα μέσω ορισμένων υποδοχέων τους που συνδέονται με το κολλαγόνο και με τον παράγοντα Von Willebrand⁷. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων οδηγεί στην απελευθέρωση θρομβοξάνης και ADP από αυτά, μόρια τα οποία προσδένονται σε υποδοχείς επιφανείας άλλων αιμοπεταλίων της κυκλοφορίας προκαλώντας την ενεργοποίησή τους⁷. Σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων διαδραματίζει και ο πηκτικός μηχανισμός και συγκεκριμένα η θρομβίνη η οποία μέσω των υποδοχέων PAR-1 (protease-activated

receptor-1) και PAR-4 ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια⁷. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων πέραν της απελευθέρωσης ADP και θρομβοξαάνης που ενεργοποιούν περισσότερα αιμοπετάλια, έχει ως αποτέλεσμα και την έκφραση υποδοχέων στην επιφάνεια τους οι οποίοι είναι σημαντικοί για τη συσσώρευση τους και τη δημιουργία του θρόμβου⁷. Από την άλλη η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας οδηγεί στην απελευθέρωση ιστικού παράγοντα που πυροδοτεί την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης με τελικό αποτέλεσμα τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες το οποίο σταθεροποιεί τον θρόμβο⁷.

Στην κοιλική μαρμαρυγή η θρομβογένεση συμβαίνει καθώς λόγω της ασυντόνιστης ηλεκτρικής δραστηριότητας και της συνακόλουθης απουσίας οργανωμένων κοιλικών συστολών δημιουργούνται συνθήκες στάσης του αίματος που σε συνδυασμό με την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και άλλες προθρομβωτικές καταστάσεις οδηγούν στη δημιουργία θρόμβων εντός του ωτίου του αριστερού κόλπου που μπορεί να αποσπαστούν και να εμβολίσουν εγκεφαλικές ή άλλες συστηματικές αρτηρίες⁸.

1.1.4 Αντιθρομβωτικά φάρμακα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή κοιλική μαρμαρυγή

Τα κύρια αντιθρομβωτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι τα από του στόματος αντιαιμοπεταλιακά ενώ στους ασθενείς με κοιλική μαρμαρυγή τα από του στόματος αντιπηκτικά (oral anticoagulants-OAC)^{9,10}.

Τα αντιαιμοπεταλιακά από του στόματος στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο περιλαμβάνουν την ασπιρίνη και τους αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων⁹. Η ασπιρίνη προκαλεί μη αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1) των αιμοπεταλίων γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή θρομβοξαάνης A₂ (TXA₂) και συνεπώς μειωμένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων⁹. Στους αναστολείς των υποδοχέων P2Y₁₂ συγκαταλέγονται οι θειενοπυριδίνες (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη) και η τικαγρελόρη⁹. Οι θειενοπυριδίνες αποτελούν προφάρμακα των οποίων οι ενεργοί μεταβολίτες συνδέονται μη αναστρέψιμα με τον P2Y₁₂ υποδοχέα και έτσι αναστέλλουν την επαγόμενη από ADP ενεργοποίηση

των αιμοπεταλίων⁹. Η τικαγρελόρη συνιστά ένα ανάλογο της τριφωσφορικής αδενοσίνης που συνδέεται άμεσα, αναστρέψιμα και ισχυρά με τον P2Y₁₂ υποδοχέα, αναστέλλοντας επίσης την επαγόμενη από ADP ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων⁹.

Τα από του στόματος αντιπηκτικά που χορηγούνται με σκοπό την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (vitamin K antagonists-VKA) όπως η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (non-vitamin K antagonists oral anticoagulants-NOAC), γνωστά και ως άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (direct oral anticoagulants-DOAC)¹⁰. Η χρήση των τελευταίων κερδίζει συνεχώς έδαφος τα τελευταία χρόνια λόγω των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζουν¹⁰. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K δρουν έμμεσα αναστέλλοντας το ένζυμο αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης K στο ήπαρ οδηγώντας έτσι σε μείωση των επιπέδων της βιταμίνης K που δρα ως συμπάραγοντας για την γ καρβοξυλίωση των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης¹⁰. Τελικό αποτέλεσμα είναι η παραγωγή μη λειτουργικών παραγόντων πήξης II,VII,IX και X¹⁰. Τα NOACs προκαλούν άμεση αναστολή ενός από τους παράγοντες της πήξης. Από αυτά το dabigatran αναστέλλει τη θρομβίνη ενώ το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban αναστέλλουν τον ενεργοποιημένο παράγοντα X (X activated-Xa)¹⁰. Σε σύγκριση με τα VKA, τα NOAC προσφέρουν μια σειρά πλεονεκτημάτων όπως η άμεση έναρξη και αποδρομή δράσης, ο μικρότερος αριθμός αλληλεπιδράσεων με τροφές και άλλα φάρμακα καθώς και η σταθερή δοσολογία με ένα αντιπηκτικό αποτέλεσμα που είναι σχετικά προβλέψιμο και δε καθιστά αναγκαία την τακτική διενέργεια ελέγχου της πηκτικότητας¹⁰.

1.2. Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο

Η αντιθρομβωτική αγωγή στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο διαφοροποιείται ανάλογα με το αν πρόκειται για ασθενείς κατά το διάστημα μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (με ή χωρίς ανόσπωση του διαστήματος ST, αντίστοιχα STEMI-ACS (ST elevation myocardial infarction ACS) και NSTEMI-ACS(non ST elevation myocardial infarction ACS) είτε αυτό αντιμετωπίζεται με PCI είτε συντηρητικά ή για ασθενείς που

πάσχουν από χρόνια στεφανιαία νόσο και υποβάλλονται κάποια στιγμή σε PCI λόγω της κλινικής τους εικόνας ή τέλος αν πρόκειται για ασθενείς στο στάδιο της χρόνιας σταθερής στεφανιαίας νόσου όπου ο ασθενής είτε δεν έχει υποστεί ACS ή δεν έχει υποβληθεί σε PCI στο παρελθόν είτε έχει μεσολαβήσει ικανό χρονικό διάστημα από τότε που υπέστη έμφραγμα ή υπεβλήθη σε PCI και η κλινική του κατάσταση θεωρείται σταθεροποιημένη.

1.2.1 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς μετά από ACS ή PCI

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI ή μετά από ACS συστήνεται γενικά να λαμβάνουν για κάποιο χρονικό διάστημα διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και έναν αναστολέα P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη) για την πρόληψη ισχαιμικών στεφανιαίων επεισοδίων όπως η θρόμβωση του stent^{11,12}.

Μετά από ACS που αντιμετωπίζεται συντηρητικά θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 12 μήνες εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις όπως επί υψηλού κινδύνου αιμορραγίας¹³.

Σε ασθενείς μετά από PCI για STEMI-ACS, προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC (European Society of Cardiology) για τα STEMI-ACS (2017) διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή υπό τη μορφή του συνδυασμού της ασπιρίνης μαζί με έναν P2Y₁₂ αναστολέα (τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη ή και κλοπιδογρέλη εφόσον η τικαγρελόρη ή η πρασουγρέλη δεν είναι διαθέσιμες ή αντενδείκνυνται) για χρονικό διάστημα συνολικά δώδεκα (12) μηνών¹³. Ωστόσο σε ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του P2Y₁₂ αναστολέα μετά από έξι (6) μήνες¹³.

Σε ασθενείς μετά από PCI για NSTEMI-ACS προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για τα NSTEMI-ACS (2020) διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με το συνδυασμό ασπιρίνης και ενός P2Y₁₂ αναστολέα για χρονικό διάστημα δώδεκα (12) μηνών¹⁴. Ωστόσο σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του P2Y₁₂ αναστολέα νωρίτερα και συγκεκριμένα μετά από 3 μήνες ενώ η διακοπή αυτή θα μπορούσε να γίνει στους 3-6 μήνες αφού πρώτα σταθμιστούν με προσοχή ο αιμορραγικός και ο ισχαιμικός κίνδυνος¹⁴.

Σε ασθενείς μετά από PCI επί σταθερής στεφανιαίας νόσου, προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για τα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα (2019) να

χορηγείται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη σε χαμηλή δόση 75-100mg και επιπρόσθετα κλοπιδογρέλη σε δόση 75 mg ημερησίως για χρονικό διάστημα συνολικά έξι (6) μηνών¹. Η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής θα πρέπει να συρρικνώνεται στους τρεις (3) μήνες και πιθανόν στον ένα (1) μήνα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για απειλητική για τη ζωή αιμορραγία¹.

1.2.2 Αντιθρομβωτική αγωγή σε χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο

1.2.2.1 Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η χορήγηση μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αποτελεί τη βάση της δευτερογενούς πρόληψης στα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα¹. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για τα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα (2019), οι **ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο** και προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου ή επαναγγείωση προτείνεται να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη σε χαμηλή δόση 75-100mg ημερησίως ή εναλλακτικά κλοπιδογρέλη εφόσον παρουσιάζουν δυσανεξία στην ασπιρίνη¹. Η ασπιρίνη επίσης είναι πιθανόν να είναι χρήσιμη σε ασθενείς που δεν έχουν κάποιο ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή επαναγγείωσης παρά μόνο απεικονιστικά ευρήματα στεφανιαίας νόσου¹. Ο ρόλος της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη έχει αποδειχθεί σημαντικός εδώ πολλά χρόνια καθώς φάνηκε ότι μειώνει τη πιθανότητα σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 19% και την πιθανότητα θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια κατά 9%¹⁵.

Η κλοπιδογρέλη εκτός από τους ασθενείς με δυσανεξία στην ασπιρίνη, θα μπορούσε να προτιμηθεί έναντι της ασπιρίνης σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο ή με ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ (αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου¹. Στη μελέτη CAPRIE συγκρίθηκε η κλοπιδογρέλη με την ασπιρίνη σε υψηλή όμως δόση 325mg σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο (προηγούμενο ΑΕΕ, προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσος) και φάνηκε μια μικρή μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων με την κλοπιδογρέλη έναντι της ασπιρίνης¹⁶. Από την ανάλυση των υποομάδων φάνηκε ότι το όφελος της κλοπιδογρέλης αφορούσε κυρίως τους ασθενείς με

περιφερική αγγειακή νόσο ενώ υπήρχε μια τάση για όφελος από την κλοπιδογρέλη στους ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ¹⁶.

1.2.2.2 Διπλή αντιθρομβωτική αγωγή

Η προσθήκη δεύτερου αντιθρομβωτικού στην ασπιρίνη θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων (διάχυτη πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος με τουλάχιστον ένα από τα κάτωθι: σακχαρώδης διαβήτης που απαιτεί θεραπεία, υποτροπιάζον έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερική αρτηριακή νόσος ή χρόνια νεφρική νόσος με eGFR 15-59 mL/min/1.73 m²) ενώ ενδέχεται να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με μέτριο κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων (τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: πολυαγγειακή/διάχυτη στεφανιαία νόσος, σακχαρώδης διαβήτης που απαιτεί θεραπεία, υποτροπιάζον έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερική αρτηριακή νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια ή χρόνια νεφρική νόσος με eGFR 15-59 mL/min/1.73 m²) με την προϋπόθεση βέβαια ότι δεν εμφανίζουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο¹. Ο υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος προσδιορίζεται από την παρουσία ενός από τα ακόλουθα: προηγούμενο ιστορικό ενδεγκεφαλικής αιμορραγίας ή ισχαιμικού ΑΕΕ, ιστορικό άλλη ενδοκράνιας παθολογικής κατάστασης πρόσφατη γαστρεντερική αιμορραγία ή αναιμία εξαιτίας πιθανής γαστρεντερικής απώλειας αίματος, ηπατική ανεπάρκεια, αιμορραγική διάθεση ή διαταραχή της πήξης, πολύ μεγάλη ηλικία ή ευθραυστότητα, ή νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζεται αιμοδιάλυση ή με GFR<15 ml/min/1.73m²¹.

1.2.2.2.1 Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Τα προηγούμενα χρόνια μελετήθηκε η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με σταθεροποιημένη στεφανιαία νόσο. Στη μελέτη CHARISMA συγκρίθηκε η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη και χαμηλή δόση ασπιρίνης σε σχέση με τη μονοθεραπεία με χαμηλή δόση ασπιρίνης σε ασθενείς με κλινικά έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο ή με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου¹⁷. Η συχνότητα των μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων δε παρουσίασε μείωση στο σύνολο των ασθενών υπό διπλή θεραπεία αλλά ήταν

χαμηλότερη στους ασθενείς με κλινικά έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο¹⁷. Η συχνότητα των μειζόνων αιμορραγιών δε διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων ούτε και η συχνότητα των ενδοκράνιων αιμορραγιών ενώ η συχνότητα των μέτριων αιμορραγιών ήταν υψηλότερη στους ασθενείς υπό διπλή αγωγή¹⁷. Στη μελέτη DAPT αφετέρου φάνηκε ότι η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και έναν P2Y₁₂ αναστολέα (κλοπιδογρέλη ή πρασουγρέλη) από 12 ως 30 μήνες μετά την τοποθέτηση stent οδήγησε σε μείωση των θρομβώσεων του stent και των μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων αλλά συνοδεύτηκε από μια αύξηση των μέτριων ή σοβαρών αιμορραγιών σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη¹⁸.

Τελευταία προέκυψε ενδιαφέρον ως προς το συνδυασμό ασπιρίνης με τικαγρελόρη καθώς στη μελέτη PEGASUS-TIMI 54 φάνηκε ότι η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και ticagrelor 60mg ή 90mg σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου 1-3 έτη πριν και επιπλέον παράγοντες κινδύνου οδήγησε σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων αλλά και σε αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών (χωρίς όμως να αυξηθούν οι θανατηφόρες ή ενδοκράνιες αιμορραγίες) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη¹⁹. Έτσι οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC υποδεικνύουν ότι σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου στους οποίους η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έγινε καλά ανεκτή στο διάστημα των δώδεκα (12) μηνών χωρίς να παρουσιαστούν αιμορραγικές επιπλοκές, η συνέχιση της αγωγής δύναται να γίνει μετά τους δώδεκα (12) μήνες και μέχρι τα τρία (3) έτη με τη μορφή διπλού αντιαιμοπεταλιακού σχήματος με τικαγρελόρη 60mg δύο φορές την ημέρα μαζί με ασπιρίνη¹³.

