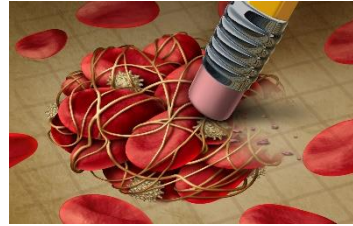




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ - ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ
ΔΕΛΟΜΕΝΑ"**

υπό

ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ Ν. ΚΑΛΛΙΟΠΗΣ

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Βασιλικός Βασίλειος Καθηγητής Καρδιολογίας ΑΠΘ, Διευθυντής Γ' Καρδιολογικής Κλινικής, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Βασιλικός Βασίλειος Καθηγητής Καρδιολογίας ΑΠΘ, Διευθυντής Γ' Καρδιολογικής Κλινικής, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
2. Γιαμούζης Γρηγόριος Επ. Καθηγητής, Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας
3. Παππάς Κωνσταντίνος Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογίας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Αναπληρωματικό μέλος: Ξανθόπουλος Ανδρέας Επιμελητής Β', Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention after an acute coronary syndrome – An Evidence Based Update

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών "Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή" του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Καρδιολογίας ΑΠΘ, κο Βασίλειο Βασιλικό, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής στην επιλογή του συγκεκριμένου θέματος καθώς επίσης και για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια εκπόνησης της παρούσας εργασίας με τις εύστοχες και πολύ εποικοδομητικές παρατηρήσεις του.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος για το άριστο εκπαιδευτικό έργο καθώς και τις γραμματείς κα Κλέτσου και κα Σπηλιώτη για την πολύτιμη βοήθειά τους και τη διάθεση συνεργασίας.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου, Νικήτα και Κατερίνα, οι οποίοι ήταν πάντα ένα ανεκτίμητο στήριγμα για εμένα και στους οποίους οφείλω τη μέχρι σήμερα διαδρομή των σπουδών μου.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στο σύζυγό μου Στέλιο και στην κόρη μας Κατερίνα, στους οποίους και αφιερώνω αυτή την εργασία, για τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους.

Περίληψη

Από επιδημιολογικές μελέτες έχει φανεί ότι κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσος συνυπάρχουν σε μια σημαντική μερίδα του γενικού πληθυσμού. Η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή σε αυτούς τους ασθενείς με σκοπό αφενός τη πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και αφετέρου τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου αποτελεί καθημερινή κλινική πρόκληση για τους ιατρούς. Τις τελευταίες δεκαετίες η λεγόμενη τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή, η χρήση δηλαδή αντιπηκτικού μαζί με ασπιρίνη και αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂ ήταν ο συνδυασμός που είχε επικρατήσει, με κόστος όμως τον σημαντικά αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο σε αυτούς τους ασθενείς. Αποβλέποντας σε στρατηγικές μείωσης του αιμορραγικού κινδύνου από μια τέτοια τακτική, πρόσφατα δημοσιεύθηκαν αρκετές κλινικές μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν τα παραπάνω φάρμακα σε διαφορετικούς συνδυασμούς και παρουσίασαν ότι η απόσυρση της ασπιρίνης από τον τριπλό συνδυασμό καθώς και η προτίμηση στα DOACs έναντι των VKAs κατάφερε μείωση του αιμορραγικού κινδύνου, χωρίς διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα, πέραν μίας τάσης για αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης όπως παρουσίασαν ορισμένες μετα-αναλύσεις. Η ανασκόπηση αυτή ερευνώντας τις κλινικές μελέτες, μετα-αναλύσεις, κατευθυντήριες οδηγίες και μελέτες παρατήρησης παρουσιάζει τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα αναφορικά με την αντιθρομβωτική στρατηγική σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξεία στεφανιαία σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική εστιάζοντας στη βέλτιστη προσέγγιση αυτών των ασθενών και παραθέτει αστοχίες της μέχρι τώρα πρακτικής, κενά στην έρευνα και σημεία μελλοντικής εξέλιξης.

Λέξεις-κλειδιά: κολπική μαρμαρυγή, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, διπλή αντιθρομβωτική αγωγή, τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή

Abstract

Many epidemiologic studies have demonstrated that atrial fibrillation and coronary artery disease coexists in a major part of the population. The optimal antithrombotic treatment for these patients with the aim of preventing a stroke on the one hand and reducing the risk of an ischemic episode on the other hand is a daily clinical challenge for doctors. In recent decades, the so-called triple antithrombotic treatment, that is the use of an anticoagulant together with aspirin and a P2Y12 receptor inhibitor, was the prevailing combination, but at the cost of a significantly increased bleeding risk in these patients. In order to reduce the bleeding risk from such a strategy, recently have been published several clinical trials that used the above drugs in different combinations and showed that the withdrawal of aspirin from the triple combination as well as the preference for DOACs over VKAs managed to reduce bleeding risk, with no difference in efficacy, other than a trend towards an increased risk of stent thrombosis as shown by some meta-analyses. This review by surveying clinical trials, meta-analyses, guidelines and observational studies presents the current scientific data regarding the antithrombotic strategy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndromes undergoing PCI focusing on the optimal approach for these patients and lists pitfalls of practice to date, gaps in research and points for future development.

Key words: atrial fibrillation, acute coronary syndrome, dual antithrombotic therapy, triple antithrombotic therapy

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

ACS: Acute Coronary Syndrome

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology

ARC 2 : Academic Research Consortium 2

BARC : Bleeding Academic Research Consortium

BMS : Bare Metal Stent

CABG : coronary artery bypass graft

CI : Confidence Interval

DAPT : Double Antiplatelet Therapy

DAT : Double Antithrombotic Therapy, single antiplatelet plus OAC

DES : Drug Eluting Stent

EHRA : European Heart Rhythm Association

ESC: European Society of Cardiology

GUSTO : Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries

GUSTO bleeding criteria : Global Utilization Of Streptokinase And TPA For Occluded Arteries

HR : Hazards Ratio

INR : International Normalized Ratio

ISAR: Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen trial

ISTH : International Society on Thrombosis and Hemostasis

MACE : Major Adverse Cardiac Events

NNT : Number Needed to Treat

NNTH : NNT for an additional harmful outcome

NSTEMI : Non-ST-elevation myocardial infarction

OAC : Oral Anticoagulation

OR : Odds Ratio

PCI : Percutaneous Coronary Intervention

PREFER in AF: Prevention of thromboembolic events -European Registry in Atrial Fibrillation

RD : Risk Difference

REACH: Reduction of Atherothrombosis for Continued Health

RELY: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate

ROKET-AF: Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in atrial fibrillation

STARS: Stent Antithrombotic Regimen Study

STEMI : ST Elevation Myocardial Infarction

TAT : Triple Antithrombotic Therapy, DAPT plus OAC

TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

TIMI bleeding criteria : Thrombolysis In Myocardial Infarction

TRANSLATE-ACS : Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events After Acute Coronary Syndrome

VKAs : Vitamin K Antagonists

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
1.1 Κολπική μαρμαρυγή	10
1.2 Στεφανιαία νόσος	13
1.3 Στεφανιαία νόσος και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή	17
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	20
2.1 Στόχος μελέτης	20
2.2 Στρατηγική αναζήτησης	20
2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	22
3.1 Μελέτες με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ	22
3.1.1 Μελέτη WOEST	23
3.1.2 Μελέτη ISAR-TRIPLE	24
3.2 Μελέτες με άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά	25
3.2.1 Μελέτη PIONEER-AF	25

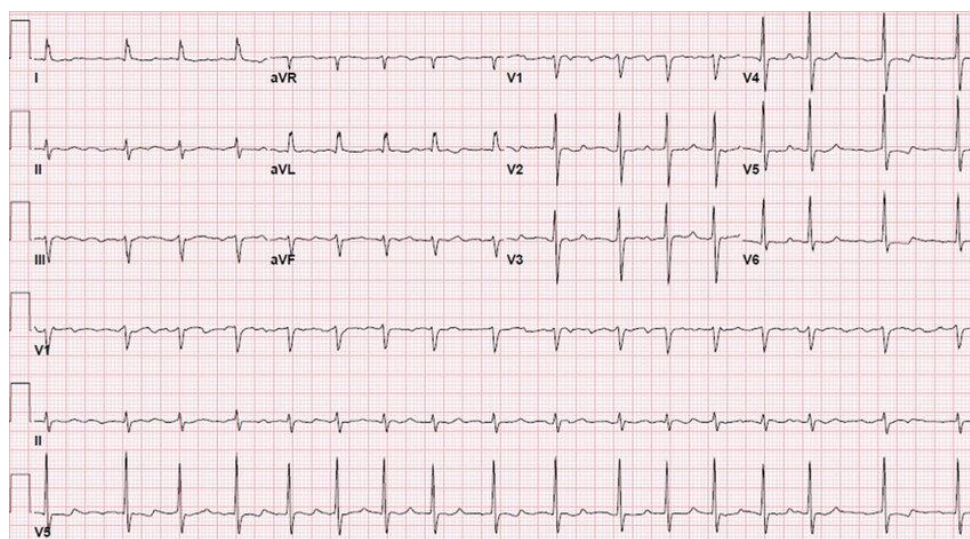
3.2.2 Μελέτη RE-DUAL PCI	26
3.2.3 Μελέτη AUGUSTUS	28
3.2.4 Μελέτη ENTUST-AF PCI	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΜΕ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΔΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΡΟΘΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	39
5.1 Μοντέλα αξιολόγησης θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου	39
5.1.1 Θρομβοεμβολικός κίνδυνος	39
5.1.2 Ισχαιμικός κίνδυνος	43
5.1.3 Αιμορραγικός κίνδυνος	45
5.2 Κατευθυντήριες οδηγίες	49
5.2.1 Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες	49
5.2.2 Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ	55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	70