1.2.2.2.2 Διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με συνδυασμό αντιπηκτικού χαμηλής δόσης και αντιαιμοπεταλιακού

Η αξία του συνδυασμού ενός αντιπηκτικού σε χαμηλή δόση και ενός αντιαιμοπεταλιακού σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο έγκειται στη συνδυαστική τους δράση έναντι στη δημιουργία του θρόμβου καθώς το αντιαιμοπεταλιακό αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ενώ το αντιπηκτικό αναστέλλει τόσο τη δημιουργία ινώδους, το οποίο σταθεροποιεί το θρόμβο όσο και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω της θρομβίνης με βάση τους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η στρατηγική αυτή που είναι γνωστή ως αναστολή διπλής οδού (DPI-dual pathway

inhibition) φαίνεται να έχει συνεργικά αποτελέσματα στην αθηροθρομβωτική διαδικασία και δημιούργησε νέες προοπτικές σε ότι αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή στη στεφανιαία νόσο αλλά και γενικότερα²⁰.

Όσον αφορά τις μελέτες που ασχολήθηκαν με το θέμα προηγήθηκε η δοκιμή του rivaroxaban στους ασθενείς μετά από ACS επιπλέον των αντιαιμοπεταλιακών. Έτσι στη μελέτη ATLAS ACS-TIMI 46 μελετήθηκαν δόσεις rivaroxaban 5 ως 20 mg την ημέρα σε μια ή δυο δόσεις σε ασθενείς με πρόσφατο ACS που ελάμβαναν ασπιρίνη σε χαμηλή δόση με ή χωρίς θειενοπυριδίνη²¹. Η συγχορήγηση rivaroxaban οδήγησε σε μια τάση μείωσης των ισχαιμικών επεισοδίων αλλά αύξησε τον κίνδυνο σημαντικών αιμορραγιών κατά ένα δοσοεξαρτώμενο πρότυπο²¹. Ακολούθως στη μελέτη ATLAS ACS-TIMI 51 εξετάστηκε η χορήγηση 2,5mg ή 5mg rivaroxaban δις ημερησίως επιπλέον της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και θειενοπυριδίνη (κυρίως κλοπιδογρέλη) σε ασθενείς με πρόσφατο ACS²². Η προσθήκη του rivaroxaban μείωσε τον κίνδυνο των μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων αλλά συγχρόνως αύξησε τον κίνδυνο μείζονων και ενδοκράνιων αιμορραγιών χωρίς όμως να αυξηθούν οι θανατηφόρες αιμορραγίες²². Η δόση των 2,5 mg μείωσε και την καρδιαγγειακή και την ολική θνητότητα σε αντίθεση με τη δόση των 5mg²². Αξιοσημείωτη είναι και η μελέτη GEMINI ACS 1 στην οποία φάνηκε ότι σε ασθενείς με πρόσφατο ACS ο συνδυασμός πολύ χαμηλής δόσης rivaroxaban 2,5mgx2 μαζί με έναν P2Y₁₂ αναστολέα προκάλεσε τον ίδιο κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών με το συνδυασμό ασπιρίνης και P2Y₁₂ αναστολέα²³.

Καθοριστική όμως για την ανάδειξη του ρόλου του συνδυασμού των πολύ χαμηλών δόσεων αντιπηκτικού και συγκεκριμένα του rivaroxaban μαζί με αντιαιμοπεταλιακό σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με σταθερή στεφανιαία νόσο υπήρξε η μελέτη COMPASS²⁴. Στη μελέτη COMPASS τυχαιοποιήθηκαν 27395 ασθενείς με υψηλού κινδύνου σταθερή αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο (από τους οποίους το 90% περίπου έπασχε από στεφανιαία νόσο) σε μια αναλογία 1:1:1 να λάβουν είτε διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με πολύ χαμηλή δόση rivaroxaban 2,5mg x2 σε συνδυασμό με ασπιρίνη 100mg x1 είτε χαμηλή δόση rivaroxaban 5mg x2 είτε ασπιρίνη 100mg x1²⁴.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο που ήταν ένας συνδυασμός καρδιαγγειακού θανάτου, ΑΕΕ και εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν λιγότερο συχνό στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας σε σχέση με την ομάδα της μονοθεραπείας με ασπιρίνη (4,1% έναντι 5,4%, HR=0,76, 95% CI 0,66-0,86, p<0,001) ενώ δε διέφερε μεταξύ της ομάδας της χαμηλής δόσης rivaroxaban και της ομάδας της μονοθεραπείας με ασπιρίνη²⁴. Η

θνητότητα από κάθε αιτία όπως και η καρδιαγγειακή θνητότητα παρουσίασαν αξιοσημείωτη μείωση στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας σε σχέση με την ομάδα της ασπιρίνης²⁴.

Από την άλλη η συχνότητα των μειζόνων αιμορραγιών ήταν υψηλότερη στην ομάδα της συνδυασμένης αγωγής σε σχέση με την ομάδα της μονοθεραπείας με ασπιρίνη (3,1% έναντι 1,9%, HR=1,70, 95% CI, 1,40-2,05, p<0,001) ωστόσο δεν υπήρχε διαφορά στις θανατηφόρες και στις ενδοκράνιες αιμορραγίες μεταξύ των 2 ομάδων²⁴. Στην ομάδα της χαμηλής δόσης rivaroxaban οι μειζόνες αιμορραγίες ήταν επίσης περισσότερες από την ομάδα της μονοθεραπείας με ασπιρίνη²⁴.

Βάσει των παραπάνω, στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που έχουν υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο ο συνδυασμός πολύ χαμηλών δόσεων αντιπηκτικού και ειδικότερα του rivaroxaban με αντιαιμοπεταλιακό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων και μείωση της θνητότητας με τίμημα την αύξηση των αιμορραγιών όχι όμως των σοβαρότερων εξ αυτών (θανατηφόρες, ενδοκράνιες).

1.3. Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής χρειάζεται να λαμβάνουν μακράς διάρκειας αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη αυτών των επεισοδίων³. Η απόφαση για τη χορήγηση ή μη αντιπηκτικής αγωγής λαμβάνεται αφού προηγηθεί προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου για θρομβοεμβολικό ΑΕΕ με βάση το CHA₂DS₂-VASc score (Congestive heart failure, Hypertension, Age>75, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74, Sex category)³. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την κολπική μαρμαρυγή (2020) προτείνουν να χορηγείται μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 για άνδρες και ≥ 3 για γυναίκες ενώ επίσης συστήνουν ότι θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση τέτοιας αγωγής σε ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 για άνδρες και ≥ 2 για γυναίκες³. Σε ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc score 0 για άντρες ή 1 για γυναίκες δε συστήνεται χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής³.

Ο αιμορραγικός κίνδυνος στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή αυξάνεται με τη λήψη αντιπηκτικών και μπορεί να εκτιμηθεί μέσω εργαλείων όπως το HAS-BLED score (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly>65 years, Drugs/Alcohol) χωρίς η τιμή αυτού του score να καθορίζει

την απόφαση λήψης ή μη αντιπηκτικού³. Η χρησιμότητα του HAS-BLED score έγκειται στον εντοπισμό πιθανώς τροποποιήσιμων παραγόντων αιμορραγικού κινδύνου και στη διαλογή των ασθενών υψηλού κινδύνου (HAS-BLED score ≥ 3) ώστε να τεθούν υπό στενή παρακολούθηση³.

Η χρησιμότητα των από του στόματος αντιπηκτικών και η υπεροχή τους έναντι των αντιαιμοπεταλιακών στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων φάνηκε χωρίς. Σε μια μεταανάλυση η βαρφαρίνη φάνηκε να μειώνει τα ΑΕΕ σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή κατά 64% (τα ισχαιμικά ΑΕΕ κατά 67%) ενώ τα αντιαιμοπεταλιακά φάνηκε να μειώνουν τα ΑΕΕ μόλις κατά 22% (τα ισχαιμικά ΑΕΕ κατά 21%) σε σχέση με το placebo²⁵. Η μελέτη ACTIVE-W έδειξε ότι ακόμη και ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ήταν κατώτερος της βαρφαρίνης για την πρόληψη μειζόνων αγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που έχουν έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ²⁶.

Ακολούθησαν οι μεγάλες μελέτες που συνέκριναν τα NOAC έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Στη μελέτη RE-LY το dabigatran σε δόση 110mg έδειξε παρόμοια αποτελέσματα ως προς την πρόληψη ΑΕΕ και συστηματικών εμβολών με λιγότερες μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με τη βαρφαρίνη ενώ στη δόση 150mg φάνηκε να μειώνει τη συχνότητα ΑΕΕ και συστηματικών εμβολών σε σχέση με τη βαρφαρίνη χωρίς όμως να μειώνει τις μείζονες αιμορραγίες²⁷. Στη δόση των 150mg το dabigatran έδειξε να μειώνει οριακά και τη θνητότητα²⁷. Στη μελέτη ROCKET-AF το rivaroxaban φάνηκε μη κατώτερο της βαρφαρίνης ως προς την πρόληψη ΑΕΕ και συστηματικών εμβολών ενώ δε διέφερε με τη βαρφαρίνη ως προς τις μείζονες αιμορραγίες²⁸. Στη μελέτη ARISTOTLE το apixaban φάνηκε να μειώνει τη συχνότητα ΑΕΕ και συστηματικών εμβολών, των μειζόνων αιμορραγιών καθώς και οριακά τη συχνότητα θανάτου από όλες τις αιτίες σε σχέση με τη βαρφαρίνη²⁹. Στη μελέτη ENGAGE-AF TIMI 48 τέλος το edoxaban δοκιμάστηκε σε χαμηλή και υψηλή δόση και βρέθηκε μη κατώτερο της βαρφαρίνης ως προς την πρόληψη ΑΕΕ και συστηματικών εμβολών ενώ μείωσε τις μείζονες αιμορραγίες καθώς και τη θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια³⁰. Σε όλες τις παραπάνω μελέτες η χρήση του NOAC έναντι της βαρφαρίνης συνδέθηκε με μείωση των ενδοκράνιων αιμορραγιών^{27,28,29,30}.

Σε μια μεταανάλυση των 4 μεγάλων μελετών φάνηκε ότι τα NOAC σε σχέση με τη βαρφαρίνη μειώνουν τον κίνδυνο ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής κατά 19% (HR 0,81, 95% CI 0,73-0,91, $p < 0,0001$) κάτι που οφειλόταν στη σημαντική μείωση των

αιμορραγικών και όχι των ισχαιμικών ΑΕΕ ενώ επίσης φάνηκε να μειώνουν σε κάποιο βαθμό και την ολική θνητότητα (HR=0,90, 0,85-0,95, p=0,0003)³¹. Σε ότι αφορά το ζήτημα της ασφάλειας η χρήση των NOACs φάνηκε να συνδέεται με σημαντικά λιγότερες ενδοκράνιες αιμορραγίες (HR=0,48, 0,39-0,59, p<0,0001) αλλά και με περισσότερες γαστρεντερικές αιμορραγίες σε σχέση με τη βαρφαρίνη. (HR=1,25, 1,01-1,55, p=0,04) ενώ οι μείζονες αιμορραγίες δε διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό³¹.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα τα οποία αποτυπώνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την κολπική μαρμαρυγή (2020), τα NOAC αποτελούν την πρώτη επιλογή σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και εφόσον ο ασθενής είναι κατάλληλος για λήψη NOAC, ένα NOAC θα πρέπει να προτιμάται έναντι ενός VKA³. Τα NOAC όμως δεν συστήνονται για τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που φέρουν μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή παρουσιάζουν μέτρια ή σοβαρή στένωση της μιτροειδούς, περιπτώσεις στις οποίες φάρμακα πρώτης επιλογής παραμένουν τα VKA³.

Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν ένα-προς-ένα τα NOACs μεταξύ τους και για αυτό δεν υπάρχουν δεδομένα που να δίνουν προβάδισμα σε κάποιον από τους παράγοντες αυτούς έναντι των υπολοίπων. Μεταξύ άλλων ένας λόγος που θα μπορούσε να οδηγήσει στην επιλογή συγκεκριμένων NOACs είναι το δοσολογικό τους σχήμα καθώς ενδέχεται να υπάρχει κάποια προτίμηση των ασθενών για τους παράγοντες που χορηγούνται μια φορά την ημέρα (rivaroxaban, edoxaban) έναντι αυτών που χορηγούνται δύο φορές την ημέρα (dabigatran, apixaban)⁸.

1.4. Αντιθρομβωτική αγωγή σε στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή

Δείχνει λογικό οι ασθενείς με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο να χρειάζονται ένα συνδυασμό αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με στόχο τη μείωση του κινδύνου των θρομβοεμβολικών επεισοδίων από τη μια πλευρά και των ισχαιμικών στεφανιαίων και άλλων αθηροθρομβωτικών επεισοδίων από την άλλη.

Ωστόσο, μια τέτοια συνδυασμένη αντιθρομβωτική αγωγή προκαλεί έναν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν τον ασθενή σε εισαγωγή στο νοσοκομείο ή ακόμη και στο θάνατο.

Ο καθορισμός της βέλτιστης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση και στάθμιση του θρομβωτικού κινδύνου από τη μια και του αιμορραγικού κινδύνου από την άλλη.

1.4.1. Θρομβωτικός κίνδυνος

Ο θρομβωτικός κίνδυνος αναφέρεται στον κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων που εμφανίζουν οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο ιδίως μετά από PCI ή ACS και στον θρομβοεμβολικό κίνδυνο που συνδέεται με κολπική μαρμαρυγή.

Οι περισσότερες ισχαιμικές επιπλοκές που αναφέρονται στις διαθέσιμες μελέτες παρατηρήθηκαν νωρίς και συγκεκριμένα μέσα στον πρώτο μήνα από το ACS³². Υπάρχει ένας αριθμός καλά αναγνωρισμένων παραγόντων που συνδέονται με αύξηση του κινδύνου ισχαιμικών επιπλοκών μετά από PCI ή ACS. Οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται σε: α) αυτούς που αφορούν τον ασθενή και σε β) αυτούς που αφορούν την ίδια την επέμβαση.