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Κολπική μαρμαρυγή

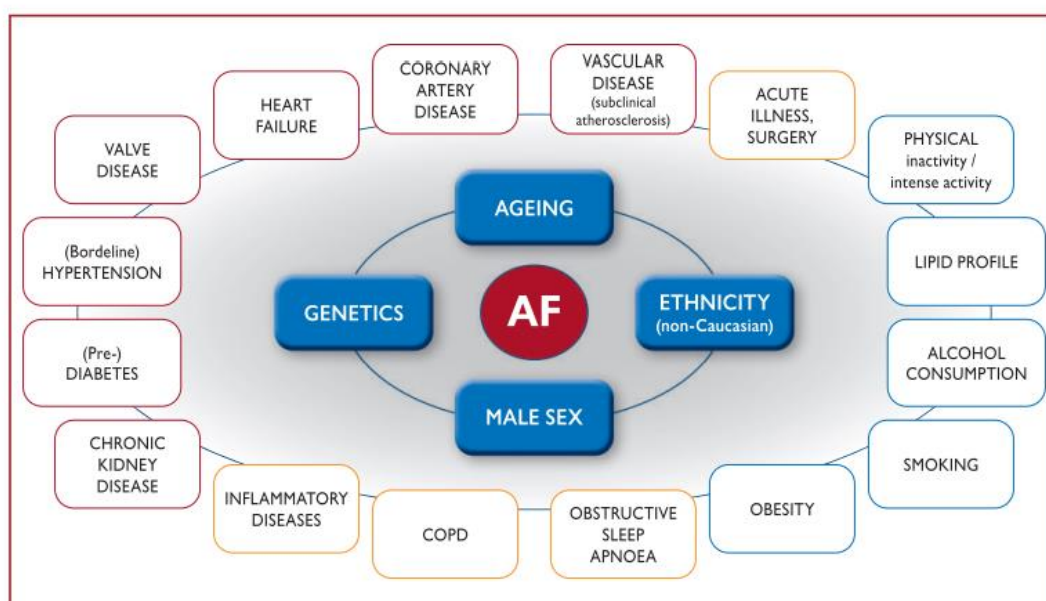
Η κολπική μαρμαρυγή παρουσιάζεται στο 2% με 4% του γενικού πληθυσμού¹. Ο επιπολασμός της αυξάνεται με την γήρανση του πληθυσμού λόγω της παράτασης του προσδόκιμου επιβίωσης σε συνδυασμό με την παρουσία χρονίων νοσημάτων² και αναμένεται να υπερδιπλασιαστεί τα επόμενα 40 χρόνια³. Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών έχει επίπτωση 0,14%, σε ασθενείς 60-70 ετών 4% και σε ασθενείς μεγαλύτερους των 80 ετών 14%⁴. Πρόκειται με βάση τον ορισμό της για μια υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με κύριο χαρακτηριστικό τη μη οργανωμένη κολπική ηλεκτρική δραστηριότητα και συνεπώς την αναποτελεσματική κολπική συστολή με χαρακτηριστική εικόνα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών (εικόνα 1).



Εικόνα 1 Κολπική μαρμαρυγή σε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών

Στην πραγματικότητα όμως η κολπική μαρμαρυγή δεν αποτελεί μόνο ένα ηλεκτρικό φαινόμενο. Πρόκειται για μία από τις εκδηλώσεις της λεγόμενης κολπικής μυοπάθειας, όπως αυτή περιγράφει τη δομική και ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου, ως απάντηση σε συγκεκριμένους παράγοντες

και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα. Οι πλέον σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής είναι η ηλικία, το άρρεν φύλο, γενετικοί παράγοντες και η εθνικότητα ενώ άλλοι βασικοί παράγοντες είναι ενδεικτικά η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η χρόνια νεφρική νόσος, η υπνική άπνοια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η συστηματική φλεγμονή καθώς και ο τρόπος ζωής (κάπνισμα, αλκοόλ, μειωμένη σωματική άσκηση, παχυσαρκία)² (εικόνα 2). Νέοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής φαίνεται ότι αποτελεί ο καρκίνος ο οποίος επάγει την αύξηση της φλεγμονής, την ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τη μηχανική φόρτιση των κόλπων και την αύξηση του οξειδωτικού στρες⁵.



Εικόνα 2 Σύνολο των παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής³

Η κολπική μαρμαρυγή ταξινομείται ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης και τη διάρκεια της σε 5 κατηγορίες: i) πρωτοδιαγνωσθείσα κολπική μαρμαρυγή όταν διαγιγνώσκεται πρώτη φορά ανεξαρτήτως διάρκειας και συμπτωμάτων ii) παροξυσμική όταν τερματίζεται αυτόματα ή κατόπιν ιατρικής παρέμβασης εντός επτά ημερών από την έναρξη της iii) εμμένουσα όταν παραμένει περισσότερες από επτά ημέρες ή τερματίζεται κατόπιν ιατρικής παρέμβασης μετά τις επτά ημέρες iv) εμμένουσα μακράς διάρκειας όταν παραμένει πέραν των δώδεκα μηνών οπότε και αποφασίζεται

ο τερματισμός της με ιατρική παρέμβαση ν) χρόνια όταν γίνεται αποδεκτή από τον ασθενή και τον ιατρό και εγκαταλείπεται οποιαδήποτε προσπάθεια ανάταξης της και διατήρησης φλεβοκομβικού ρυθμού.

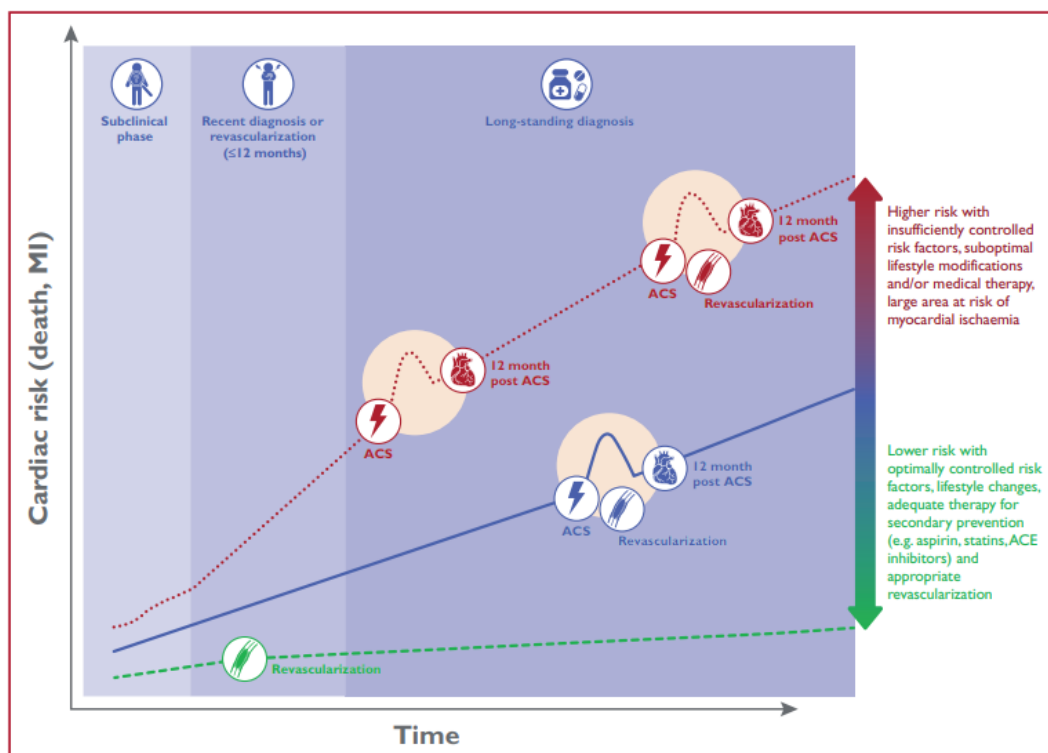
Η πιο σημαντική επιπλοκή της κολπικής μαρμαρυγής είναι το καρδιοεμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο^{6,7}. Ο κίνδυνος αυτός οφείλεται στο σχηματισμό θρόμβων στον αριστερό κόλπο που προκαλείται λόγω χαμηλής διατμητικής τάσης (shear stress) στην περιοχή⁸⁻¹⁰, συνεπεία της δυσλειτουργίας και της μηχανικής φόρτισης του αριστερού κόλπου που οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στάση του αίματος, υπερπηκτικότητα, λευκοκυττάρωση, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων δημιουργώντας ένα εξαιρετικά θρομβογόνο περιβάλλον.

Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος για καρδιοεμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στους ασθενείς αυτούς χορηγείται αντιπηκτική αγωγή. Παλαιότερα και για αρκετά χρόνια τη μοναδική επιλογή για από του στόματος αντιπηκτικό αποτελούσαν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά ή αλλιώς οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKAs), που είχαν στόχο τον αποκλεισμό του σχηματισμού πολλών παραγόντων πήξης (II, VII, IX και X). Το κύριο πλεονέκτημα των VKAs είναι η δυνατότητα αναστροφής της δράσης τους σε περίπτωση αιμορραγικής εκδήλωσης μέσω χορήγησης βιταμίνης Κ. Σημαντικό μειονέκτημα αποτελούν οι αλληλεπιδράσεις των VKAs με πολλά φάρμακα και τροφές, συνθήκη που απαιτεί ρύθμιση της κατάλληλης δοσολογίας εξατομικευμένα στον κάθε ασθενή και στον τρόπο ζωής του καθώς και ανάγκη τακτικής μέτρησης του χρόνου προθρομβίνης για την προσαρμογή της δοσολογίας. Τα μειονεκτήματα των VKAs οδήγησαν στη δημιουργία νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων που δεν απαιτούν εργαστηριακό έλεγχο, δεν επηρεάζονται από τις διαιτητικές συνήθειες και δεν χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη συγχορήγηση με άλλα φάρμακα, πλην ελαχίστων εξαιρέσεων. Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) είναι οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (δαβιγατράνη) και οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη). Με βάση τα μέχρι σήμερα δεδομένα μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών τα DOACs όχι μόνο δεν φάνηκαν κατώτερα των VKAs όσον αφορά την πρόληψη των καρδιοεμβολικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αλλά φάνηκαν περισσότερο ασφαλή ειδικά ως προς την επίπτωση της ενδοκράνιας αιμορραγίας¹¹⁻¹⁴. Έτσι οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χορήγηση DOACs ως πρώτη επιλογή έναντι των VKAs στην περίπτωση της μη βαλβιδικής

κολπικής μαρμαρυγής¹. Η νεφρική απέκκριση είναι ο κύριος τρόπος αποβολής της δαβιγατράνης αλλά διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο και στα υπόλοιπα DOACs. Έτσι συνιστάται έλεγχος της κάθαρσης της κρεατινίνης ετησίως σε ασθενείς με αρχικά φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl>80ml/min) ή ήπια νεφρική βλάβη (CrCl: 50-79mL/min) και δυο με τρεις φορές το χρόνο σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl: 30-49mL/min).