Παράγοντες που αφορούν τον ασθενή είναι η κλινική εμφάνιση του ως ACS, το ιστορικό προηγούμενου ACS, το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης του stent υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η παρουσία πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου, η συνυπάρχουσα περιφερική αρτηριακή νόσος, η πρόωμης εγκατάστασης στεφανιαία νόσος (που συμβαίνει σε ηλικία <45 ετών) ή η ταχείας εξέλιξης στεφανιαία νόσος (εμφάνιση νέας βλάβης εντός δύο ετών), ο σακχαρώδης διαβήτης που απαιτεί θεραπεία, η χρόνια νεφρική νόσος (eGFR<60ml/min)^{1,3,13,14}. Αυτοί οι παράγοντες σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό και με τα μακροπρόθεσμα ισχαιμικά επεισόδια και καλό είναι να λαμβάνονται υπόψιν όταν κάνουμε εκτιμήσεις πάνω στη μακροπρόθεσμη αντιθρομβωτική αγωγή.

Χαρακτηριστικά της επέμβασης, συμπεριλαμβανομένης της πολυπλοκότητας της PCI σχετίζονται στενά με τον πρώιμο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών^{3,13,14}. Τέτοια είναι το πολυαγγειακό stenting, η σύνθετη επαναγγείωση (stenting του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας, stenting σε βλάβη επι διχασμού, επέμβαση σε χρόνια ολική απόφραξη, stenting σε τελευταίο μη αποφραγμένο αγγείο) και άλλοι παράγοντες της

επέμβασης (υπολειπόμενη βλάβη, μεγάλο μήκος του stent κλπ.)^{3,13,14}. Τα νεότερης γενιάς μεταλλικά drug-eluting stents παρουσιάζουν καλύτερη αποτελεσματικότητα ως προς τις θρομβωτικές επιπλοκές και συνιστώνται ως οι συσκευές πρώτης επιλογής³³.

Από την άλλη, οι παράγοντες που προκαλούν αύξηση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων μεταξύ των οποίων και καρδιοεμβολικού ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι ως επί το πλείστον αυτοί που περιλαμβάνονται στο CHA₂DS₂-VASc score και συγκεκριμένα η ηλικία άνω των 65 ετών και κυρίως άνω των 75 ετών, το ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η παρουσία αγγειακής νόσου και το θήλυ φύλο³. Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες αυξημένου κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως ο διατεταμένος αριστερός κόλπος, η νεφρική δυσλειτουργία, η αποφρακτική άπνοια ύπνου, το κάπνισμα ή η υπερλιπιδαιμία η επίδραση αρκετών εκ των οποίων αντικατοπτρίζεται μέσω παραγόντων που συμπεριλαμβάνονται στο CHA₂DS₂-VASc score³.

1.4.2. Αιμορραγικός κίνδυνος

Παράγοντες που οδηγούν σε αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου στους υποψηφίους για λήψη αντιθρομβωτικών ασθενείς είναι η μεγάλη ηλικία (>65 ετών), η αρτηριακή υπέρταση, η ηπατική ανεπάρκεια, η χρόνια νεφρική νόσος ιδίως επί GFR<15ml/min/1,73m², το ιστορικό ΑΕΕ ή ενδοκράνιας αιμορραγίας, το ιστορικό αιμορραγίας ή η αιμορραγική διάθεση (π.χ. αναιμία με αιμοσφαιρίνη <11gr/dl), το ασταθές INR (εφόσον ο ασθενής είναι υπό αγωγή με VKA), τα φάρμακα (ταυτόχρονη θεραπεία με OAC και αντιαιμοπεταλιακό, λήψη ΜΣΑΦ) καθώς και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ^{3,13,14}.

Τα score αιμορραγικού κινδύνου όπως το HAS-BLED score συνιστούν ιδιαίτερα χρήσιμα εργαλεία ώστε να αναγνωριστούν και να διορθωθούν δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, αλλά δε χρησιμοποιούνται με σκοπό τη λήψη αποφάσεων ως προς το αν ένας ασθενής θα πρέπει ή όχι για παράδειγμα να θεραπευτεί με αντιπηκτικά³. Ορισμένες στρατηγικές που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας αποτελούν η βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης, η απόφυγη της λήψης ΜΣΑΦ και της κατάχρησης αλκοόλ και η χρήση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων για γαστροπροστασία στους ασθενείς υψηλού κινδύνου³.

1.4.3 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μετά από PCI ή ACS και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή

Το ζήτημα της βέλτιστης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή απασχόλησε σε σημαντικό βαθμό την ιατρική κοινότητα κατά την τελευταία δεκαετία με την έρευνα να εστιάζει κυρίως στο ζήτημα της αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από PCI ή ACS επί συνυπάρχουσας κολπικής μαρμαρυγής. Χρήσιμη κρίνεται η αναφορά ορισμένων στοιχείων που αφορούν την αντιθρομβωτική αγωγή τους ασθενείς αυτούς καθότι κατά κάποιο τρόπο συχνά αποτελούν το προηγούμενο στάδιο στη φυσική ιστορία της νόσου σε σχέση με τους ασθενείς με κατεξοχήν σταθερή στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή ενώ ανά πάσα στιγμή ένας ασθενής που θεωρείται ότι παρουσιάζει σταθερή στεφανιαία νόσο μπορεί να υποστεί ένα ACS ή να υποβληθεί σε PCI. Επίσης δε μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια πότε ένας ασθενής μετά από ACS ή PCI περνά στο στάδιο της σταθερής στεφανιαίας νόσου καθώς αυτό εξαρτάται ουσιαστικά από το εκάστοτε κλινικό σενάριο.

Υπενθυμίζεται ότι στους ασθενείς μετά από PCI ή ACS προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για διάστημα μέχρι ένα έτος ενώ στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και παράγοντες κινδύνους για καρδιοεμβολικά επεισόδια προτείνεται η χορήγηση μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής^{3,13,14}. Θα ίσως ήταν λογικό οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μετά από PCI ή ACS λαμβάνουν ως ιδανικά αποτελεσματικό αντιθρομβωτικό σχήμα το συνδυασμό διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και αντιπηκτικού από του στόματος που είναι γνωστός ως τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Δεδομένου του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου που συνεπάγεται η χρήση ενός τέτοιου σχήματος και με αφορμή τα πλεονεκτήματα που έδειξαν να έχουν τα NOAC έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης K σε προηγούμενες μελέτες, διενεργήθηκαν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες με κεντρικό σκοπό να αναδείξουν ενδεχόμενα πλεονεκτήματα της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με αντιπηκτικό από του στόματος και έναν P2Y₁₂ αναστολέα έναντι της τριπλής αγωγής με αντιπηκτικό από του στόματος, έναν P2Y₁₂ αναστολέα και ασπιρίνη καθώς και πιθανά πλεονεκτήματα των NOAC έναντι των VKA σε αυτό το πλαίσιο^{34,35,36,37,38}.

1.4.3.1 Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

Πρώτη η μελέτη WOEST συνέκρινε την διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με βαρφαρίνη και κλοπιδογρέλη έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI δείχνοντας καλύτερα αποτελέσματα με τη διπλή αγωγή αναφορικά με τις αιμορραγίες αλλά και με το συνδυαστικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης³⁴.

Στη μελέτη PIONEER-AF PCI (2016) συγκρίθηκαν 3 σχήματα σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent: διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με χαμηλή δόση rivaroxaban (15mg x1) σε συνδυασμό με έναν P2Y₁₂ αναστολέα για 12 μήνες, τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με πολύ χαμηλή δόση rivaroxaban (2,5 mgx2) σε συνδυασμό με διπλή αντιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και έναν P2Y₁₂ αναστολέα για 1, 6 ή 12 μήνες ή τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με VKA σε συνδυασμό με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1, 6 ή 12 μήνες³⁵. Τα δύο σχήματα που περιελάμβαναν το rivaroxaban συσχετίστηκαν με μικρότερα ποσοστά κλινικά σημαντικής αιμορραγίας σε σχέση με την τριπλή αγωγή με VKA ενώ δεν υπήρχε διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των 3 σχημάτων³⁵.

Στη μελέτη RE-DUAL PCI (2017) συγκρίθηκαν 3 σχήματα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI: διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με dabigatran 110mgx2 και έναν P2Y₁₂ αναστολέα, διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με dabigatran 150 mg x2 και έναν P2Y₁₂ αναστολέα και τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με VKA σε συνδυασμό με έναν P2Y₁₂ αναστολέα και ασπιρίνη χορηγηθείσα για 1 ως 3 μήνες³⁶. Φάνηκε ότι τα σχήματα με βάση το dabigatran υπερίχαν του τριπλού συνδυασμού σε ότι αφορά τις μείζονες ή σημαντικές αιμορραγίες ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των τριών σχημάτων σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητά τους³⁶.

Η μελέτη AUGUSTUS (2019) η οποία εκτός από ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI συμπεριέλαβε και ασθενείς με ACS που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά έδωσε πιο ξεκάθαρα αποτελέσματα καθώς είχε έναν 2x2 παραγοντικό σχεδιασμό με 4 ομάδες ασθενών: μια υπό διπλή αγωγή με apixaban και έναν P2Y₁₂ αναστολέα, μια υπό διπλή αγωγή με VKA και έναν P2Y₁₂ αναστολέα, μια υπό τριπλή αγωγή με apixaban έναν P2Y₁₂ αναστολέα και ασπιρίνη και μια υπό τριπλή

αγωγή με VKA, έναν P2Y₁₂ αναστολέα και ασπιρίνη³⁷. Χάρη στο σχεδιασμό της μελέτης κατέστη εφικτή η σύγκριση του arixaban έναντι του VKA και της ασπιρίνης (τριπλή αγωγή) έναντι του placebo (διπλή αγωγή)³⁷. Οι μείζονες ή κλινικά σημαντικές αιμορραγίες ήταν λιγότερες με το arixaban σε σχέση με το VKA και με το placebo σε σχέση με την ασπιρίνη³⁷. Επίσης δεν υπήρξε διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ arixaban και VKA καθώς και μεταξύ placebo και ασπιρίνης πλην μιας ελάττωσης των νοσηλειών με το arixaban έναντι του VKA³⁷. Ωστόσο στην ομάδα του placebo διαπιστώθηκε σε σχέση με την ομάδα της ασπιρίνης μια αριθμητική αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση των στεφανιαίων ισχαιμικών επεισοδίων με μια τάση για αύξηση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και ένα σχεδόν διπλάσιο ποσοστό θρομβώσεων του stent³⁷. Παρόλο που αυτά τα ευρήματα δε έφτασαν το όριο της στατιστικής σημαντικότητας, δείχνουν τη σημασία της τριπλής αντιθρομβωτικής κατά την αρχική περίοδο μετά την PCI ή το ACS κατά την οποία ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι υψηλός³⁷.

Στη μελέτη ENTRUST-AF PCI (2019) τέλος συγκρίθηκε σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και μια πρόσφατη PCI η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με edoxaban (60mg x1) σε συνδυασμό με έναν P2Y₁₂ αναστολέα για 12 μήνες με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με VKA σε συνδυασμό με έναν P2Y₁₂ αναστολέα για 12 μήνες και ασπιρίνη για 1-12 μήνες³⁸. Η διπλή αγωγή δε διέφερε από την τριπλή ως προς τις μείζονες ή κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες ενώ δεν υπήρχε διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των 2 σχημάτων³⁸.

Επιπλέον ορισμένες μετααναλύσεις των παραπάνω μελετών έδειξαν την υπεροχή των σχημάτων της διπλής έναντι τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής καθώς και των NOAC έναντι των VKA όσον αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο χωρίς να παρατηρείται διαφορά στα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια^{39,40,41,42} ενώ αξιοσημείωτο είναι ότι σε κάποιες μετααναλύσεις σημειώνεται μια αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης του stent που αφορά τα σχήματα της διπλής αγωγής έναντι της τριπλής^{41,42}.

Οι παραπάνω μελέτες έδωσαν σημαντικές απαντήσεις στα ερωτήματα που υπήρχαν αναφορικά με τον καθορισμό της ιδανικής αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς μετά από PCI ή ACS στους οποίους συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή και αφορούσαν την επιλογή του αντιπηκτικού (NOAC ή VKA), τη χρήση της διπλής έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (και την ενδεχόμενη διάρκεια της τριπλής) και την επιλογή του P2Y₁₂ αναστολέα.

1.4.3.2 Επιλογή του από του στόματος αντιπηκτικού

Σε ότι αφορά την επιλογή του ΟΑC, οι τέσσερις βασικές τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν τα ΝΟΑC με τα VΚΑ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και πρόσφατη PCI ή πρόσφατο ACS είδαμε ότι κατέδειξαν την υπεροχή των ΝΟΑC ιδίως σε ότι αφορά το προφίλ ασφαλείας^{35,36,37,38}. Η συμφωνία των ειδικών της Βόρειας Αμερικής (North American Perspective-2021 update) προτείνει τη χρήση των ΝΟΑC έναντι των VΚΑ στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI, ωστόσο δε δίνει προβάδισμα σε κάποιον από τους παράγοντες αυτούς λόγω της έλλειψης μελετών που να προβαίνουν στην απευθείας σύγκριση τους⁴. Ασθενείς υπό θεραπεία με ένα VΚΑ πριν τη PCI είναι υποψήφιοι για αλλαγή σε ΝΟΑC λόγω του βελτιωμένου προφίλ ασφαλείας των ΝΟΑC⁴. Τα VΚΑ εξακολουθούν να προτιμώνται έναντι των ΝΟΑC σε ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα ή μέτρια ή σοβαρή στένωση μιτροειδούς⁴. Παρόμοια σύσταση ως προς την προτίμηση των ΝΟΑC κάνουν και οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την κολπική μαρμαρυγή του 2020³.