1.2 Στεφανιαία νόσος

Ο όρος στεφανιαία νόσος περιγράφει μια χρόνια, φλεγμονώδη, εξελικτική διαδικασία η οποία χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση και εναπόθεση αθηρωματικών πλακών στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες¹⁵. Αν και η θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο τείνει να μειώνεται τις τελευταίες δεκαετίες εντούτοις παραμένει ακόμη η πρώτη αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (43,8%) και ακολουθούν άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις (17,9%), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (16,8%), η αρτηριακή υπέρταση (9,4%), αγγειακές παθήσεις (3,1%)¹⁶. Επιπλέον αποτελεί μια από τις βασικές αιτίες αναπηρίας σε ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες, με αυξανόμενο επιπολασμό στις δεύτερες¹⁶. Η στεφανιαία νόσος μπορεί να είναι αποφρακτική ή μη αποφρακτική¹⁷. Ακολουθώντας μια φυσική πορεία μπορεί να διαδράμει με μακροχρόνιες σταθερές περιόδους ή να γίνει ασταθής εκδηλώνοντας ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο λόγω διάβρωσης ή ρήξης μιας αθηρωματικής πλάκας¹⁷ (εικόνα 3).



Εικόνα 3 Σχηματική απεικόνιση της φυσικής ιστορίας των χρόνιων στεφανιαίων συνδρόμων¹⁷

Χαρακτηριστικό σύμπτωμα της στεφανιαίας νόσου αποτελεί η στηθάγχη η οποία για να οριστεί θα πρέπει να πληροί τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα: i) αίσθημα δυσφορίας συσφιγκτικού χαρακτήρα στο θώρακα, στέρνο, τράχηλο, γνάθο, ώμο ή άνω άκρο ii) να εκλύεται ή να επιδεινώνεται με τη σωματική κόπωση iii) να υφίσταται με την ανάπαυση ή τα νιτρώδη εντός 5 λεπτών¹⁷. Η επίπτωση της στηθάγχης, βάσει πληθυσμιακών μελετών, φαίνεται να αυξάνεται με την γήρανση του πληθυσμού και πιο συγκεκριμένα σε γυναίκες ηλικίας 45-65 και 65-85 ετών το ποσοστό ανέρχεται στο 5%-7% και 10%-12% αντίστοιχα ενώ στους άντρες ηλικίας 45-65 και 65-85 ετών η επίπτωση ανέρχεται στο 4%-7% και 12%-14% αντίστοιχα¹⁸. Λόγω του μεγάλου εύρους των φαινοτύπων, της πρόγνωσης και του κινδύνου η στεφανιαία νόσος ταξινομείται κλινικά σε δυο μεγάλες κατηγορίες (πίνακας 1)¹⁷.

A. Χρόνια Στεφανιαία Σύνδρομα

1. Σταθερή στηθάγχη ή/και δύσπνοια και υποψία στεφανιαίας νόσου
2. Πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και υποψία ΣΝ
3. Ασυμπτωματικοί και συμπτωματικοί ασθενείς με σταθερά συμπτώματα <1 έτος μετά από ένα ΟΣΣ ή ασθενείς με πρόσφατη επαναγγείωση <1 έτος
4. Ασυμπτωματικοί και συμπτωματικοί ασθενείς >1 έτος μετά την αρχική διάγνωση ή ασθενείς με επαναγγείωση >1 έτος
5. Στηθάγχη χωρίς αποφρακτική νόσο των μεγάλων επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών: αγγειοσυσπαστική στηθάγχη και στηθάγχη που οφείλεται σε νόσο μικρών αγγείων
6. Ασυμπτωματικοί ασθενείς με ανίχνευση στεφανιαίας νόσου σε προληπτικό έλεγχο

B. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα (ΟΣΣ)

1. Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST-διαστήματος [ST-elevation myocardial infraction (STEMI)]
2. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST-διαστήματος [Non ST-elevation acute coronary syndromes (NSTE- ACS)]
 - α. Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST-διαστήματος (NSTE-Myocardial Infraction- NSTEMI)
 - β. Ασταθής Στηθάγχη (ΑΣ)

Πίνακας 1 Κλινική Ταξινόμηση Στεφανιαίας Νόσου¹⁷

Πέραν της αθηρωμάτωσης έχει φανεί ότι και άλλες αιτίες μπορούν να οδηγήσουν τόσο σε διαταραχή στην προσφορά και κατανάλωση του οξυγόνου όσο και σε απόφραξη στη στεφανιαία αιματική ροή με επακόλουθη την ισχαιμία του μυοκαρδίου¹⁹. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι ενδεικτικά ο σπασμός, η εμβολή και ο διαχωρισμός των στεφανιαίων αγγείων, η δυσλειτουργία του μικροαγγειακού δικτύου, η εμμένουσα ταχυαρρυθμία, η σοβαρή υπέρταση με ή χωρίς υπερτροφία της

αριστερής κοιλίας, η σοβαρή βραδυαρρυθμία, η αναπνευστική ανεπάρκεια, η σοβαρή αναιμία, η υπόταση και η καταπληξία¹⁹. Σε έναν ασθενή με υποψία στεφανιαίας νόσου το προσεκτικό ιστορικό αποτελεί βασικό πυλώνα στη διάγνωση και θα πρέπει να περιλαμβάνει αναλυτική περιγραφή της συμπτωματολογίας καθώς επίσης και αναζήτηση πιθανών παραγόντων κινδύνου για αθηροσκλήρωση. Κλασσικούς παράγοντες κινδύνου αποτελούν η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό για πρώιμη στεφανιαία νόσο²⁰. Η θεραπεία της στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνει γενικά μέτρα με αλλαγή του τρόπου ζωής, έλεγχο των παραγόντων κινδύνου²¹, φαρμακευτική αγωγή και επαναγγείωση η οποία έχει ρόλο επιπρόσθετα της φαρμακευτικής αγωγής. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την πρόληψη μελλοντικών συμβάντων²². Ασθενείς μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και ειδικά στην αρχική φάση μετά την τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ισχαιμικές και θρομβωτικές επιπλοκές αφενός λόγω του προφλεγμονώδους περιβάλλοντος και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που προκαλείται από τις μηχανικές επιδράσεις στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής και αφετέρου λόγω της αυξημένης διαμητικής τάσης (shear stress) που επικρατεί μετά από το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και την αγγειοπλαστική²³⁻²⁵. Επιπλέον DAPT με συγχορήγηση ασπιρίνης και αναστολέα του υποδοχέα P2Y12 (πίνακας 2) χρησιμοποιείται συστηματικά μετά από PCI με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης με σκοπό την πρόληψη νέων μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE) και θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης²⁶⁻²⁹.

	Κλοπιδογρέλη	Πρασουγρέλη	Τικαγρελόρη
Κατηγορία φαρμάκου	Θειενοπυριδίνη	Θειενοπυριδίνη	Κυκλοπεντυλο-τριαζολοπυριμιδίνη
Αναστρεψιμότητα	Μη αναστρέψιμο	Μη αναστρέψιμο	Αναστρέψιμο
Βιοενεργοποίηση	Ναι (προφάρμακο, CYP, 2 βήματα)	Ναι (προφάρμακο, CYP, 1 βήμα)	Όχι
Δόση	600mg δόση φόρτισης, 75mg	60mg δόση φόρτισης, 10 (5)mg	180mg δόση φόρτισης, 2x90 (60)mg
Έναρξη δράσης	Καθυστερημένη 2-6 ώρες	Γρήγορη 0,5-4 ώρες	Γρήγορη 0,5-2 ώρες
Λήξη δράσης	3-10 ημέρες	5-10 ημέρες	3-4 ημέρες
Διακοπή για χ/κή επέμβαση	5 ημέρες	7 ημέρες	5 ημέρες
Νεφρική ανεπάρκεια	Όχι αναπροσαρμογή της δόσης	Όχι αναπροσαρμογή της δόσης	Όχι αναπροσαρμογή της δόσης
Αιμοκάθαρση ή κάθαρση κρεατινίνης <15ml/min	Περιορισμένα δεδομένα	Περιορισμένα δεδομένα	Περιορισμένα δεδομένα

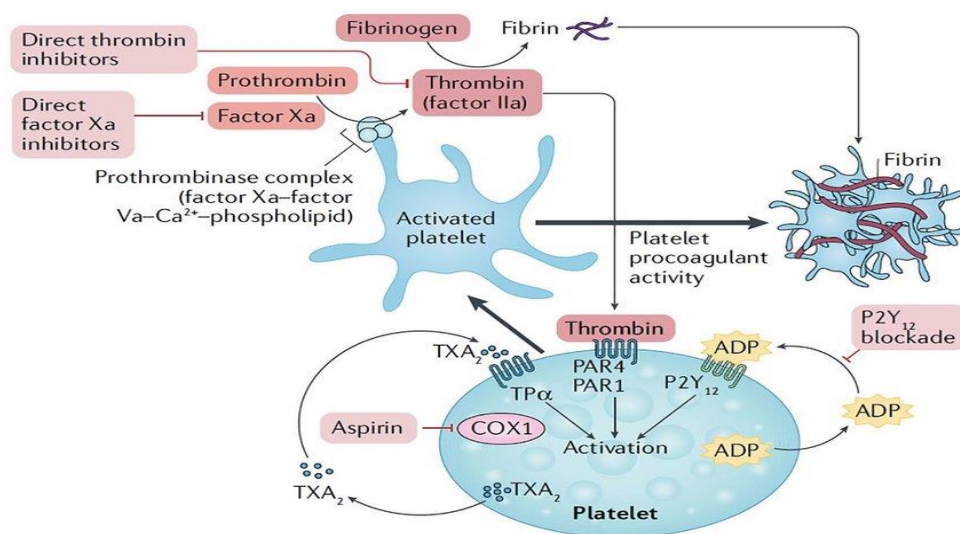
Πίνακας 2 Αναστολείς των υποδοχέων P2Y12³⁰

1.3 Στεφανιαία νόσος και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή

Τόσο η στεφανιαία νόσος όσο και η κολπική μαρμαρυγή μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου καθώς επίσης έχει αποδειχθεί ότι η φλεγμονή αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα και για τις δυο νόσους³¹. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί έναν αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής στο 6%-21% των ασθενών³². Στο 5,3%-28% των νοσηλευόμενων ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου μπορεί να παρουσιαστεί νεοδιαγνωσθείσα κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους³³⁻³⁵. Η κολπική

μαρμαρυγή μπορεί να οδηγήσει σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με διαφορετικούς μηχανισμούς. Για παράδειγμα η συστηματική φλεγμονή, με την οποία σχετίζεται η κολπική μαρμαρυγή, αποτελεί προθρομβωτικό περιβάλλον το οποίο μπορεί να προκαλέσει ένα οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (type 1 MI)³⁶ όπως επίσης επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση θα μπορούσαν μέσω διαταραχής στην ισορροπία παροχής και ζήτησης οξυγόνου να οδηγήσουν σε ισχαιμία (type 2 MI)³⁷. Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί δείκτη πτωχής μακροπρόθεσμης και βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης μετά από ένα οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ³⁸⁻⁴⁰ και συνδέεται με μεγάλη αύξηση στη συνολική θνητότητα⁴¹. Έχει φανεί ότι στεφανιαία νόσος και κολπική μαρμαρυγή συνυπάρχουν σε ένα μεγάλο μέρος του γενικού πληθυσμού. Ένας στους δέκα ασθενείς που παρουσιάζει οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου έχει γνωστό ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ⁴² και ένας στους τέσσερεις ασθενείς, χωρίς προηγούμενο ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, θα παρουσιάσει κολπική μαρμαρυγή μετά το οξύ έμφραγμα⁴². Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κυμαίνεται από 10% έως 21% ποσοστό που αυξάνεται όσο αυξάνεται η ηλικία και ανάλογα με τη βαρύτητα της μυοκαρδιακής ισχαιμίας ³⁸. Η κολπική μαρμαρυγή ως συννοσηρότητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς έχει συσχετιστεί με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα και πιο συγκεκριμένα με επιπολασμό που αγγίζει το 25% στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έναντι 16% στους ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Επίσης παρουσιάζει μεγαλύτερη θνητότητα στις 30 ημέρες σε ποσοστό 29% έναντι 19% σε αυτούς που δεν έχουν κολπική μαρμαρυγή καθώς και στον ένα χρόνο με ποσοστά 48% και 33% αντίστοιχα³⁸. Έχει φανεί ότι συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής με στεφανιαία νόσο παραμένει ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας βαρύτητας και θανάτου. Επίσης ασθενείς που παθαίνουν κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με αυτούς που είχαν κολπική μαρμαρυγή από την εισαγωγή τους³⁸. Σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες τη ROCKET-AF ⁴³ και τη RELY⁴⁴ στεφανιαία νόσος συνυπήρχε με κολπική μαρμαρυγή σε ποσοστό περίπου 17%. Μελέτη των Kravev et al. κατά την οποία ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία κατέδειξε ότι στο 13% των ασθενών συνυπήρχε και σταθερή στεφανιαία νόσος⁴⁵. Η Fushimi AF registry (Clinical characteristics and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation receiving rhythm-control therapy) μια ιαπωνική μελέτη ανασκόπησης στην κοινότητα έδειξε ότι η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου, του

προηγούμενου εμφράγματος μυοκαρδίου και της προηγούμενης πρωτογενούς αγγειοπλαστικής ανέρχεται στο 15%, 6.4% και 7.6% αντίστοιχα⁴⁶. Παράλληλα και η PREFER in AF που σχεδιάστηκε ως προοπτική μελέτη παρατήρησης και περιελάμβανε ασθενείς με κοιλική μαρμαρυγή από διάφορα κέντρα σε επτά ευρωπαϊκές χώρες έδειξε ανάλογα αποτελέσματα επίπτωσης στεφανιαίας νόσου, προηγούμενου εμφράγματος μυοκαρδίου και προηγούμενης αγγειοπλαστικής με ποσοστά 23,4%, 10.7% και 10.2% αντίστοιχα⁴⁷. Στη REACH μια διεθνής προοπτική μελέτη παρατήρησης που περιελάμβανε σταθερούς εξωτερικούς ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροθρόμβωση ή υψηλού κινδύνου για αθηροθρόμβωση το 12.5% αυτών παρουσίασε συνυπάρχουσα κοιλική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό της μελέτης⁴⁸. Έχοντας ως στόχο τη μείωση τόσο του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων λόγω κοιλικής μαρμαρυγής όσο και της ελαχιστοποίησης της πιθανότητας εμφάνισης νέου ισχαιμικού επεισοδίου λόγω θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, σε περιπτώσεις συνύπαρξης στεφανιαίας νόσου και κοιλικής μαρμαρυγής κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση συνδυασμού αντιθρομβωτικών φαρμάκων (DAT ή TAT)^{1,49-51} (εικόνα 4). Έχει υπολογιστεί ότι το 5% των ασθενών που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent θα χρειαστεί να λάβουν πέραν της κλασικής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή λόγω συνυπάρχουσας κοιλικής μαρμαρυγής^{52,53}.



Εικόνα 4 Αλληλεπίδραση αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών θεραπειών στο σχηματισμό του θρόμβου⁵⁴

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος της μελέτης

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αποτελεί μία βιβλιογραφική ανασκόπηση και σκοπός της είναι να αναδείξει τα σχήματα της αντιθρομβωτικής αγωγής που εφαρμόζονται σε ασθενείς υπό κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εξετάζοντας τις επικαιροποιημένες συστάσεις των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών, τα αποτελέσματα κλινικών μελετών, μετα-αναλύσεις και μελέτες παρατήρησης.

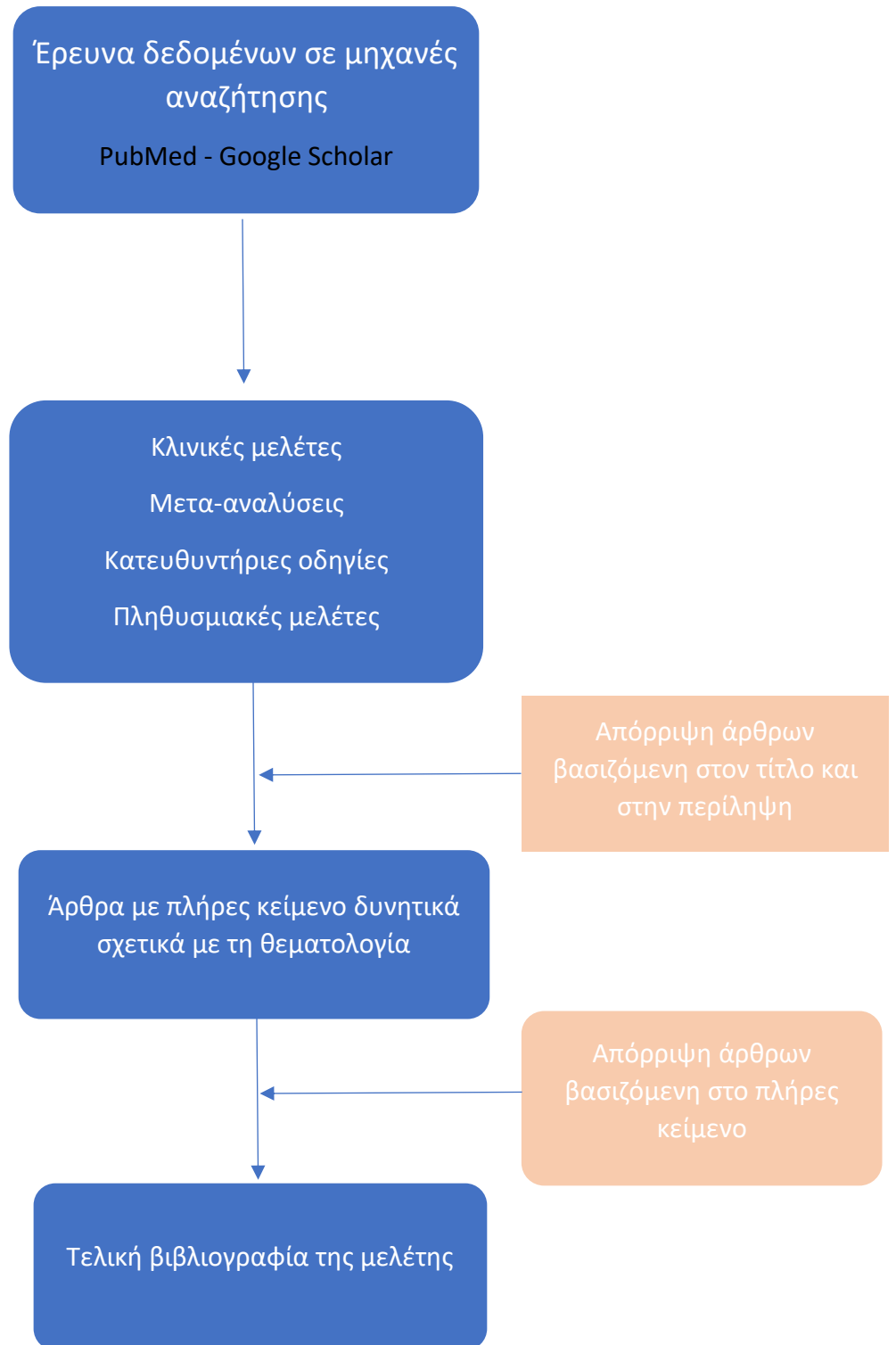
2.2 Στρατηγική αναζήτησης

Η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση ακολουθεί τις οδηγίες κατά PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analysis). Έγινε έρευνα των δεδομένων σε μηχανές αναζήτησης PubMed και Google Scholar. Για την αναζήτηση των άρθρων χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω λέξεις-κλειδιά, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους: ‘percutaneous coronary intervention’, ‘coronary stenting’, ‘coronary angioplasty’, ‘stents, angioplasty’, ‘PCI’, ‘stent thrombosis’, ‘triple antiplatelet therapy’, ‘dual antiplatelet therapy’, ‘triple antithrombotic therapy’, ‘triple therapy’, ‘dual therapy’, ‘double therapy’, ‘anticoagulants’, ‘antiplatelets’, ‘platelet aggregation inhibitors’, ‘vitamin K antagonists’, ‘warfarin’, ‘dabigatran’, ‘rivaroxaban’, ‘apixaban’, ‘edoxaban’, ‘aspirin’, ‘thienopyridine’, ‘clopidogrel’, ‘atrial fibrillation’, ‘guidelines’, ‘meta-analysis’, ‘observational studies’ and ‘randomized clinical trial’.