1.4.3.3 Επιλογή της διπλής έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής και χρονική διάρκεια της τριπλής

Όσον αφορά τη χορήγηση διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (με ένα από του στόματος αντιπηκτικό και έναν P2Y₁₂ αναστολέα) έναντι της τριπλής (με ένα από του στόματος αντιπηκτικό, έναν P2Y₁₂ αναστολέα και ασπιρίνη) προκύπτει από τα δεδομένα των τυχαιοποιημένων μελετών ότι η διπλή αγωγή υπερτερεί της τριπλής σε ότι αφορά τις αιμορραγικές επιπλοκές ωστόσο η τριπλή αγωγή θα πρέπει να προτιμάται της διπλής κατά το άμεσο χρονικό διάστημα μετά την PCI ή το ACS για δύο λόγους: πρώτον διότι στις τυχαιοποιημένες μελέτες μεσολάβησε ένα χρονικό διάστημα μερικών ημερών από την PCI ή το ACS μέχρι την τυχαιοποίηση κατά το οποίο οι ασθενείς ελάμβαναν ως επι το πλείστον τριπλή αγωγή και δεύτερον διότι όπως αναφέρθηκε παραπάνω υπήρχε μια τάση για αύξηση των ισχαιμικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης του stent με τη διπλή αγωγή κατά το πρώτο χρονικό διάστημα μετά την PCI ή το ACS^{35,36,37,38}. Έτσι οι ασθενείς αυτοί συνιστάται να λαμβάνουν αρχικά τριπλή αγωγή η οποία μετά από άλλοτε άλλο σύντομο χρονικό διάστημα θα αποκλιμακώνεται σε διπλή^{3,4,14}. Όσον αφορά τη διάρκεια της τριπλής αγωγής, ουσιαστικά δηλαδή τη διάρκεια

χορήγησης της ασπιρίνης, η συμφωνία των ειδικών της Βόρειας Αμερικής (North American Perspective-2021 update) προτείνει ως βασική στρατηγική να χορηγείται η ασπιρίνη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας μετά τη PCI (που διαρκεί γενικά 1-2 ημέρες) και μέχρι 1 εβδομάδα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού⁴. Η συγκεκριμένη χρονική διάρκεια λήψης της ασπιρίνης προτείνεται επίσης επί παρουσίας μειζόνων παραγόντων κινδύνου για αιμορραγία ανεξαρτήτως του θρομβωτικού κινδύνου⁴. Αν όμως ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι υψηλός και απουσιάζουν τα μείζονα κριτήρια για αιμορραγία η ασπιρίνη δύναται να συνεχιστεί για χρονικό διάστημα μέχρι ένα (1) μήνα, δεδομένου ότι υφίσταται μια πιθανότητα για αύξηση των θρομβωτικών επιπλοκών με τη διπλή θεραπεία κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα⁴. Μετά τον πρώτο μήνα φαίνεται ότι η ασπιρίνη συνεχίζει να προκαλεί αύξηση των αιμορραγιών χωρίς να περιορίζει σημαντικά τα ισχαιμικά επεισόδια και γι' αυτό η παράταση της θεραπείας με ασπιρίνη πέρα από τον ένα μήνα μετά τη PCI δεν συστήνεται⁴. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την κολπική μαρμαρυγή 2020 κάνουν αντίστοιχη σύσταση προτείνοντας τη σύντομη διακοπή της ασπιρίνης εντός μιας εβδομάδας από την PCI όταν ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent είναι μικρός και υπολείπεται του αιμορραγικού κινδύνου ενώ συστήνουν να εξετάζεται η χορήγηση τριπλής αγωγής από 1 εβδομάδα μέχρι 1 μήνα μετά την PCI όταν ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent υπερτερεί του αιμορραγικού κινδύνου³. Παρόμοιες είναι οι συστάσεις των κατευθυντηρίων οδηγιών της ESC για τα NSTEMI (2020)¹⁴. Η χρονική διάρκεια λήψης της ασπιρίνης επομένως προσδιορίζεται μετά από προσεκτική στάθμιση του ισχαιμικού και του αιμορραγικού κινδύνου.

1.4.3.4 Επιλογή του P2Y₁₂ αναστολέα

Σε ότι αφορά την επιλογή του P2Y₁₂ αναστολέα σε ασθενείς μετά από PCI ή ACS και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα δεδομένα από τις μελέτες αφορούσαν κυρίως την κλοπιδογρέλη καθώς η πρασουγρέλη χρησιμοποιήθηκε -σε πολύ χαμηλό ποσοστό ενώ η τικαγρελόρη χρησιμοποιήθηκε επίσης περιορισμένα αλλά σε υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με την πρασουγρέλη^{35,36,37,38}. Με βάση τη συμφωνία των ειδικών της Βόρειας Αμερικής (North American Perspective-2021 update) δε συνιστάται η χρήση της πρασουγρελης σε αυτό το πλαίσιο ενώ η τικαγρελόρη θα πρέπει να φυλάσσεται λόγω της ισχυρότερης δράσης της για τους ασθενείς με τον υψηλότερο ισχαιμικό κίνδυνο (πχ ασθενείς με ACS και σύνθετη

αγγειοπλαστική) που έχουν όμως αποδεκτό αιμορραγικό κίνδυνο⁴. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για το NSTEMI-ACS (2020) θεωρούν πιθανώς χρήσιμη τη λήψη διπλής αγωγής με OAC σε συνδυασμό με τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μετά από PCI οι οποίοι εμφανίζουν μέτριο ή υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης του stent¹⁴.

Συμπερασματικά η διάρκεια της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής όπως και η επιλογή του OAC και του P2Y₁₂ αναστολέα οφείλουν να υπόκεινται σε εξατομίκευση με βάση τη συνεκτίμηση του αθηροθρομβωτικού, του καρδιοεμβολικού και του αιμορραγικού κινδύνου καθώς δεν υπάρχει κάποιος συγκεκριμένος παράγοντας ή κάποιο score που να παρέχει μια ξεκάθαρη λύση για το ζήτημα.

1.4.4 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή

Ο ασθενείς με κατεξοχήν σταθερή στεφανιαία νόσο είναι οι στεφανιαίοι ασθενείς που δεν ανήκουν στην παραπάνω ομάδα, δηλαδή αυτοί που έχουν υποστεί ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή έχουν υποβληθεί σε επέμβαση επαναγγείωσης των στεφανιαίων αρτηριών τουλάχιστον 1 έτος νωρίτερα ή δεν έχουν υποστεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και δεν έχουν υποβληθεί σε επέμβαση επαναγγείωσης στο παρελθόν αλλά παρουσιάζουν αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο. Η ανασκόπηση της αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς αποτελεί το αντικείμενο του ειδικού μέρους αυτής της εργασίας.

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία και Αποτελέσματα Μελετών

2.1. Στόχος έρευνας

Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης αποτελεί η συγκεντρωτική παρουσίαση των δημοσιευμένων δεδομένων από μελέτες και μεταanalύσεις των τελευταίων ετών σε ότι αφορά το θέμα της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή. Κύριος στόχος της εργασίας είναι η σύγκριση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης αγωγής με αντιπηκτικό από του στόματος και αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο έναντι της μονοθεραπείας με αντιπηκτικό στους ασθενείς αυτούς.

2.2. Μεθοδολογία έρευνας

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων MEDLINE μέσω της Pubmed για μελέτες παρατήρησης, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και μεταanalύσεις με αντικείμενο την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (που ορίστηκαν ως επι το πλείστον ως ασθενείς με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή επέμβασης επαναγγείωσης των στεφανιαίων αρτηριών τουλάχιστον 1 έτος πρωτύτερα ή μόνο αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο) και συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής που δημοσιεύτηκαν κατά τη τελευταία δεκαετία σε σχέση με τον Μάιο του 2022. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με χρήση των όρων “antithrombotic”, “anticoagulant”, “antiplatelet”, “atrial fibrillation”, “stable coronary artery disease” και επιλέχθηκαν πέντε μελέτες παρατήρησης, δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και τέσσερις μετα-analύσεις.

2.3. Μελέτες παρατήρησης

2.3.1. CORONOR registry

Στη μελέτη CORONOR (2014) συμπεριελήφθησαν 4184 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (ήτοι με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή επαναγγείωσης στεφανιαίων ή παρουσία στένωσης στεφανιαίας αρτηρίας>50% στη στεφανιογραφία και τουλάχιστον διάστημα 1 έτους μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου ή επαναγγείωση με PCI ή CABG (coronary artery by-pass graft) από το Φεβρουάριο 2010 μέχρι τον Απρίλιο 2011⁴³. Το 11,1% ελάμβανε VKA κυρίως για κολπική μαρμαρυγή από τους οποίους το 1/4 (n=119) μόνο VKA ενώ τα 3/4 (n=342) συνδυασμένη αγωγή με VKA+SAPT(single antiplatelet)⁴³. Το αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο ήταν κατά πλειοψηφία ασπιρίνη και λιγότερο κλοπιδογρέλη⁴³.

Η συχνότητα του σύνθετου καταληκτικού σημείου των ισχαιμικών επεισοδίων που ήταν ένας συνδυασμός του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος μυοκαρδίου και του μη αιμορραγικού ΑΕΕ δεν διέφερε μεταξύ της ομάδας του συνδυασμού VKA+SAPT και της ομάδας της μονοθεραπείας με VKA (προσαρμοσμένος HR:1,15, 95% CI 0,58-2,27, p=0,697)⁴³. Την ίδια στιγμή, η ομάδα της συνδυασμένης αγωγής παρουσίαζε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα αιμορραγιών σε σχέση με την ομάδα της μονοθεραπείας με VKA⁴³.

2.3.2. Danish registries

Η ανάλυση των Lamberts Morten et.al. (2014) συμπεριέλαβε 8700 ασθενείς (μέση ηλικία 74,2 έτη) με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο μεταξύ 2001 και 2011 από τις Danish registries⁴⁴. Τα σχήματα τα οποία ελάμβαναν οι ασθενείς ήταν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη), διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, μονοθεραπεία με VKA, διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με VKA και ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη και τέλος τριπλή αγωγή με VKA + διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή⁴⁴. Συνολικά 3243 ασθενείς (37%) ελάμβαναν VKA κατά την ένταξή τους (VKa: 950 ασθενείς, VKA+ασπιρίνη: 1471 ασθενείς, VKA+ κλοπιδογρέλη: 322 ασθενείς, VKA+ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη:500 ασθενείς)⁴⁴.

Τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το έμφραγμα μυοκαρδίου/θάνατος από στεφανιαία νόσο και τα θανατηφορα/μη θανατηφόρα θρομβοεμβολικά επεισόδια (ισχαιμικά ΑΕΕ και συστηματικές αρτηριακές εμβολές)⁴⁴. Ως κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ορίστηκε η θανατηφόρος/μη θανατηφόρος αιμορραγία⁴⁴. Δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος από όλες τις αιτίες⁴⁴.

Ο κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου/θανάτου από στεφανιαία νόσο δε διέφερε για την ομάδα VKA+ασπιρίνη (σχετικός κίνδυνος 1.12 (95% CI 0,94-1,34) και την ομάδα VKA+κλοπιδογρέλη (σχετικός κίνδυνος 1,53, 95% CI 0,93-2,52) όταν συγκρίθηκαν με την ομάδα της μονοθεραπείας με VKA⁴⁴. Επίσης δεν υπήρξε διαφορά στον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων για όλα τα σχήματα που περιελάμβαναν VKA με σχετικό κίνδυνο 0,86 (95% CI 0,67-1,09) στο σχήμα με VKA+ασπιρίνη και 1,56 (95% CI 0,84-2,90) στο σχήμα VKA+κλοπιδογρέλη έναντι της μονοθεραπείας με VKA⁴⁴. Τέλος δεν υπήρξε διαφορά στη θνητότητα από όλες τις αιτίες στο συνδυασμό VKA+ασπιρίνη (σχετικός κίνδυνος 0,99, 95% CI 0,86-1,13) και στο συνδυασμό VKA+κλοπιδογρέλη (σχετικός κίνδυνος 1,39, 95% CI 0,94-2,06) συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με VKA⁴⁴.

Από την άλλη πλευρά, ο κίνδυνος αιμορραγίας παρουσίασε αύξηση με την προσθήκη ασπιρίνης (σχετικός κίνδυνος 1,50, 95% CI 1,23-1,82) ή κλοπιδογρέλης (σχετικός κίνδυνος 1,84, 95% CI 1,11-3,06) στη μονοθεραπεία με VKA⁴⁴.

Τέλος, σε ότι αφορά το σύνθετο καταληκτικό σημείο που περιλάμβανε το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, την αιμορραγία και τη θνητότητα από όλες τις αιτίες δεν υπήρξε όφελος με τη χρήση επιπλέον αντιαιμοπεταλιακού στη θεραπεία με VKA⁴⁴.

2.3.3. REACH registry

Η ανάλυση των Gilles Lemesle et al (2017) διενεργήθηκε αντλώντας δεδομένα από τη REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) registry⁴⁵. Η REACH registry αποτελεί μια μεγάλη προοπτική διεθνή κοόρτη σταθερών εξωτερικών ασθενών με αθηροθρομβωτική νόσο ή τουλάχιστον 3 παράγοντες για αθηροθρομβωτική νόσο⁴⁵.

Οι συγγραφείς εστίασαν σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή υπό VKA και διαθέσιμο το ιστορικό λήψης αντιαιμοπεταλιακού⁴⁵. 2347 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο συμπεριελήφθησαν⁴⁵. Η ένταξη έγινε μεταξύ 2003-2004⁴⁵. Κατά την ένταξη περίπου τα 2/3 των ασθενών (1481 ασθενείς, 63,1%) ελάμβαναν μόνο VKA ενώ το 1/3 περίπου (866 ασθενείς, 36,9% ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακό πέραν του VKA (συμπεριλαμβανομένου ποσοστού 3,9%

υπό DAPT)⁴⁵. Η κλινική παρακολούθηση των ασθενών διήρκεσε μέχρι 4 χρόνια⁴⁵. Μετά από 1:1 αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσεων, προέκυψαν 2 ισοδύναμες υποομάδες που αποτελούνταν από 755 άτομα η καθεμία⁴⁵. Οι ομάδες αυτές ήταν καλά αντιστοιχισμένες όσον αφορά τα βασικά χαρακτηριστικά⁴⁵.

Στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης υπολογίστηκε ο μη προσαρμοσμένος HR για το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου ή ΑΕΕ) των ασθενών που ελάμβαναν συνδυασμένη αγωγή έναντι αυτών που ελάμβαναν μονοθεραπεία με VKA και ήταν 0.95 (95% CI:0,69-1,31, p=0,81)⁴⁶. Τα αποτελέσματα δε διέφεραν σε ότι αφορά την προσαρμοσμένη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στον αντιστοιχισμένο με βάση τις τάσεις πληθυσμό (HR=0,85 95% CI: 0,64-1.14, p=0,27)⁴⁵. Οι 2 ομάδες δε διέφεραν επίσης στην επίπτωση των ξεχωριστών συστατικών του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (καρδιαγγειακή θνητότητα, έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ) και στη θνητότητα από όλες τις αιτίες⁴⁵.

Οι σημαντικές αιμορραγίες (αιμορραγίες που οδήγησαν σε νοσηλεία ή σε μετάγγιση) εμφάνισαν από την άλλη αύξηση που ήταν οριακά μη στατιστικά σημαντική τόσο σε ότι αφορούσε τη συνολική μελέτη για τη συνδυασμένη αγωγή OAC+APT έναντι της μονοθεραπείας με OAC (HR:1,55 95% CI: 0,97-2,48, p=0,067) ενώ το ίδιο οριακό αποτέλεσμα φάνηκε με τη θεραπεία συνδυασμού έναντι της μονοθεραπείας με OAC στην προσαρμοσμένη ανάλυση που αφορούσε τον αντιστοιχισμένο με βάση τις τάσεις-πληθυσμό (HR: 1,87, 95% CI: 0.99-3.50, p=0,051)⁴⁵.

2.3.4. PREFER in AF και PREFER in AF PROLONGATION registries

Στην ανάλυση των Giuseppe Patti et al. (2018) τα δεδομένα των ασθενών προήλθαν από 2 προοπτικά, Ευρωπαϊκά registries παρατήρησης: το Prevention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) διενεργηθέν μεταξύ 2012-2014 και το Prevention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF PROLONGATION) διενεργηθέν μεταξύ 2014-2016⁴⁶.

Συνολικά περιλήφθηκαν 1058 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή stenting των στεφανιαίων αρτηριών τουλάχιστον 1 έτος πρωτύτερα)⁴⁶. Από τους ασθενείς αυτούς 710 έλαβαν μονοθεραπεία με OAC, και 348

έλαβαν OAC + SAPT⁴⁵. Το OAC ήταν είτε VKA (το 95% των 665 ασθενών από την PREFER in AF) είτε NOAC (και οι 393 ασθενείς της PREFER in AF PROLONGATION)⁴⁶. Στο 89% των ασθενών υπό OAC+SAPT το αντιαιμοπεταλιακό ήταν η ασπιρίνη⁴⁶. Εκτίμηση στα πλαίσια παρακολούθησης των ασθενών έγινε κατά μέσο όρο σε 12 ± 2 μήνες⁴⁶.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο που περιλάμβανε το συνδυασμό μείζονος αιμορραγίας ή ACS εμφάνιζε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς υπό συνδυασμένη αγωγή σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόνο OAC (7,9 έναντι 4,2 ανά 100 ασθενείς/έτος με ένα προσαρμοσμένο HR: 1,84, 95% CI:1,01-3,37, p=0,048)⁴⁶.

Το ίδιο συνέβη με το δευτερεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο που αποτελούνταν από τις μείζονες αιμορραγίες, τα ACS και τα ΑΕΕ και του οποίου η επίπτωση ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς υπό συνδυασμένη αγωγή συγκριτικά με εκείνους υπό μονοθεραπεία με OAC (7,9 έναντι 4,3 ανά 100 ασθενείς/έτος, προσαρμοσμένος HR: 1,84, 95% CI: 1,01-3,37, p=0,048)⁴⁶.

Τα ACS εμφάνισαν υψηλότερη επίπτωση στους ασθενείς υπό OAC + SAPT συγκρινόμενους με εκείνους υπό μονοθεραπεία με OAC (5,2 έναντι 2,4 ανά 100 ασθενείς/έτος, προσαρμοσμένος HR:2,10, 95% CI: 1,05-4,57, p=0,034)⁴⁶.

Τέλος, η συχνότητα της μείζονος αιμορραγίας φάνηκε υψηλότερη στους ασθενείς που ελάμβαναν διπλή αντιθρομβωτική αγωγή έναντι των ασθενών υπό OAC μόνο του (3,5 έναντι 1,9 ανά 100 ασθενείς/έτος, προσαρμοσμένος HR: 2,28, 95% CI: 1,00-5,19, p=0,05)⁴⁶. Υπεύθυνες για την αύξηση των αιμορραγιών στη συγκεκριμένη ομάδα ήταν κυρίως οι μη γαστρεντερικές αιμορραγίες⁴⁶.

2.3.5. OLTAT registry

Η OLTAT registry (2018) ήταν μια μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης που αφορούσε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με OAC⁴⁷. Οι ασθενείς αυτοί νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο Pitie Salpetriere μεταξύ 2010 και 2015 και για να πληρούν τα κριτήρια της σταθερής στεφανιαίας νόσου θα έπρεπε είτε να έχουν μια τουλάχιστον βλάβη >50% σε ένα στεφανιαίο αγγείο >2mm είτε να έχουν υποβληθεί σε επαναγγείωση των στεφανιαίων

κατά το παρελθόν χωρίς όμως να έχουν ιστορικό ACS ή παρέμβασης στα στεφανιαία αγγεία κατά το τελευταίο έτος⁴⁷.

Συμπεριελήφθησαν 606 ασθενείς με μέση ηλικία 73,4 έτη και μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 2,8 έτη⁴⁷. Η ομάδα του OAC αριθμούσε 172 ασθενείς (28,4%) και η ομάδα της OAC+SAPT 434 ασθενείς (71,6%)⁴⁷. Το OAC ήταν στην πλειοψηφία των ασθενών VKA και λιγότερο NOAC ενώ το αντιαιμοπεταλιακό ήταν ασπιρίνη σε ποσοστό >90% ή κλοπιδογρέλη⁴⁷. Για την ανάλυση με βάση την αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσεων δημιουργήθηκαν 2 ομάδες των 127 ασθενών η καθεμία⁴⁷. Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκαν τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (MACCE), τα οποία ήταν ένας συνδυασμός της καρδιαγγειακής θνητότητας, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και των ισχαιμικών ΑΕΕ⁴⁷.

Κατά τη διάρκεια της 5ετούς παρακολούθησης τα ποσοστά των MACCE ήταν 30,9% στην ομάδα OAC + SAPT έναντι 26,8% στην ομάδα OAC αντίστοιχα, (προσαρμοσμένος HR 1,1 (0,8-1,6), p=0,58)⁴⁷. Επίσης τα εμφράγματα του μυοκαρδίου (10,1% έναντι 8,1% αντίστοιχα, p=0,451) και τα ΑΕΕ (4,4% έναντι 5,8% αντίστοιχα, p=0,455) δε διέφεραν στις 2 ομάδες⁴⁷. Παρατηρήθηκε μια αύξηση της συνολικής θνητότητας στην ομάδα OAC + SAPT συγκρινόμενη με την ομάδα OAC (29,5% έναντι 20,8% αντίστοιχα, προσαρμοσμένος HR 1.4 (95% CI 1,0-2,0 p=0,049) η οποία όμως οφειλόταν κατά βάση σε μη καρδιολογικά αίτια⁴⁷.

Επίσης, η ομάδα OAC+SAPT παρουσίαζε περισσότερα κλινικώς σημαντικά αιμορραγικά συμβάντα συγκρινόμενη με την ομάδα OAC (28,3% έναντι 18,5% αντίστοιχα, προσαρμοσμένος HR 1.8 (1,2-2,8), p=0,005)⁴⁷.

2.4. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

2.4.1. OAC-ALONE μελέτη

Η OAC-ALONE (Optimizing Antithrombotic Care in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Stent) δημοσιευθείσα το 2019 αποτέλεσε την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολόγησε τα αποτελέσματα της προσθήκης αντιαιμοπεταλιακού στο OAC σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και

συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή⁴⁸. Πρόκειται για μια πολυκεντρική προοπτική, ανοιχτού τύπου μελέτη μη κατωτερότητας που πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία και συνέκρινε τη μονοθεραπεία με OAC σε σχέση με τη συνδυασμένη αγωγή με OAC και SAPT (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πέρα από το 1 έτος μετά από stenting σε ένα πρότυπο τυχαιοποίησης 1:1⁴⁸.

Οι εγγραφές των ασθενών ξεκίνησαν το Νοέμβριο του 2013 και ολοκληρώθηκαν το Δεκέμβριο του 2016⁴⁸. Αν και ο αρχικός σχεδιασμός της μελέτης προέβλεπε να συμπεριληφθούν 2000 ασθενείς εντός χρονικού διαστήματος 12 μηνών, οι εγγραφές των ασθενών σταμάτησαν αφού συμπεριελάβε 696 ασθενείς από 111 κέντρα σε 38 μήνες⁴⁸. Από τους ασθενείς που ενεγράφησαν, οι 690 ασθενείς περιελήφθησαν στην τρέχουσα ανάλυση⁴⁸. Από αυτούς οι 344 κατετάγησαν στην ομάδα της μονοθεραπείας με OAC και οι 346 στην ομάδα του συνδυασμού OAC και SAPT⁴⁸. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 75 έτη και το μέσο διάστημα που μεσολάβησε από την τελευταία PCI μέχρι την εγγραφή ήταν τα 4,5 έτη⁴⁸. Ως OAC χρησιμοποιήθηκε η βαρφαρίνη στο 75,2% και κάποιο άμεσο από του στόματος αντιπηκτικό στο 24,8% των ασθενών ενώ το αντιαιμοπεταλιακό ήταν ασπιρίνη στο 85,9% και κλοπιδογρέλη στο 14,5%⁴⁸. Το μέσο διάστημα παρακολούθησης ήταν τα 2,5 έτη⁴⁸. Κατά τη διάρκεια της μελέτης σημαντικός αριθμός ασθενών μεταπήδησε από το ένα σχήμα στο άλλο (12,2% στην ομάδα της μονοθεραπείας και 9,0% στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας)⁴⁸.

Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε ένας συνδυασμός του θανάτου από όλες τις αιτίες, του εμφράγματος μυοκαρδίου, του ΑΕΕ ή της συστηματικής εμβολής⁴⁸. Ως μείζον δευτερεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε ο συνδυασμός του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου και της μείζονος αιμορραγίας οριζόμενης βάσει της ταξινόμησης της International Society on Thrombosis and Haemostasis⁴⁸. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε σε 54 ασθενείς (15,7%) στην ομάδα της μονοθεραπείας με OAC και σε 47 ασθενείς (13,6%) στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας (σχετικός κίνδυνος 1,16, 95% CI, 0,79-1,72, p=0,20 για μη κατωτερότητα και p=0,45 για ανωτερότητα)⁴⁸. Το μείζον δευτερεύον καταληκτικό σημείο από την άλλη παρατηρήθηκε σε 67 ασθενείς (19,5%) στην ομάδα της μονοθεραπείας με OAC και σε 67 ασθενείς (19,4%) στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας (σχετικός κίνδυνος 0,99, 95% CI, 0,71-1,39, p=0,016 για μη κατωτεροτητα, p=0,96 για ανωτερότητα)⁴⁸. Σε ότι αφορά τα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία δε φάνηκαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων σε ότι αφορά τη θνητότητα από κάθε αίτια, την καρδιαγγειακή θνητότητα, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα ΑΕΕ ή τις

συστηματικές εμβολές⁴⁸. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην ομάδα της συνδυασμένης αγωγής υπήρχε μια αριθμητική αλλά όχι στατιστικά σημαντική μείωση όσον αφορά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τη θρόμβωση του stent⁴⁸. Σε ότι αφορά τις μείζονες αιμορραγίες, αυτές ήταν λιγότερες στην ομάδα της μονοθεραπείας χωρίς όμως αυτό να αποδειχθεί στατιστικά σημαντικό ανεξάρτητα από το σύστημα με το οποίο αυτές ορίστηκαν (ISTH ή TIMI)⁴⁸.

Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη δεν πέτυχε να καταδείξει τη μη κατωτερότητα της μονοθεραπείας με OAC σε σχέση με τη συνδυασμένη θεραπεία με OAC και μονή αντιαμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σταθερή στεφανιαία νόσο πέρα από τον 1 χρόνο μετά το stenting⁴⁸. Αυτό πιθανόν οφειλόταν στο γεγονός ότι η εγγραφή των ασθενών τερματίστηκε πρόωρα⁴⁸. Συνεπώς, η μελέτη στερούνταν της απαιτούμενης ισχύος και στην πράξη θεωρήθηκε μη ολοκληρωμένη⁴⁸.

2.4.2 AFIRE μελέτη

Η μελέτη AFIRE (Atrial fibrillation and Ischemic Events with Rivaroxaban in Patients with Stable Coronary Artery Disease), δημοσιευθείσα το 2019, ήταν η δεύτερη κατά σειρά τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με OAC έναντι της συνδυασμένης θεραπείας με OAC+SAPT σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή⁴⁹. Πρόκειται για μια πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία, ήταν ανοιχτού τύπου και σε αυτή τυχαιοποιήθηκαν 2236 ασθενείς που ενεγράφησαν μεταξύ Σεπτεμβρίου 2015 και Φεβρουαρίου 2017 σε μια αναλογία 1:1⁴⁹. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 74 έτη⁴⁹.

Σε αντιπαράβολή με την OAC-ALONE, δε συμμετείχαν αποκλειστικά ασθενείς στους οποίους είχε τοποθετηθεί stent⁴⁹. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη θα έπρεπε να εκπληρώνουν ένα από τα ακόλουθα 3 κριτήρια: μια προηγηθείσα PCI τουλάχιστον 1 έτος πριν την εγγραφή με ή χωρίς τοποθέτηση stent, ένα ιστορικό αγγειογραφικά επιβεβαιωμένης στεφανιαίας νόσου (με στένωση τουλάχιστον 50%) που δεν προορίζεται για επαναγγείωση ή ένα ιστορικό CABG που πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 1 έτος πριν την εγγραφή⁴⁹. Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη εφόσον πληρούσαν ένα από τα παρακάτω κριτήρια: ιστορικό θρόμβωσης του stent, συνυπάρχων ενεργός όγκος και φτωχά ρυθμιζόμενη υπέρταση⁴⁹.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ισοδύναμες ομάδες από τις οποίες η μια έλαβε μονοθεραπεία με rivaroxaban και η δεύτερη συνδυασμένη θεραπεία με rivaroxaban και αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο (ασπιρίνη ή ένας P2Y₁₂ αναστολέας) το οποίο επιλεγόταν κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού⁴⁹. Η δοσολογία του rivaroxaban ήταν μειωμένη σύμφωνα με τα προβλεπόμενα στις κατευθυντήριες οδηγίες στην Ιαπωνία (10mg x1 σε GFR 15-49 ml/min και 15mg x1 σε GFR ≥ 50ml/min)⁴⁹. Μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας στο 70,2% (778 ασθενείς) χορηγήθηκε ασπιρίνη ενώ στο 26,8% (297 ασθενείς) χορηγήθηκε ένας P2Y₁₂ αναστολέας⁴⁹.

Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ορίστηκε ο συνδυασμός, θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, ΑΕΕ, συστηματικής εμβολής, εμφράγματος μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης που απαιτεί επαναγγείωση⁴⁹. Η ανάλυση αυτού του καταληκτικού σημείου έγινε ως προς τη μη κατωτερότητα με όριο μη κατωτερότητας το 1,46⁴⁹. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία όπως αυτή ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της International Society on Thrombosis and Hemostasis⁴⁹. Αυτό το καταληκτικό σημείο αναλύθηκε για ανωτερότητα⁴⁹. Αξιολογήθηκε επίσης και μια σειρά δευτερευόντων καταληκτικών σημείων μεταξύ των οποίων τα συστατικά του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας όπως και τα συνολικά ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα (θάνατος από κάθε αιτία, έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, μείζων αιμορραγία)⁴⁹.

Με τη μελέτη AFIRE συγκρίθηκε η μονοθεραπεία με rivaroxaban με τη συνδυασμένη αγωγή με rivaroxaban μαζί με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ως προς τα παραπάνω πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία⁴⁹. Η αυξημένη θνητότητα που παρατηρήθηκε στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας οδήγησε στον πρόωρο τερματισμό της μελέτης⁴⁹. Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν τελικά 24,1 μήνες⁴⁹.

Η μονοθεραπεία με rivaroxaban αποδείχθηκε μη κατώτερη της συνδυασμένης θεραπείας με rivaroxaban + SAPT για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας με συχνότητα επεισοδίων 4,14% και 5,75% ανά ασθενή-έτη αντίστοιχα (σχετικός κίνδυνος 0,72, 95% CI 0,55 ως 0,95, p<0,001 για μη κατωτερότητα)⁴⁹. Την ίδια στιγμή η μονοθεραπεία με rivaroxaban φάνηκε να είναι ανώτερη της συνδυασμένης θεραπείας αναφορικά με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας με συχνότητα μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων 1,62% και 2,76% ανά ασθενή-έτη αντίστοιχα (σχετικός κίνδυνος 0,59, 95% CI 0,39-0,89, p=0,01)⁴⁹.

Όσον αφορά τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, η θνητότητα από όλες τις αιτίες φάνηκε ότι ήταν χαμηλότερη μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν μονοθεραπεία σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία με συχνότητες 1,85% και 3,37% ανά ασθενή-έτη αντίστοιχα (σχετικός κίνδυνος 0,55, 95% CI 0,38-0,81)⁴⁹. Αυτό οφειλόταν στη χαμηλότερη επίπτωση τόσο του καρδιολογικού όσο και του μη καρδιολογικού θανάτου⁴⁹. Αξίζει να σημειωθεί η μειωμένη συχνότητα αιμορραγικών ΑΕΕ στην ομάδα της μονοθεραπείας έναντι της θεραπείας συνδυασμού (HR:0,30, 95% CI 0,10-0,92)⁴⁹. Η συχνότητα των συνολικών ανεπιθύμητων κλινικών συμβάντων τα οποία ορίστηκαν ως ένας συνδυασμός του θανάτου από όλες τις αιτίες, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του ΑΕΕ ή της μείζονος αιμορραγίας βρέθηκε να είναι χαμηλότερη στην ομάδα της μονοθεραπείας σε σχέση με την ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας (HR:0,62, 95% CI 0,47-0,82)⁴⁹.

Από μια υποανάλυση της μελέτης AFIRE που μελέτησε την υποομάδα των ασθενών οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε stenting τουλάχιστον 1 έτος πριν, διαπιστώθηκαν παρόμοια αποτελέσματα με τη συνολική μελέτη όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με OAC με βελτίωση μάλιστα των ευρημάτων αυξανόμενου του διαστήματος που μεσολαβούσε μεταξύ της αγγειοπλαστικής και της ένταξης των ασθενών στη μελέτη⁵⁰.

Επιπλέον σε μια post-hoc ανάλυση της AFIRE όπου οι ασθενείς της μελέτης χωρίστηκαν σε αυτούς με ιστορικό αθηροθρομβωτικής νόσου (ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, ΑΕΕ ή περιφερικής αρτηριακής νόσου) και σε «μη αθηροθρομβωτικούς» (χωρίς ανάλογο ιστορικό) βρέθηκε ότι στην πρώτη ομάδα υπήρχε μια υπεροχή της μονοθεραπείας με OAC έναντι της συνδυασμένης θεραπείας όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενώ στη δεύτερη ομάδα δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των 2 θεραπευτικών σχημάτων⁵¹.

2.5. Μετά-αναλύσεις

Σε μια **μετα-ανάλυση των So-Ryoung Lee et al.** δημοσιευθείσα το 2019, περιλήφθηκαν 6 μελέτες (Lamberts et al ασπιρίνη/κλοπιδογρέλη., Hamon et al., Lemesle et al., Fischer et al., Patti et al, OAC-ALONE) με 8855 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή⁵². Η λήψη NOACs αφορούσε μόλις το 8,6%

των ασθενών. Ορίστηκαν ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια (ένας συνδυασμός ισχαιμικών και θρομβωτικών επεισοδίων) και ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία οι μείζονες αιμορραγίες, τα ΑΕΕ ή τα συστηματικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, η θνητότητα από όλες τις αιτίες και τα συνολικά ανεπιθύμητα επεισόδια (NAEs-net adverse events, ένας συνδυασμός ισχαιμικών, θρομβωτικών και αιμορραγικών επεισοδίων)⁵².

Τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών υπό OAC και OAC+SAPT⁵². Ο κίνδυνος ωστόσο της μείζονος αιμορραγίας ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα των ασθενών υπό συνδυασμένη αγωγή σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό μονοθεραπεία με OAC (συγκεντρωτικός HR 1,61, 95% CI 1,38-1,87)⁵². Η ομάδα της συνδυασμένης αγωγής παρουσίασε επίσης περισσότερα συνολικά ανεπιθύμητα επεισόδια έναντι της μονοθεραπείας (συγκεντρωτικός HR 1,21, 95% CI 1,02-1,43)⁵². Δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές στις συχνότητες των ΑΕΕ και του θανάτου από όλες τις αιτίες μεταξύ των 2 ομάδων⁵².

Σε μια **μετα-ανάλυση των Babikir Kheiri et al.** δημοσιευθείσα το 2020, συμπεριελήφθησαν 2905 ασθενείς από τις 2 RCTs (Randomized Control Trials) (OAC-ALONE, AFIRE) με μέσο όρο ηλικίας 74,5 έτη⁵³. Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκαν τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) τα οποία αποτελούσαν έναν συνδυασμό της θνητότητας από όλες τις αιτίες, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, των ΑΕΕ, της συστηματικής εμβολής ή η ασταθούς στηθάγχης που απαιτεί επαναγγείωση⁵³. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν τα συνολικά ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα (NACE-net adverse clinical events) που αποτελούσαν έναν συνδυασμό των MACE και των μείζονων αιμορραγιών (όπως αυτές ορίζονται από το ISTH) καθώς και καθένα από τα στοιχεία του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου⁵³.

Η μονοθεραπεία με OAC και η συνδυασμένη θεραπεία δεν εμφάνιζαν μεταξύ τους σημαντική διαφορά σε ότι αφορά τα MACE⁵³. Επιπλέον τα NACE, η θνητότητα από κάθε αιτία, η καρδιαγγειακή θνητότητα, τα ισχαιμικά ΑΕΕ και το έμφραγμα του μυοκαρδίου δε παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων⁵³. Παρόλα αυτά στην ομάδα της μονοθεραπείας με OAC παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στις μείζονες αιμορραγίες (HR: 0,64, 95% CI 0,47-0,89, p<0,01) καθώς και στα αιμορραγικά ΑΕΕ (HR=0,41, 95%CI, 0,17-0,96, p=0,04)⁵³.

Σε μια **μετα-ανάλυση των Waqas Ullah et al.** δημοσιευθείσα το 2020, 7 άρθρα συμπεριελήφθησαν για τελική ανάλυση και αποτελούνταν από 2 RCTs (OAC ALONE.

AFIRE), 2 προοπτικές κούρτες (Hamon et al., Lemesle et.al.) και 3 αναδρομικές μελέτες (Lamberts et al., Fischer et al, Patti et al.)⁵⁴. Ένα σύνολο 11070 ασθενών αναλύθηκαν από τους οποίους 5833 στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας και 5237 στην ομάδα της μονοθεραπείας⁵². Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία τα 74 έτη⁵⁴. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) τα οποία απαρτιζόταν από το θάνατο από κάθε αιτία, τα μη-θανατηφόρα εμφράγματα μυοκαρδίου και τα μη θανατηφόρα ΑΕΕ⁵⁴. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η θνητότητα από κάθε αιτία, τα ΑΕΕ και οι μείζονες αιμορραγίες⁵⁴. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα MACEs, τα ΑΕΕ και τη θνητότητα από όλες τις αιτίες μεταξύ της μονοθεραπείας με ΟΑΚ και της συνδυασμένης θεραπείας⁵⁴. Ωστόσο η συνδυασμένη θεραπεία συσχετίστηκε με ένα σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σχέση με τη μονοθεραπεία (HR:1,62, 95% CI 1,40-1,86, p<0,0001)⁵⁴.

Σε μια **μετα-ανάλυση των Srikanth Malladi et al** δημοσιευθείσα το 2021, αναλύθηκαν 8 μελέτες, από τις οποίες 6 μελέτες παρατήρησης (Lamberts et al ασπιρίνη/κλοπιδογρέλη., Hamon et al., Lemesle et al., Fischer et al., Patti et al) και 2 RCTs (OAC-ALONE, AFIRE) με ένα σύνολο 10.120 ασθενών⁵⁵. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 73,25 έτη⁵⁵. Από αυτούς 5237 ασθενείς έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία ενώ 4883 έλαβαν μονοθεραπεία με ΟΑΚ⁵⁵. Εκτός από τη συνολική ανάλυση πραγματοποιήθηκε και μια επιμέρους ανάλυση με βάση μόνο τις 2 RCTs⁵⁵. Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκαν τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) τα οποία ήταν ο συνδυασμός του θανάτου από όλες τις αιτίες, του εμφράγματος μυοκαρδίου, των ΑΕΕ ή της συστηματική εμβολής⁵⁵. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτέλεσαν η θνητότητα από όλες τις αιτίες, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η μείζων αιμορραγία, ο καρδιαγγειακός θάνατος και τα συστηματικά θρομβοεμβολικά επεισόδια⁵⁵. Δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας της μονοθεραπείας και της ομάδας της συνδυασμένης θεραπείας σε ότι αφορά την επίπτωση των MACE, της θνητότητας από όλες τις αιτίες, της καρδιαγγειακής θνητότητας των ισχαιμικών ΑΕΕ και της συστηματικής εμβολής, κάτι που δείχθηκε και στην ανάλυση των υποομάδων των 2RCTs.⁵⁵ Ωστόσο, φάνηκε υψηλότερη επίπτωση των μείζονων αιμορραγιών με το συνδυασμό ΟΑΚ και αντιαιμοπεταλιακού (HR=1,66, 95% CI 1,03-2,66 p=0,038) , κάτι που φάνηκε και στην ανάλυση των υποομάδων των 2 RCTs⁵⁵. Από την ανάλυση των 2 RCTs προέκυψε σημαντικά μικρότερος κίνδυνος για αιμορραγικό ΑΕΕ με τη μονοθεραπεία με ΟΑΚ (HR=0,42. 95% CI, 0,18-0,97, p=0,043) αλλά δεν βρέθηκε

διαφορά στα ισχαιμικά ΑΕΕ⁵⁵. Τέλος, δείχθηκε υψηλότερη επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου στη μονοθεραπεία με ΟΑC (HR: 1,23, 95% CI 1,01-1,49, p=0,039) αλλά αυτή η διαφορά δε φάνηκε στην ανάλυση υποομάδων των 2 RCTs⁵⁵.