2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Συγκεντρώθηκε μια σειρά από άρθρα, κλινικές μελέτες, πληθυσμιακές καταγραφές, μετα-αναλύσεις και κατευθυντήριες οδηγίες επιστημονικών φορέων. Αρχικά με βάση τον τίτλο και την περίληψη αποκλείστηκαν άρθρα που δεν ήταν γραμμένα στην αγγλική γλώσσα, παρουσιάσεις περιστατικών και έρευνες που δεν σχετίζονταν με τη μελέτη. Ακολούθως, με βάση το πλήρες κείμενο αποκλείστηκαν και μελέτες που

αλληλεπικαλύπτονται από πιο πρόσφατες. Τελικά τα άρθρα που συλλέχθηκαν αναλύθηκαν, διαχωρίστηκαν και ταξινομήθηκαν ανάλογα προς το θέμα της παρούσας διατριβής (πίνακας 3).



Πίνακας 3 Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής της βιβλιογραφίας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και P2Y12 αναστολέας) θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική όπως έχει ήδη φανεί από αρκετές μελέτες⁵⁵. Από την άλλη πλευρά τα αντιπηκτικά αποτελούν την πρώτη επιλογή αντιθρομβωτικής θεραπείας για μείωση του κινδύνου αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή⁵⁶. Οι ανωτέρω παραδοχές οδήγησαν στη χρησιμοποίηση της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε συνδυασμό με αντιπηκτική ή όπως αλλιώς αποκαλείται τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή στη μερίδα των ασθενών που πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή και υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με σκοπό την πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο ή την αγγειοπλαστική και παράλληλα την μείωση της πιθανότητας αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων λόγω της κολπικής μαρμαρυγής. Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι τα DOACs υπερτερούν των VKAs ως προς το προφίλ ασφάλειας και μάλιστα μειώνοντας τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας⁵⁷. Παρόλα αυτά η χρήση TAT ακόμη και σε συνδυασμό με DOACs παρουσίασε αυξημένη επίπτωση ως προς τις αιμορραγικές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένων και των θανατηφόρων αιμορραγιών⁵⁸. Έτσι πολλοί κλινικοί ιατροί φοβούμενοι τις αιμορραγικές επιπλοκές συχνά χορηγούσαν ανεπαρκή αντιθρομβωτική αγωγή, παραλείποντας κάποιο φάρμακο ή υποδοσολογώντας το, με αποτέλεσμα να θέτουν τον ασθενή σε αυξημένο ισχαιμικό και θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Αποσκοπώντας στο να μειώσουν τον κίνδυνο σημαντικών αιμορραγιών που σχετίζονται με την TAT ερευνητές σχεδίασαν, πραγματοποίησαν και δημοσίευσαν 6 συνολικά τυχαίοποιημένες μελέτες με ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent) και συνέκριναν την TAT με την DAT⁵⁸⁻⁶¹. Αυτές οι μελέτες συμπεριέλαβαν ποικίλους συνδυασμούς αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε διαφορετικές δοσολογίες και προσπάθησαν να απαντήσουν το καίριο ερώτημα αν τελικά η διπλή είναι ανώτερη της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς τον αιμορραγικό αλλά και τον ισχαιμικό κίνδυνο συνολικά.

3.1 ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ

3.1.1 ΜΕΛΕΤΗ WOEST

Η μελέτη WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting)⁶² είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 15 κέντρα του Βελγίου και της Ολλανδίας η οποία περιελάμβανε 573 ασθενείς (27% μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου) που ελάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη (69% ένδειξη για κολπική μαρμαρυγή-μέσο CHA₂DS₂-VASc σκορ 1.6) έχοντας στόχο INR το 2.0 και οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, αυτούς που έλαβαν μόνο κλοπιδογρέλη (n=284) DAT και αυτούς που έλαβαν κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη 80mg/day (n=289) TAT. Ο διαχωρισμός έγινε πριν ή 4 ώρες μετά την αγγειοπλαστική και η διάρκεια της θεραπείας ήταν ένας μήνας μετά την τοποθέτηση BMS και ένας χρόνος μετά την τοποθέτηση DES (65% των ασθενών). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν οποιαδήποτε αιμορραγία μέσα στον πρώτο χρόνο. Στο διάστημα αυτό οι αιμορραγίες ήταν σημαντικά μικρότερες στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν DAT έναντι της TAT και συγκεκριμένα εμφανίστηκαν στο 44% στην ομάδα της TAT και 19% στην ομάδα της DAT (HR 0.36, 95% CI 0.26-0.50, $p < 0.0001$). Εξαιτίας του μικρού δείγματος η επίπτωση της σοβαρής αιμορραγίας δεν ήταν στατιστικά σημαντική αλλά παρουσιάστηκαν παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ μειζόνων κατά TIMI αιμορραγιών (μείωση 31.3%-14.0%, μείωση κινδύνου κατά 44%, $p = 0.159$) και σημαντικών κατά GUSTO αιμορραγιών (μείωση 3.5%-1.4%, μείωση κατά 60%, $p = 0.119$). Παρόλο που δεν παρουσίασε επαρκή δεδομένα ως προς τα ισχαιμικά επεισόδια, η επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, τα εγκεφαλικά επεισόδια, η θρόμβωση του stent δεν διέφεραν σημαντικά αλλά φάνηκε ότι η συνολική θνητότητα στον πρώτο χρόνο μειώθηκε στην ομάδα της DAT (2.5% vs 6.4%; $p = 0.027$, HR=0.39, 95% CI 0.16-0.93) .

Συμπερασματικά η μελέτη WOEST έδειξε ότι η απόσυρση της ασπιρίνης νωρίς μετά την επαναγγείωση θα μπορούσαμε να μειώσει τις αιμορραγικές επιπλοκές και ότι πιθανότατα η στρατηγική αυτή δεν σχετίζεται με αυξημένα ισχαιμικά συμβάντα. Καθόσον η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη που συνέκρινε τη διπλή με την τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή ήταν με διαφορά η μικρότερη σε μέγεθος πληθυσμού με οξύ

στεφανιαίο σύνδρομο σε σύγκριση με αυτές που ακολούθησαν και η διάρκεια της TAT ήταν σαφώς μεγαλύτερη. Η μελέτη WOEST είχε περιορισμένη ισχύ στην κατάδειξη καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας.

3.1.2 ΜΕΛΕΤΗ ISAR-TRIPLE

Η μελέτη ISAR-TRIPLE⁶³ αποτελεί μια τυχαιοποιημένη μελέτη που περιελάμβανε 614 ασθενείς από 2 κέντρα της Γερμανίας και 1 κέντρο της Δανίας, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε PCI (99% DES, 32% μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) υπό αντιπηκτική αγωγή (84% λόγω κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικού πτερυγισμού) και τυχαιοποιήθηκαν σε αυτούς που έλαβαν TAT (VKAs και ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) για 6 μήνες και αυτούς που έλαβαν TAT (VKAs και ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) για 6 εβδομάδες και στη συνέχεια DAT (VKAs και ασπιρίνη). Η τυχαιοποίηση έγινε στις 14 ημέρες μετά την αγγειοπλαστική και η παρακολούθηση διήρκησε 9 μήνες. Ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης του stent καθώς και αυτοί στους οποίους τοποθετήθηκε DES στο στέλεχος αποκλείστηκαν. Η μελέτη έδειξε παρόμοια αποτελέσματα στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (θάνατος, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση του stent, μειζόνων κατά TIMI αιμορραγιών, HR : 0.70, 95% CI 0.35-1.42), καμία σημαντική διαφορά ως προς τις μείζονες κατά TIMI αιμορραγίες (HR : 1.35, 95% CI: 0.64 έως 2.84, $p=0.44$) και σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για κάθε αιμορραγία κατά BARC για την DAT έναντι της TAT (HR : 0.68, 95% CI:0.45 έως 0.98, $p=0.04$). Μόνο ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφανίστηκε στην ομάδα της DAT και δεν καταγράφηκε θρόμβωση του stent.

Η ISAR-TRIPLE ήταν η πρώτη μελέτη που χρησιμοποίησε το συνδυασμό VKAs και ασπιρίνη έναντι VKAs και κλοπιδογρέλη ως DAT και η μόνη που διατήρησε την TAT για 6 εβδομάδες. Τα αποτελέσματά της υποστηρίζουν πως στην κλινική πράξη οι ιατροί θα πρέπει πρώτα να συνυπολογίσουν τον ισχαιμικό και αιμορραγικό κίνδυνο εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή πριν λάβουν την απόφασή τους σχετικά με τη διάρκεια της TAT.

3.2 ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΑΜΕΣΑ ΔΡΩΝΤΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

3.2.1 ΜΕΛΕΤΗ PIONEER-AF

Η μελέτη PIONEER-AF⁶⁴ είναι μια διεθνής τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη από πολλά κέντρα που περιελάμβανε 2124 ασθενείς άντρες και γυναίκες άνω των 18 ετών με ιστορικό παροξυσμικής, εμμένουσας ή μόνιμης κοιλιακής μαρμαρυγής, μη βαλβιδικής αιτιολογίας που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent (66% DES, 40% ACS). Η τυχαιοποίηση έγινε 72 ώρες μετά την PCI και χωρίστηκαν σε 3 ομάδες με αναλογία 1:1:1 στις ομάδες 1,2 και 3. Η παρακολούθηση διήρκησε 12 μήνες. Οι ομάδες που δημιουργήθηκαν ήταν οι εξής: (1) ριβαροξαμπάνη 15mg ημερησίως και P2Y12 αναστολέα για 12 μήνες (2) DAT και ριβαροξαμπάνη 2.5mg δύο φορές ημερησίως για 1 μήνα, 6 μήνες ή 12 μήνες ακολουθούμενη από ριβαροξαμπάνη 15mg και ασπιρίνη (3) 1 μήνα, 6 μήνες ή 12 μήνες με DAT και VKAs ακολουθούμενη από VKAs και ασπιρίνη (στόχος INR 2.0-3.0). Η διάρκεια της TAT αποφασίστηκε και προκαθορίστηκε από τους κλινικούς ιατρούς (1 μήνας, 6 μήνες ή 12 μήνες). Ο αναστολέας P2Y12 που επιλέχθηκε ήταν ως επί το πλείστον η κλοπιδογρέλη (93%-96%) και συνεχίστηκε μέχρι και τον πρώτο χρόνο στο 49% των ασθενών της ομάδας με την TAT. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επίπτωση της κλινικά σημαντικής αιμορραγίας (ένας συνδυασμός μειζόνων και ελάσσονων αιμορραγιών σύμφωνα με τα κριτήρια TIMI) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν ξεχωριστά το κάθε πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας καθώς και μείζονα δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάντα (θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θρόμβωση του stent). Η εμφάνιση κλινικά σημαντικής αιμορραγίας ήταν μειωμένη στις ομάδες της ριβαροξαμπάνης (HR : 0.59, 95% CI 0.47-0.76, $p < 0.001$) σε σύγκριση με την ομάδα των VKAs (HR : 0.63, 95% CI 0.50-0.80, $p < 0.001$) εμφανίζοντας μικρότερα ποσοστά αιμορραγίας που θα χρειαστεί ιατρική παρέμβαση και όχι μειζόνων ή ελάσσονων κατά TIMI αιμορραγιών. Οι ομάδες που χορηγήθηκε ριβαροξαμπάνη παρουσίασαν μικρότερο

κίνδυνο για συνολικά αιμορραγικά επεισόδια και επαναλαμβανόμενες νοσηλείες για δυσμενή ισχαιμικά συμβάντα. Το ποσοστό μείζονων δυσμενών καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν παρόμοιο και στις 3 ομάδες.

Η PIONEER-AF ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που σύγκρινε τη DAT με DOACs έναντι της TAT με VKAs. Είχε και αυτή περιορισμένη ισχύ στην ανίχνευση διαφορών ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα. Υπάρχουν τρεις βασικοί περιορισμοί στη συγκεκριμένη μελέτη. Πρώτον, οι δόσεις της ριβαροξαμπάνης που χρησιμοποιήθηκαν ως θεραπευτική επιλογή στις ομάδες 1 και 2 ήταν χαμηλότερες της εγκεκριμένης δόσης ως προς την προφύλαξη από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, γεγονός που ενισχύει την αβεβαιότητα για τον κίνδυνο αιμορραγίας στις συνιστώμενες δόσεις. Δεύτερον, ασθενείς υψηλού κινδύνου με ιστορικό προηγούμενου παροδικού ή μη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Τρίτον, στους ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ($CHA_2DS_2VASc \geq 2$) φάνηκε αύξηση στα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια 0.3% στο σκέλος της TAT με VKAs, 1.5% στο σκέλος της DAT με ριβαροξαμπάνη 15mg και 1.4% στο σκέλος της TAT με ριβαροξαμπάνη 2.5mg. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή έδειξε συνολικά χαμηλότερα ποσοστά επανανοσηλειών για οποιοδήποτε λόγο (αιμορραγικά ή ισχαιμικά συμβάντα) στην ομάδα της DAT έναντι της TAT ενισχύοντας έτσι την προτίμηση ως προς τη DAT σε ασθενείς με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε PCI.

3.2.2 Μελέτη RE-DUAL PCI

Η μελέτη RE-DUAL PCI⁶⁵ είναι και αυτή μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη σύγκρισης της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με δαβιγατράνη έναντι τριπλής αγωγής με βαρφαρίνη σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Περιελάμβανε 2725 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent (66% DES, 40% ACS) και τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες που έλαβαν: (1) δαβιγατράνη 110mg δυο φορές την ημέρα σε συγχορήγηση με P2Y12 αναστολέα, (2) δαβιγατράνη 150mg δύο φορές την ημέρα σε συγχορήγηση με P2Y12 αναστολέα, (3) TAT με βαρφαρίνη μαζί με ασπιρίνη (≤ 100 mg ημερησίως) και

P2Y12 αναστολέα. Στην ομάδα της TAT η χορήγηση ασπιρίνης διεκόπη μετά τον πρώτο μήνα στους ασθενείς με BMS και μετά τον τρίτο μήνα στους ασθενείς με DES. Ως P2Y12 αναστολέας χρησιμοποιήθηκε ως επί το πλείστον η κλοπιδογρέλη, η τικαγρελόρη συγχορηγήθηκε με δαβιγατράνη στο 12% των ασθενών. Η παρακολούθηση διήρκησε 14 μήνες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν οι μείζονες ή κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες κατά ISTH κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Δευτερογενές καταληκτικό σημείο ήταν η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη θρομβοεμβολικών συμβάντων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή), ο θάνατος και η μη προγραμματισμένη επαναγγείωση (PCI, CABG). Στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ήταν σημαντικά μικρότερη στις ομάδες της δαβιγατράνης (1) και (2) σε σύγκριση με την ομάδα της TAT (3) (HR: 0.52, 95% CI, 0.42 - 0.63, $p < 0.001$ για μη κατωτερότητα, $p < 0.001$ για ανωτερότητα της δόσης των 110mg δαβιγατράνης ομάδα (1) και HR, 0.72, 95% CI, 0.58 - 0.88, $p < 0.001$ για μη κατωτερότητα της δόσης των 150mg δαβιγατράνης ομάδα (2)). Τα ποσοστά των μειζόνων και ολικών αιμορραγιών ήταν σημαντικά χαμηλότερα και στις δύο ομάδες της DAT με δαβιγατράνη έναντι της TAT. Η μελέτη δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά ως προς το δευτερογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας μεταξύ των ομάδων της DAT και της TAT (HR: 1.04, 95% CI, 0.84-1.29, $p = 0.005$ για μη κατωτερότητα). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η ομάδα που έλαβε DAT με 110mg δαβιγατράνη παρουσίασε μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου (HR: 1.51, 95% CI, 0.94-2.41, $p = 0.09$) και θρόμβωσης του stent (HR: 1.86, 95% CI, 0.79-4.10, $p = 0.15$) σε σχέση με την ομάδα που έλαβε TAT. Δεν παρατηρήθηκε κάτι αντίστοιχο στην ομάδα της DAT με 150mg δαβιγατράνης.

Συνοψίζοντας, η μελέτη RE-DUAL PCI κατέδειξε χαμηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο και περίπου ίδιο ισχαιμικό κίνδυνο όταν χρησιμοποιήθηκε η μεγαλύτερη από τις δυο εγκεκριμένες για πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δόσεις δαβιγατράνης. Η χαμηλότερη δόση παρουσίασε μια τάση αύξησης του ισχαιμικού κινδύνου αν και συνολικά και αυτή η μελέτη είχε χαμηλή ισχύ για τα ισχαιμικά καταληκτικά σημεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι βάση του σχεδιασμού και της λογικής των μελετών PIONEER-AF και RE-DUAL PCI δεν είναι δυνατή η αξιολόγηση εάν η μείωση της αιμορραγίας αποδίδεται στη χρήση του DOAC ή στην αποφυγή της ασπιρίνης ή στο συνδυασμό αυτών.

3.2.3 MEΛETH AUGUSTUS

Η AUGUSTUS⁶⁶ είναι η μεγαλύτερη έως σήμερα προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την απιξαμπάνη με τους VKAs και παράλληλα συνέκρινε την ασπιρίνη με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια) με ένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής που εμφάνισαν πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (STEMI, NSTEMI, ασταθή στηθάγχη) ή/και υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Περίπου το 37% των ασθενών υπεβλήθη σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το 24% είχε συντηρητική αντιμετώπιση μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και το 39% υπεβλήθη σε προγραμματισμένη αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Ήταν μία μελέτη με παραγοντικό σχεδιασμό 2 επί 2 που ενέταξε 4614 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στις πρώτες 14 ημέρες μετά το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ή την αγγειοπλαστική. Ο σχεδιασμός της μελέτης περιελάμβανε την τυχαιοποίηση όσον αφορά τη λήψη απιξαμπάνης έναντι VKAs και στη συνέχεια ασπιρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου. Το θεραπευτικό σκέλος που συνέκρινε την απιξαμπάνη με τους VKAs ήταν ανοιχτό ενώ το θεραπευτικό σκέλος που συνέκρινε την ασπιρίνη με το εικονικό φάρμακο ήταν διπλά τυφλό. Αρχικά χωρίστηκαν σε αυτούς που έλαβαν απιξαμπάνη (5mg δυο φορές την ημέρα ως ενδεδειγμένη δόση για πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και 2.5mg δυο φορές την ημέρα ως μειωμένη δόση σύμφωνα με τις ενδείξεις) και αυτούς που έλαβαν VKAs. Στη συνέχεια χωρίστηκαν σε αυτούς που έλαβαν και ασπιρίνη (100mg ημερησίως) και αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία υπόβαθρου με P2Y12 αναστολέα της επιλογής του θεράποντος ιατρού. Η κλοπιδογρέλη αποτέλεσε τον αναστολέα επιλογής στη συντριπτική πλειοψηφία (92.6%). Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 6 μήνες. Το 94% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν είχε βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc > 2, ενώ το 47% είχε βαθμολογία HAS-BLED > 3. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη VKA, το ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (INR 2-3) ήταν 56%. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο περιελάμβανε τις μείζονες ή κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες κατά ISTH. Οι αιμορραγίες ταξινομήθηκαν επίσης κατά GUSTO και TIMI. Οι άλλες επιδράσεις της θεραπείας αξιολογήθηκαν ως δευτερεύον σκοπός της μελέτης, με σύνθετο καταληκτικό σημείο το θάνατο ή τη νέα νοσηλεία και σύνθετο καταληκτικό σημείο το θάνατο ή το ισχαιμικό επεισόδιο (αγγειακό

εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση του stent ή επείγουσα επαναγγείωση). Στους 6 μήνες παρακολούθησης το 10.5% αυτών που έλαβαν απιξαμπάνη παρουσίασε μείζονες ή κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες κατά ISTH ενώ από αυτούς που έλαβαν VKAs το ποσοστό ήταν 14.7% (HR 0.69, 95% CI, 0.58-0.81, $p < 0.001$). Ως προς το δευτερογενές καταληκτικό σημείο, το 23.5% του σκέλους της απιξαμπάνης κατέληξαν ή είχαν επανανοσηλίες συγκρινόμενο με το 27.4% του σκέλους των VKAs (HR 0.83, 95% CI, 0.74-0.93, $p = 0.002$). Στο κομμάτι της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η μελέτη παρουσίασε αύξηση των μειζόνων ή κλινικά σημαντικών αιμορραγιών στους ασθενείς υπό ασπιρίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (HR 1.89, 95% CI, 1.59-2.24, $p < 0.001$). Ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη είχαν παρόμοια επίπτωση θανάτου ή επανανοσηλίων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (HR 1.08, 95% CI, 0.96-1.21). Η επίπτωση του θανάτου και των επανανοσηλίων κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των VKAs με ασπιρίνη συγκριτικά με την ομάδα της απιξαμπάνης με εικονικό φάρμακο. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρατηρήθηκε μη στατιστικά σημαντική αύξηση του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της θρόμβωσης του stent (0.5% και 0.4% αντίστοιχα) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έναντι της ασπιρίνης.

Λόγω του σχεδιασμού της, η μελέτη AUGUSTUS, συνέκρινε ομοειδείς ομάδες και βοήθησε να αποσαφηνιστεί τόσο η συνεισφορά των DOACs όσο και η πρόιμη διακοπή της ασπιρίνης ως βασικοί λόγοι για την ελάττωση του αιμορραγικού κινδύνου. Τα αποτελέσματά της κατέδειξαν ξεκάθαρα ότι η DAT που περιλαμβάνει DOACs και κλοπιδογρέλη σχετίζεται με μειωμένο αιμορραγικό κίνδυνο χωρίς σημαντικά αυξημένα ισχαιμικά επεισόδια αν και φάνηκε σε αυτούς τους ασθενείς να υπάρχει μια τάση, μη στατιστικά σημαντική, αύξησης του κινδύνου θρόμβωσης του stent καθώς και της εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου παρόλο που και αυτή η μελέτη δεν είχε μεγάλη ισχύ ως προς την αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, η μελέτη AUGUSTUS, σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες για τα DOACs, συμπεριέλαβε και ασθενείς που υπέστησαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και άρα βρίσκονταν σε αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο, επεκτείνοντας τη μέχρι τώρα γνώση γι' αυτούς τους ασθενείς.

3.2.4 ΜΕΛΕΤΗ ENTRUST-AF PCI

Η μελέτη ENTUST-AF PCI⁶⁷ είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη 1506 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent λόγω σταθερής στεφανιαίας νόσου (48%) ή οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (52%). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μέσα στις πρώτες 5 ημέρες μετά την αγγειοπλαστική είτε στη λήψη εντοξαμπάνης 60mg άπαξ ημερησίως και αναστολέα P2Y12, είτε σε τριπλή αγωγή με αναστολέα βιταμίνης K και αναστολέα P2Y12 με προσθήκη ασπιρίνης για διάστημα 1-12 μηνών. Η επιλογή του αναστολέα P2Y12 (κλοπιδογρέλη 92%, πρασουγρέλη < 1%, τικαγρελόλης 7-8%) καθώς και του διαστήματος 1-12 αφέθηκε στη ευχέρεια του θεράποντος ιατρού. Η περίοδος παρακολούθησης ήταν οι 12 μήνες. Ασθενείς με ένδειξη για μειωμένη δόση εντοξαμπάνης σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες (τουλάχιστον ένα από CrCl: 15-50mL/min, βάρος σώματος < 60kg, συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων της P γλυκοπρωτεΐνης) έλαβαν εντοξαμπάνη 30mg μια φορά την ημέρα. Ο πρωτογενής σκοπός της μελέτης ήταν η ασφάλεια με σύνθετο καταληκτικό σημείο τις μείζονες ή κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH. Το δευτερογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν τα ισχαιμικά και εμβολικά συμβάντα, θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή και θρόμβωση του stent. Στους 12 μήνες παρακολούθησης δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας μεταξύ της ομάδας που έλαβε DAT και αυτής που έλαβε TAT (HR 0.83, 95% CI 0.65-1.05, $p=0.001$ μη κατωτερότητας, $p=0.11$ ανωτερότητας). Ως προς το δευτερογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας επίσης τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (για την εντοξαμπάνη HR 1.06, 95% CI 0.71-1.69). Αξιοσημείωτο είναι ότι παρατηρήθηκε μια πολύ πρόωμη αριθμητική αύξηση στα ισχαιμικά συμβάντα στην ομάδα που δεν έλαβε ασπιρίνη η οποία φάνηκε από τη μη στατιστικά σημαντική τάση αύξησης των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και της θρόμβωσης του stent σε αυτούς τους ασθενείς (HR 1.26, 95% CI 0.72-2.16 και HR 1.32, 95% CI 0.46-3.79 αντίστοιχα).

Η μελέτη ENTRUST-AF PCI δεν κατάφερε να δείξει υπεροχή της DAT με εντοξαμπάνη έναντι της TAT με VKAs ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο έδειξε όμως μη κατωτερότητα.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι παρόλο που οι προαναφερθείσες κλινικές μελέτες παρουσίασαν σημαντικά στοιχεία σχετικά με την στρατηγική που θα πρέπει να ακολουθείται στη δύσκολη μερίδα ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent και συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, τροποποιώντας μάλιστα και τις κατευθυντήριες οδηγίες, εντούτοις προκάλεσαν και ορισμένους προβληματισμούς. Το βασικό ζήτημα που προέκυψε ήταν ότι καμία μελέτη δεν είχε την απαιτούμενη στατιστική ισχύ για να αποδείξει την αποτελεσματικότητα της DAT ως προς τα ισχαιμικά επεισόδια. Επιπλέον η διακοπή της ασπιρίνης έγινε σε διαφορετικές περιόδους, ο χρόνος παρακολούθησης ήταν ποικίλος και η διάρκεια της TAT δεν ήταν σταθερή μεταξύ του πληθυσμού των μελετών. Τέλος, δεν παρουσιάστηκαν δεδομένα για την πολυπλοκότητα των αγγειοπλαστικών καθώς και την ανατομία των στεφανιαίων αγγείων, στοιχεία που θα προσδιόριζαν κατά πόσο οι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες αυτές παρουσίασαν ετερογένεια ως προς το θρομβωτικό κίνδυνο. Τα βασικά χαρακτηριστικά αυτών των μελετών αποδίδονται συνοπτικά στον πίνακα 3.

Μελέτη	WOEST	PIONEER-AF	RE-DUAL PCI	AUGUSTUS	ENTRUST-AF PCI
Έτος δημοσίευσης	2013	2016	2017	2019	2019
Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη, ανοιχτή	Τυχαιοποιημένη, ανοιχτή	Τυχαιοποιημένη, ανοιχτή	Τυχαιοποιημένη, 2x2, ανοιχτή για Αρι, τυφλή για ASO	Τυχαιοποιημένη, ανοιχτή
Μέγεθος δείγματος	573	2124	2725	4614	1506
Συγκρινόμενα σχήματα	-VKA+Clopidogrel -VKA+DAPT	-Riv 15mg od+P2Y12 -Riv 2,5mg bid+DAPT -VKA+DAPT	-Dab 110mg bid+P2Y12 -Dab 150mg bid+P2Y12 -VKA+DAPT	-Ari 5mg bid+DAPT -Ari 5mg bid+P2Y12 -VKA+DAPT -VKA+P2Y12	-Edo 60mg od+P2Y12 -VKA+DAPT
Χρόνος τυχαιοποίησης	<4 ώρες από PCI	<72 ώρες από PCI	<5 μέρες από PCI	<14 μέρες από PCI ή ΟΣΣ	4 ώρες-5 ημέρες από PCI
Παρακολούθηση	12 μήνες	12 μήνες	14 μήνες	6 μήνες	12 μήνες
Κύρια κριτήρια αποκλεισμού	Ενδοκράνια αιμορραγία, πεπτικό έλκος από 6μήνου, θρομβοπενία, σοβαρή αιμορραγία από έτους	Ενδοκράνια αιμορραγία, ΑΕΕ, αιμορραγία πεπτικού από έτους, GFR<30ml/min, αναιμία, αιμορραγική διάθεση	Μείζονα ή αιμορραγία πεπτικού, ΑΕΕ, μείζον χειρουργείο από μηνός, αναιμία, GFR<30ml/min	Ενδοκράνια αιμορραγία, προγραμματισμός για CABG, αιμορραγία, GFR<30ml/min	Μηχανικές καρδιακές βαλβίδες, μέτρια έως σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, άλλες σοβαρές συννοσηρότητες
PCI επί ΟΣΣ (%)	28	52	51	37	52
ΟΣΣ συντηρητικά (%)	0	0	0	24	0
Προγραμ. PCI (%)	72	48	49	39	
Κλοπιδογρέλη (%)	100	94,4	87,9	92,6	92
Τικαγρελόρη (%)	0	4,3	12,1	6,2	7
Πρασουγρέλη (%)	0	1,3	0	1,2	0.5
Διάρκεια TAT	1-12 μήνες	1,6 ή 12 μήνες	1 (BMS) ή 3 (DES) μήνες	6 μήνες	1-12 μήνες