Ακολουθεί συγκεντρωτικός πίνακας με τα κύρια ευρήματα των μελετών παρατήρησης, τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και μεταanalύσεων που ανασκοπήθηκαν:

Μελέτη χρονολογία δημοσίευσης/διεξαγωγής	Αριθμός ασθενών	Θνητότητα από κάθε αιτία/καρδιαγγειακή θνητότητα	ΑΕΕ/Ισχαιμικά ΑΕΕ/Αιμορραγικά ΑΕΕ/Συστηματικές εμβολές	Έμφραγμα μυοκαρδίου/οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	Σύνθετα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Αιμορραγίες	Σύνθετα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας
Μελέτες Παρατήρησης							
CORONOR registry 2014/2010-2011	VKA:119, VKA+SAPT: 342				συνδυασμός καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου και ισχαιμικού ΑΕΕ OAC +SAPT vs OAC HR:1,15 95% CI 0,58-2,27 p=0,697)	αιμορραγίες με σημαντικά υψηλότερη συχνότητα στην ομάδα OAC+SAPT έναντι της ομάδας OAC	
Danish registries 2014/2011-2011	VKA:950, VKA+ασπιρίνη :1471, VKA+κλοπιδογρέλη:322	θνητότητα από κάθε αιτία OAC+ασπιρίνη vs OAC HR:0,99 95%CI 0,86-1,13 OAC + κλοπιδογρέλη vs OAC HR:1,39 95% CI 0,94-2,06	θρομβοεμβολικά επεισόδια OAC+ασπιρίνη vs OAC HR: 0,86 95%CI 0,67-1,09 OAC+κλοπιδογρέλη vs OAC HR:1,56 95%CI 0,84-2,90	έμφραγμα μυοκαρδίου/θάνατος από στεφανιαία νόσο OAC+ασπιρίνη vs OAC HR: 1,12 95%CI 0,94-1,34 OAC+κλοπιδογρέλη vs OAC HR: 1,53 95%CI 0,93-2,52		αιμορραγία (θανατηφόρος ή μη) OAC + ασπιρίνη vs OAC HR:1,50 95% CI 1,23-1,82 OAC +κλοπιδογρέλη vs OAC HR: 1,84 95% CI 1,11-3,06	συνδυασμός θνητότητας από κάθε αιτία, εμφράγματος μυοκαρδίου, θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αιμορραγίας χωρίς διαφορά μεταξύ OAC + SAPT και OAC
REACH Registry 2017/2003-2004	VKA:1481, VKA+SAPT: 866 αντιστοίχιση 755 ατόμων	θνητότητα από κάθε αιτία ή καρδιαγγειακή θνητότητα: χωρίς διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	AEE: χωρίς διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	έμφραγμα μυοκαρδίου: χωρίς διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	συνδυασμός καρδιαγγειακού θανάτου, ΑΕΕ, εμφράγματος μυοκαρδίου: OAC+APT vs OAC μη προσαρμοσμένος HR: 0,95, 95% CI 0,69-1,31, p=0,81, προσαρμοσμένος HR:0,85, 95% CI 0,64-1,14, p=0,27	σημαντικές αιμορραγίες OAC+APT vs OAC HR: 1,55, 95% CI 0,97-2,48, P=0,067, προσαρμοσμένος HR: 1,87, 95% CI 0,99-3,50, p=0,051	
PREFER in AF, PREFER in AF prolongation registries 2018/2012-2016	OAC:710, OAC+SAPT: 348			οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ACS) OAC+SAPT vs OAC HR: 2,10 95% CI 1,05-4,57, p=0,034)		μειζονες αιμορραγίες OAC+SAPT vs OAC HR=2,28 95% CI 1,00-5,19, p=0,05	συνδυασμός μειζονος αιμορραγία ή ACS OAC+SAPT vs OAC HR:1,84 95%CI 1,01-3,37, p=0,048 συνδυασμός μειζονος αιμορραγίας ή ACS ή ΑΕΕ OAC+SAPT vs OAC HR:1,84 95% CI 1,01-3,37, p=0,048
OLTAT registry 2018/2010-2015	OAC:172, OAC+SAPT: 434 αντιστοίχιση 127 ατόμων	συνολική θνητότητα: OAC+SAPT vs OAC: προσαρμοσμένος HR:1,4, 95% CI 1,0-2,0 p=0,049 κυρίως από μη	AEE: OAC+SAPT vs OAC: 4,4% vs 5,8%, p=0,455	έμφραγμα μυοκαρδίου: OAC+SAPT vs OAC 10,1% vs 8,1%, p=0,451	μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (MACCE) OAC+SAPT vs OAC	κλινικά σημαντικές αιμορραγίες OAC+SAPT vs OAC προσαρμοσμένος HR: 1,8 (1,2-2,8), p=0,005	

		καρδιολογικά αίτια			προσαρμοσμένος HR: 1,1 (0,8-1,6), p=0,58		
Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές							
OAC-ALONE trial 2019/2013-2016 RCT	OAC:344, OAC+SAPT: 346	θνητότητα από κάθε αιτία, καρδιαγγειακή θνητότητα Χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	AEE ή συστηματική εμβολή Χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	έμφραγμα μυοκαρδίου, θρόμβωση του stent αριθμητική αύξηση στην ομάδα OAC	συνδυασμός θνητότητας από κάθε αιτία, AEE, συστηματικής εμβολής και εμφράγματος μυοκαρδίου OAC vs OAC+SAPT HR:1,16 95% CI 0,79-1,72, p=0,20 για μη κατωτερότητα	Μειζονες αιμορραγίες λιγότερες στην ομάδα OAC χωρίς αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό	συνδυασμός θνητότητας από κάθε αιτία, AEE, συστηματικής εμβολής, εμφράγματος μυοκαρδίου και μειζονος αιμορραγίας OAC vs OAC+SAPT HR:0,99 95% CI 0,71-1,39,p=0,016 για μη κατωτερότητα
AFIRE trial 2019/2015-2017 RCT	NOAC:1107 NOAC+SAPT: 1108	θνητότητα από κάθε αιτία OAC vs OAC+SAPT HR:0,55 95%CI 0,38-0,81	αιμορραγικά AEE OAC vs OAC+SAPT HR:0,30 95% CI 0,10-0,92		συνδυασμός θνητότητας από κάθε αιτία, AEE, συστηματικής εμβολής, εμφράγματος μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης που απαιτεί επαναγγείωση OAC vs OAC+SAPT HR:0,72, 95% CI 0,55-0,95, p<0,001 για μη κατωτερότητα	μειζονες αιμορραγίες OAC vs OAC+SAPT HR: 0,59 95% CI 0,39-0,89, p=0,01	συνολικά ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα-συνδυασμός θνητότητας από κάθε αιτία, AEE, εμφράγματος μυοκαρδίου, μειζονος αιμορραγίας ,OAC vs OAC+SAPT HR:0,62, 95% CI 0,47-0,82
Μετανalύσεις							
Μετανάλυση των So-Ryoung Lee et al 2019	8855 ασθενείς με OAC και OAC+SAPT	θνητότητα από όλες τις αιτίες χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	AEE χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων		μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	μειζονες αιμορραγίες OAC+SAPT vs OAC HR:1,61 95% CI 1,38-1,87)	συνολικά ανεπιθύμητα επεισόδια (συνδυασμός ισχαιμικών θρομβωτικών και αιμορραγικών συμβάντων) OAC +SAPT vs OAC HR:1,21 95% CI 1,02-1,43
Μετανάλυση των Babikir Kheiri et al 2020	2905 ασθενείς με OAC και OAC+SAPT	θνητότητα από κάθε αιτία, καρδιαγγειακή θνητότητα χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	ισχαιμικά AEE χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων αιμορραγικά AEE OAC vs OAC+SAPT HR:0,41, 95% CI 0,17-0,96 p-0,04)	έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια-συνδυασμός θνητότητας από κάθε αιτία, AEE, συστηματικής εμβολής, εμφράγματος μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης που απαιτεί επαναγγείωση Χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	μειζονες αιμορραγίες OAC vs OAC+SAPT HR: 0,64 95% CI 0,47-0,89 p<0,01	συνολικά ανεπιθύμητα κλινικά επεισόδια (συνδυασμός MACE και μειζονων αιμορραγιών) Χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων
Μετανάλυση των Waqas Ullah 2020	11070 ασθενείς με OAC και OAC+SAPT	θνητότητα από κάθε αιτία Χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	AEE Χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων		μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια-συνδυασμός θνητότητας από κάθε αιτία, μη θανατηφόρων AEE και εμφραγμάτων μυοκαρδίου Χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	μειζονες αιμορραγίες OAC +SAPT vs OAC HR: 1,62 95% CI 1,40-1,86, p<0,0001	

Μεταανάλυση των Srikanth Malladi et al 2021	10120 ασθενείς με OAC και OAC+SAPT	θνητότητα από κάθε αιτία/ καρδιαγγειακή θνητότητα χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων τόσο στη συνολική ανάλυση όσο και στην επιμέρους ανάλυση των 2 RCTs	ισχαιμικά AEE και θρομβοεμβολικά επεισόδια Χωρίς διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων τόσο στη συνολική ανάλυση όσο και στην επιμέρους ανάλυση των 2 RCTs αιμορραγικά AEE OAC vs OAC+SAPT στην επιμέρους ανάλυση των 2 RCTs HR:0,42 95% CI 0,18-0,97, p=0,043	έμφραγμα μυοκαρδίου OAC vs OAC+SAPT στη συνολική ανάλυση HR:1,23 95% CI 1,01-1,49, p=0,039 Στη ανάλυση των 2 RCTs χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια (θνητότητα από κάθε αιτία, AEE, έμφραγμα μυοκαρδίου, συστηματική εμβολή) χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων	μείζονες αιμορραγίες OAC+SAPT vs OAC στη συνολική ανάλυση HR:1,66 95% CI 1,03-2,66, p=0,038 παρόμοια αποτελέσματα στην επιμέρους ανάλυση των 2 RCTs	
--	------------------------------------	---	--	---	--	--	--

Πίνακας 1: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μελετών παρατήρησης, τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και μεταanalύσεων που αφορούν την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή

Κεφάλαιο 3: Συζήτηση

Στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή φαίνεται από τα δεδομένα της βιβλιογραφίας ότι η μονοθεραπεία με αντιπηκτικό από του στόματος δεν υπολείπεται της συνδυασμένης αγωγής με αντιπηκτικό από του στόματος και αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα σε ότι αφορά τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που είναι τα καρδιαγγειακά συμβάντα ενώ είναι ανώτερη σε ότι αφορά το καταληκτικό σημείο ασφάλειας που είναι οι μείζονες αιμορραγίες.

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη βιβλιογραφική έρευνα υποδεικνύουν ότι ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος που συνεπάγεται η συνδυασμένη χρήση αντιπηκτικού και αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα είναι ίσως το αίτιο που αντισταθμίζει το ενδεχόμενο όφελος της προσθήκης αντιαιμοπεταλιακού στη μονοθεραπεία με OAC στους στεφανιαίους ασθενείς καθότι μια ενδεχόμενη αιμορραγία πέραν των άμεσων κινδύνων για την υγεία του ασθενούς μπορεί να οδηγήσει σε πρόσκαιρη διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής και άρα σε αυξημένη έκθεση του σε θρομβωτικό κίνδυνο. Ένας ακόμη πιθανός λόγος που η συνδυασμένη αντιθρομβωτική αγωγή δεν παρέχει επιπλέον οφέλη σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με OAC, είναι ότι το από του στόματος αντιπηκτικό μέσω της αναστολής της θρομβίνης αναστέλλει έμμεσα την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω των μηχανισμών που αναφέρθηκαν παραπάνω μειώνοντας έτσι την επίπτωση των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων.

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση προήλθαν κυρίως από μελέτες παρατήρησης και μητρώα ασθενών γεγονός το οποίο συνεπάγεται συστηματικά σφάλματα καθότι η επιλογή της αντιθρομβωτικής αγωγής βρισκόταν στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Αυτό σημαίνει ότι οι ιατροί είχαν τη δυνατότητα επιλογής χορήγησης συνδυασμένης αγωγής ή μονοθεραπείας με βάση τον τρόπο αξιολόγησης των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ασθενών (εκτίμηση του θρομβωτικού έναντι του αιμορραγικού κινδύνου). Επίσης, θα μπορούσαν για παράδειγμα να επιλέξουν οι ασθενείς υπό συνδυασμένη αγωγή με VKA+SAPT να ρυθμίζουν το INR τους σε ένα χαμηλότερο επίπεδο σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν μόνο VKA.

Από την άλλη, υπήρχαν μόνο δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που μελέτησαν το ζήτημα της αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή. Από αυτές η OAC-ALONE δεν ολοκληρώθηκε καθότι τελικά συμπεριέλαβε ένα μικρό ποσοστό από του ασθενείς που είχε αρχικά σχεδιάσει να εγγράψει αφού υπήρχε μια απροθυμία των θεραπόντων ιατρών να διακόψουν την αντιαμοπεταλιακή αγωγή λόγω του φόβου των ισχαιμικών επιπλοκών⁴⁸. Η έτερη τυχαιοποιημένη δοκιμή, η AFIRE επίσης διακόπηκε πρόωρα καθώς διαφάνηκε μια τάση αύξησης των θανάτων στο σκέλος της συνδυασμένης αντιθρομβωτικής αγωγής με OAC+SAPT. Αυτός ο πρόωρος τερματισμός ενδέχεται να συνεπάγεται μια υπερεκτίμηση της αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας έναντι της συνδυασμένης αγωγής⁴⁹.

Οι ασθενείς τόσο της OAC-ALONE όσο και της AFIRE προέρχονταν από μια συγκεκριμένη φυλή (Ασιάτες) και πιο συγκεκριμένα από μια χώρα, την Ιαπωνία κάτι που ενδεχομένως να επηρεάζει τα αποτελέσματα των μελετών αν λάβουμε υπόψιν τα διαφορετικά γενετικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού αυτού^{48,49}. Πράγματι έχει διαπιστωθεί ότι στους ανατολικούς Ασιάτες η χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής συνδέεται με σχετικά χαμηλότερη επίδραση στον κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων και υψηλότερη επίδραση στον κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων συγκριτικά με πληθυσμούς όπως οι Καυκάσιοι⁵⁶.

Όσον αφορά τον τύπο του OAC, οι ασθενείς των υπό ανασκόπηση μελετών παρατήρησης ελάμβαναν κυρίως VKAs καθώς τα δεδομένα τους προερχόταν από χρονικές περιόδους που τα NOACs δεν είχαν επικρατήσει έναντι των VKAs⁴³⁻⁴⁸. Ακόμη και στην OAC-ALONE ένα ποσοστό των ασθενών ελάμβανε VKA ενώ η AFIRE ήταν η πρώτη μελέτη που με ένα τυχαιοποιημένο τρόπο μελέτησε αποκλειστικά ασθενείς που ελάμβαναν NOAC και συγκεκριμένα το rivaroxaban ως συνδυασμένη αγωγή ή ως μονοθεραπεία^{48,49}. Καθώς οι 2 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν στην Ιαπωνία, οι ασθενείς που συμμετείχαν έλαβαν τα OAC με βάση τις εκεί κατευθυντήριες οδηγίες ήτοι οι ασθενείς υπό VKAs άνω των 70 ετών θεραπευόταν με στόχο INR=1,6-2,6 καθώς είχε φανεί ότι η διατήρηση υψηλότερων επιπέδων INR στον πληθυσμό αυτό συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο ενδοκράνιων αιμορραγιών⁴⁸. Επιπλέον το rivaroxaban χορηγήθηκε σε μειωμένη δόση 15 mg για τους ασθενείς με GFR \geq 50ml/min και 10mg στους ασθενείς με GFR=15-50ml/min σε αντίθεση με την καθιερωμένη δόση στις Δυτικές χώρες των 20mg και 15 mg αντίστοιχα ημερησίως⁴⁹.

Αυτές οι διαφορές στις θεραπευτικές δόσεις σε σχέση με τις Δυτικές χώρες μπορεί να δημιουργούν κάποια επιφύλαξη ως προς τη γενίκευση των συμπερασμάτων των μελετών αυτών ωστόσο υπάρχουν φαρμακοκινητικές μελέτες που δείχνουν ότι με τις μειωμένες αυτές δόσεις, οι τιμές πλάσματος του *ginseng* στους Ιάπωνες ασθενείς κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα με τους ασθενείς των Δυτικών χωρών που λαμβάνουν τις εκεί εγκεκριμένες δόσεις⁵⁷.

Ένα άλλο ζήτημα που αφορά τα δεδομένα που ανασκοπήθηκαν είναι η επιλογή του αντιαιμοπεταλιακού στους ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμένη αγωγή. Από τα αντιαιμοπεταλιακά χρησιμοποιήθηκαν η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη με βάση την κρίση των θεραπόντων ιατρών και για αυτό δε μπορεί να εκτιμηθεί η επίδραση του τύπου του αντιαιμοπεταλιακού στα αποτελέσματα των μελετών⁴³⁻⁴⁹. Από την άλλη δε χρησιμοποιήθηκαν σχεδόν καθόλου τα νεότερα αντιαιμοπεταλιακά (τικαγρελόρη, πρασουγρέλη) ενδεχομένως λόγω της ισχυρότερης δράσης τους και άρα της συχνότερης πρόκλησης αιμορραγιών αλλά και της σχετικά πρόσφατης εισαγωγής τους στην καθημερινή πράξη⁴³⁻⁴⁹.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC 2019 για τα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα αναφέρουν με επίπεδο σύστασης IIb και βαθμό τεκμηρίωσης B ότι οι ασθενείς με χρόνια στεφανιαία σύνδρομο και κολπική μαρμαρυγή που έχουν ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και αυξημένο κίνδυνο για υποτροπιάζοντα ισχαιμικά επεισόδια χωρίς όμως να έχουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο πιθανώς θα ήταν χρήσιμο να λάβουν πέραν της μακροχρόνιας αγωγής με OAC, ασπιρίνη σε χαμηλή δόση 75-100mg ή κλοπιδογρέλη 75 mg¹. Από την άλλη πλευρά του Ατλαντικού η συμφωνία ειδικών της North American Perspective-2021 update προτείνει ότι οι ασθενείς μετά τον 1 χρόνο από την PCI ή το ACS θα πρέπει να συνεχίζουν τη λήψη του αντιαιμοπεταλιακού επιπλέον του αντιπηκτικού από του στόματος μόνο εφόσον είναι υψηλού κινδύνου για υποτροπιάζοντα ισχαιμικά επεισόδια και δεν παρουσιάζουν επιπρόσθετα κριτήρια κινδύνου αιμορραγίας, ακόμη όμως και σε αυτή την περίπτωση ενδέχεται ο κίνδυνος να υπερτερεί του οφέλους³. Συνεπώς οι συστάσεις των ειδικών συμφωνούν ως προς την υπεροχή της μονοθεραπείας έναντι της συνδυασμένης αγωγής αφήνοντας περιθώρια για ενδεχόμενη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού επιπλέον της μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής σε συγκεκριμένους μόνο ασθενείς.

Τελικά οι ενδεχόμενες κατευθύνσεις στις οποίες θα μπορούσε να στραφεί η έρευνα σε ότι αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία

νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή είναι η διενέργεια πολυκεντρικών μελετών με πολυεθνικό πληθυσμό που θα περιλάμβαναν πλην του rivaroxaban και τα υπόλοιπα NOACs (dabigatran arixaban, edoxaban) και θα συνέκριναν τη συνδυασμένη αγωγή με NOAC+SAPT έναντι της μονοθεραπείας με NOAC. Οι μελέτες αυτές, βάσει των μέχρι στιγμής δεδομένων που δείχνουν μια υπεροχή της μονοθεραπείας με OAC σε ότι αφορά τουλάχιστον τις μείζονες αιμορραγίες θα ήταν φρόνιμο να εστιάσουν σε ασθενείς χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου και υψηλού ισχαιμικού κινδύνου καθώς αυτοί είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από τη συνδυασμένη αγωγή. Επιπλέον θα μπορούσε να μελετηθεί η χρήση σχημάτων με χαμηλής δόσης NOAC σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακό σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή δεδομένων των ευεργετικών αποτελεσμάτων των σχημάτων αυτών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο²⁴. Σε μια υποανάλυση της μελέτης AFIRE εξάλλου βρέθηκε ότι το ¼ περίπου των ασθενών με GFR \geq 50ml/min ελάμβανε κατά την κρίση των θεράποντων ιατρών μειωμένη δόση 10mg αντί 15mg rivaroxaban ημερησίως⁵⁸. Η χορήγηση μειωμένης δόσης αφορούσε κυρίως ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, γυναίκες, ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα GFR, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ασθενείς με ιστορικό PCI και οδήγησε σε σημαντική μείωση των μείζονων αιμορραγιών στους ασθενείς υπο συνδυασμένη αγωγή με rivaroxaban και αντιαιμοπεταλιακό χωρίς διαφορά στην αποτελεσματικότητα ενώ δεν επηρέασε τις αντίστοιχες εκβάσεις στην ομάδα της μονοθεραπείας⁵⁸. Αυτό αποτελεί ακόμη μια ένδειξη ότι η χορήγηση αγωγής με μειωμένη δόση NOAC σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακό μπορεί να αποτελέσει μια χρήσιμη επιλογή για τους ασθενείς αυτούς, η οποία ίσως διερευνηθεί στο μέλλον. Τέλος, χρήσιμη θα μπορούσε να αποδειχθεί και η μελέτη σχημάτων με χρήση των νεότερων ισχυρών αντιαιμοπεταλιακών λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη των παραγόντων αυτών στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο^{11,12}.

Κεφάλαιο 4: Συμπεράσματα

Στους ασθενείς με κατεξοχήν σταθερή στεφανιαία νόσο (στεφανιαίοι ασθενείς τουλάχιστον 1 έτος μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή επέμβαση επαναγγείωσης ή μόνο με αγγειογραφικά ευρήματα στεφανιαίας νόσου χωρίς προηγούμενο ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή επαναγγείωσης) και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή φαίνεται ότι η στρατηγική χορήγησης μονοθεραπείας με αντιπηκτικό από του στόματος πλεονεκτεί έναντι της συνδυασμένης αντιθρομβωτικής αγωγής με αντιπηκτικό και αντιαιμοπεταλιακό από του στόματος καθώς δείχνει να οδηγεί σε μείωση των μειζόνων και κλινικά σημαντικών αιμορραγιών χωρίς να αυξάνει την επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, συστηματικές εμβολές, καρδιαγγειακή θνητότητα). Μελλοντικές μελέτες ενδέχεται να προσδιορίσουν καλύτερα τη θέση των νεότερων από τους στόματος αντιπηκτικών και ίσως των νεότερων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στη θεραπεία των ασθενών αυτών καθώς και να καθορίσουν καλύτερα τις ομάδες των ασθενών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα επιπλέον του αντιπηκτικού. Σημείο κλειδί πάντως για την επιλογή της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς παραμένει η προσεκτική εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου και η εξατομίκευση της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477
2. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019 Aug;234(10):16812-16823
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, 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 for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498
4. 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
5. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 16;5(1):56

6. Ruff CT, Bhatt DL, Steg PG, Gersh BJ, Alberts MJ, Hoffman EB, Ohman EM, Eagle KA, Lip GY, Goto S; REACH Registry Investigators. Long-term cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and atherothrombosis in the REACH Registry. *Int J Cardiol.* 2014 Jan 1;170(3):413-8
7. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature.* 2008 Feb 21;451(7181):914-8
8. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart.* 2020 Jan;106(1):10-17
9. Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, Rocca B, Siegbahn A, Storey RF, Vilahur G. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Oct 3;70(14):1760-1776
10. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 May;35(5):1056-65
11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2001-15
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045-57
13. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial

- infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177
14. 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
 15. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60
 16. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39
 17. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17
 18. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2155-66
 19. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A,

- Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1791-800
20. Weitz JI, Angiolillo DJ, Geisler T, Heitmeier S. Dual Pathway Inhibition for Vascular Protection in Patients with Atherosclerotic Disease: Rationale and Review of the Evidence. *Thromb Haemost*. 2020 Aug;120(8):1147-1158
21. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM; ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009 Jul 4;374(9683):29-38
22. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Jan 5;366(1):9-19
23. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povsic TJ, White J, Rockhold F, Plotnikov A, Mundl H, Strony J, Sun X, Husted S, Tendera M, Montalescot G, Bahit MC, Ardissino D, Bueno H, Claeys MJ, Nicolau JC, Cornel JH, Goto S, Kiss RG, Güray Ü, Park DW, Bode C, Welsh RC, Gibson CM. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y₁₂ inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2017 May 6;389(10081):1799-1808
24. 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, Yusoff 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
25. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67
26. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RELY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51
28. 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
29. 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, Gerald 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
30. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus

- warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093-104
31. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):955-62
 32. Rodriguez F, Harrington RA. Management of Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):452-460
 33. Mahmoud AN, Shah NH, Elgendy IY, Agarwal N, Elgendy AY, Mentias A, Barakat AF, Mahtta D, David Anderson R, Bavry AA. Safety and efficacy of second-generation drug-eluting stents compared with bare-metal stents: An updated meta-analysis and regression of 9 randomized clinical trials. *Clin Cardiol.* 2018 Jan;41(1):151-158
 34. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013 Mar 30;381(9872):1107-15
 35. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016 Dec 22;375(25):2423-2434
 36. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19;377(16):1513-1524
 37. 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
38. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1335-1343
39. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG, Oldgren J, Ten Berg JM, Kimura T, Hohnloser SH, Lip GYH, Bhatt DL. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2018 May 14;39(19):1726-1735a
40. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Sarafoff 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
41. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019 Dec 7;40(46):3757-3767
42. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagues N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of

pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2020 Jan 1;22(1):33-46

43. Hamon M, Lemesle G, Tricot O, Meurice T, Deneve M, Dujardin X, Brufau JM, Bera J, Lamblin N, Bauters C. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct 7;64(14):1430-6
44. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, Sørensen R, Køber L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2014 Apr 15;129(15):1577-85
45. Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, Van Belle E, Goto S, Cannon CP, Bauters C, Bhatt DL, Steg PG; REACH Investigators. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events. *Clin Cardiol*. 2017 Oct;40(10):932-939
46. Patti G, Pecun L, Lucerna M, Huber K, Rohla M, Renda G, Siller-Matula J, Schnabel RB, Cemin R, Kirchhof P, De Caterina R. Outcomes of anticoagulated patients with atrial fibrillation treated with or without antiplatelet therapy - A pooled analysis from the PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATION registries. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 1;270:160-166
47. Fischer Q, Georges JL, Le Feuvre C, Sharma A, Hammoudi N, Berman E, Cohen S, Jolivet I, Silvain J, Helft G. Optimal long-term antithrombotic treatment of patients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: "OLTAT registry". *Int J Cardiol*. 2018 Aug 1;264:64-69
48. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, Morimoto T, Masuda H, Shiomi H, Goto K, Nakai K, Ogawa H, Kobori A, Kono Y, Kaitani K, Suwa S, Aoyama T, Takahashi M, Sasaki Y, Onishi Y, Mano T, Matsuda M, Motooka M, Tomita H, Inoko M, Wakeyama T, Hagiwara N, Tanabe K, Akao M, Miyauchi K, Yajima J, Hanaoka K, Morino Y, Ando K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Nakao K, Kozuma K, Kadota K, Kimura K, Kawai K, Ueno T, Okumura K, Kimura T; OAC-ALONE Study Investigators. Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation With and Without Single

- Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond 1 Year After Coronary Stent Implantation. *Circulation*. 2019 Jan 29;139(5):604-616
49. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019 Sep 19;381(12):1103-1113
50. Matoba T, Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators. Rivaroxaban Monotherapy in Patients With Atrial Fibrillation After Coronary Stenting: Insights From the AFIRE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Nov 8;14(21):2330-2340
51. Matsuzawa Y, Kimura K, Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease in Patients With Prior Atherothrombotic Disease: A Post Hoc Analysis of the AFIRE Trial. *J Am Heart Assoc*. 2021 Nov 2;10(21):e020907
52. Lee SR, Rhee TM, Kang DY, Choi EK, Oh S, Lip GYH. Meta-Analysis of Oral Anticoagulant Monotherapy as an Antithrombotic Strategy in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019 Sep 15;124(6):879-885
53. Kheiri B, Simpson TF, Stecker EC, Osman M, Rahmouni H, Zahr F, Nazer B, Cigarroa JE. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2):395-398
54. Ullah W, Sattar Y, Shaukat M, Fischman DL. Safety and efficacy of anticoagulant monotherapy in atrial fibrillation and stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020 Nov;81:54-59
55. Malladi S, Hamid K, Pendyala NC, Veerapaneni V, Deliwala S, Dubre D, Elian SA, Singh A. Management of stable coronary artery disease and atrial

fibrillation with anti-thrombotic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 3;100(48):e27498

56. Kim HK, Tantry US, Smith SC Jr, Jeong MH, Park SJ, Kim MH, Lim DS, Shin ES, Park DW, Huo Y, Chen SL, Bo Z, Goto S, Kimura T, Yasuda S, Chen WJ, Chan M, Aradi D, Geisler T, Gorog DA, Sibbing D, Lip GYH, Angiolillo DJ, Gurbel PA, Jeong YH. The East Asian Paradox: An Updated Position Statement on the Challenges to the Current Antithrombotic Strategy in Patients with Cardiovascular Disease. *Thromb Haemost*. 2021 Apr;121(4):422-432
57. Tanigawa T, Kaneko M, Hashizume K, Kajikawa M, Ueda H, Tajiri M, Paolini JF, Mueck W. Model-based dose selection for phase III rivaroxaban study in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013;28(1):59-70
58. Arashi H, Yamaguchi J, Hagiwara N, Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE investigators. Rivaroxaban Underdose for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease: The AFIRE Trial Findings. *Thromb Haemost*. 2022 Sep;122(9):1584-1593