<p><i>Κύρια καταληκτικά σημεία</i></p> <p><i>Συμβάντα (%)</i></p>	<p>Οποιαδήποτε αιμορραγία (TIMI,GUSTO,BARC)</p> <p>VKA+Clopidogrel: 19,4,</p> <p>VKA+DAPT:44,4,</p> <p>HR 0,36 (95% CI 0,26-0,50),</p> <p>P<0,0001</p>	<p>TIMI μείζονες ή ελάσσονες αιμορραγίες</p> <p>Riv15:16,8,</p> <p>VKA:26,7,</p> <p>HR 0,59 (95% CI 0,47-0,76),</p> <p>P<0,0001,</p> <p>Riv2,5:18,</p> <p>VKA:26,7</p> <p>HR 0,63 (95% CI 0,5-0,8)</p> <p>P<0,001</p>	<p>Μείζονες ή κλινικά σημαντικές μη-μείζονες ISTH αιμορραγίες</p> <p>Dab110:15,4,</p> <p>VKA:26,9,</p> <p>HR 0,52 (95% CI 0,42-0,63),</p> <p>P<0,0001,</p> <p>Dab150:20,2,</p> <p>VKA:25,7,</p> <p>HR 0,72 (95% CI 0,58-0,88),</p> <p>P<0,0001</p>	<p>Μείζονες ή κλινικά σημαντικές μη-μείζονες ISTH αιμορραγίες</p> <p>Ari:10,5,</p> <p>VKA:14,7,</p> <p>HR 0,69 (95% CI 0,58-0,81),</p> <p>P<0,001</p> <p>Ασπιρίνη:16,1,</p> <p>placebo:9,0,</p> <p>HR 1,89 (95% CI 1,59-2,24),</p> <p>P<0,001</p>	<p>Μείζονες ή κλινικά σημαντικές μη-μείζονες ISTH αιμορραγίες</p> <p>Edo:17,0,</p> <p>TAT:20,1,</p> <p>HR 0.83 (95% CI 0,65-1,05),</p> <p>P<0,001</p>
<p><i>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</i></p> <p><i>Συμβάντα (%)</i></p>	<p>Θάνατος, EM, AEE, θρόμβωση stent, επανααιμάτωση</p> <p>VKA+C:11,1,</p> <p>VKA+DAPT:17,6</p>	<p>KA θάνατος, EM, AEE, θρόμβωση stent</p> <p>Riv15:6,5,</p> <p>Riv2,5:5,6,</p> <p>Vka:6,0</p>	<p>Θάνατος, EM, AEE, εμβολή, επανααιμάτωση</p> <p>DAB:13,7,</p> <p>VKA:13,4</p>	<p>Θάνατος, EM, AEE, θρόμβωση stent, επανααιμάτωση</p> <p>Ari:6,7,</p> <p>VKA:7,1,</p> <p>ASA:6,5,</p> <p>Placebo:7,3</p>	<p>Θάνατος, EM, AEE, θρόμβωση stent</p> <p>Edo: 7,0,</p> <p>TAT: 6,0</p>

Πίνακας 3 Ανάλυση των χαρακτηριστικών όλων των τυχαιοποιημένων μελετών⁶⁸

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Αποβλέποντας στο να ξεπεραστούν οι περιορισμοί και τα ασαφή αποτελέσματα, ιδίως ως προς την αποτελεσματικότητα, των προαναφερθέντων τυχαιοποιημένων μελετών πραγματοποιήθηκαν μέχρι σήμερα 14 μετα-αναλύσεις⁶⁹⁻⁸⁰. Στο σύνολό τους αυτές οι μετα-αναλύσεις επιβεβαίωσαν την υπεροχή της DAT έναντι της TAT ως προς τις αιμορραγίες παρουσιάζοντας συγκρίσιμο ισχαιμικό κίνδυνο (πίνακας 4). Έχοντας ως δεδομένο από προηγούμενες μελέτες το ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας των DOACs σε σύγκριση με τους VKAs στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και κατ' επέκταση την ισχυρή σύσταση από τις κατευθυντήριες οδηγίες προς αυτήν την κατεύθυνση, το ενδιαφέρον των ερευνητών στράφηκε κυρίως στις μελέτες που συμπεριέλαβαν DOACs ως μέρος της DAT (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCI). Μόλις 4 μετα-αναλύσεις κατάφεραν, μέχρι και σήμερα, να συμπεριλάβουν και τις 4 τυχαιοποιημένες μελέτες με DOACs. Οι περισσότερες μετα-αναλύσεις παρουσίασαν παρόμοια συμπεράσματα ως προς την ετερογένεια σχετικά με το σχεδιασμό των μελετών, το είδος και τη διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής που χρησιμοποιήθηκε, το είδος του stent, το CHA2DS2VASc σκορ και το αν η αγγειοπλαστική έγινε μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή όχι.

Πιο συγκεκριμένα, η μετα-ανάλυση των Lopes et al.⁷⁰ συμπεριέλαβε ένα σύνολο 11.532 ασθενών και εξέτασε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των διαφορετικών αντιθρομβωτικών στρατηγικών που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες για ασθενείς με ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Πιο συγκεκριμένα, το πρωτογενές σημείο ασφάλειας ήταν οι μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI και το δευτερογενές σημείο ασφάλειας ήταν ο συνδυασμός των κατά TIMI μειζόνων και μικρότερων αιμορραγιών, οι ενδοκράνιες αιμορραγίες και οι επανανοσηλείες. Παράλληλα το πρωτογενές σημείο αποτελεσματικότητας περιελάμβανε τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα και τον καρδιαγγειακό θάνατο. Οι θεραπευτικές στρατηγικές που μελετήθηκαν ήταν ο συνδυασμός VKAs με ασπιρίνη και P2Y12 αναστολέα ως θεραπεία αναφοράς, τα DOACs με ασπιρίνη και P2Y12 αναστολέα, οι VKAs με P2Y12 αναστολέα και τα DOACs με P2Y12 αναστολέα όπως αυτές παρουσιάστηκαν στις μελέτες WOEST,

PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI και AUGUSTUS. Δεν συμπεριλήφθηκαν οι μελέτες ISAR-TRIPLE και ENTRUST λόγω διαφορετικού σχεδιασμού η πρώτη και λόγω του ότι η δεύτερη βρισκόταν ακόμη σε εξέλιξη. Από τη σύγκριση των θεραπευτικών σχημάτων προέκυψε ότι τόσο η DAT με VKAs και P2Y12 αναστολέα όσο και DOACs με P2Y12 αναστολέα ήταν ανώτερες της TAT ως προς τα σημεία ασφάλειας και μάλιστα ως προς τις ενδοκράνιες αιμορραγίες το σκέλος της DAT με DOACs παρουσίασε χαμηλότερη επίπτωση, επιβεβαιώνοντας τη σαφή υπεροχή του συνδυασμού DOACs με P2Y12 αναστολέα απέναντι στην TAT. Εξετάζοντας στην πορεία τους 4 αυτούς θεραπευτικούς άξονες ως προς την αποτελεσματικότητα δεν φάνηκε να παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ούτε ως προς τον καρδιαγγειακό θάνατο ούτε ως προς τα MACE. Έτσι αυτή η μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αποσύροντας την ασπιρίνη από την TAT ο κλινικός ιατρός έχει σημαντικό όφελος ως προς τις αιμορραγίες χωρίς αξιόλογο κόστος ως προς τον ισχαιμικό κίνδυνο και επιπλέον επεσήμανε ότι η συστηματική χορήγηση TAT με VKAs σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται.

Η λίγο μεταγενέστερη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τον Khan και τους συνεργάτες⁷⁸, περιελάμβανε δεδομένα και από τις 4 μελέτες με DOACs και παρουσίασε με υψηλής βεβαιότητας αποδεικτική αξία την υπεροχή της DAT με DOAC και P2Y12 αναστολέα ως προς την ελάττωση του κινδύνου μειζόνων κατά TIMI αιμορραγικών επιπλοκών (RD, -0.013, 95% CI -0.025 έως -0.002) έναντι της TAT με VKAs. Αντίθετα δεν φάνηκαν πειστικά αποτελέσματα στη σύγκριση της DAT αγωγής με DOACs και TAT με VKAs ως προς τον κίνδυνο θανάτου κάθε αιτίας (RD, 0.004, CI -0.010 έως 0.017), την καρδιαγγειακή θνητότητα (RD, 0.001, CI -0.011 έως 0,013), το έμφραγμα του μυοκαρδίου (RD, 0.003, CI -0.010 έως 0.017), τη θρόμβωση του stent (RD, 0.003, CI -0.005 έως 0.010) και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (RD, -0.003, CI -0.010 έως 0,005) δεδομένα τα οποία όμως είχαν χαμηλής βεβαιότητας αποδεικτική αξία. Η παραπάνω μελέτη παρουσίασε ετερογένεια ως προς το διάστημα που μεσολάβησε μέχρι την τυχαιοποίηση, τον τύπο του P2Y12 αναστολέα και τις δόσεις των DOACs που χρησιμοποιήθηκαν. Συνολικά όμως κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η DAT με DOACs συγκριτικά με την TAT με VKAs οδηγεί σε μείωση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent.

Η διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της DAT με DOACs απέναντι στην TAT αποτέλεσε σκοπό και της μετα-ανάλυσης των Galli et al⁷⁷. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές συμπεριέλαβαν τις μελέτες PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, AUGUSTUS και ENTRUST AF-PCI αξιολογώντας τα αποτελέσματά τους ως προς τις ενδοκράνιες αιμορραγίες και τη θρόμβωση του stent. Φάνηκε ότι το σκέλος της DAT με DOACs υπερτερούσε ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας (OR 0.63, 95% CI 0.50-1.79, NNT 17), τις μείζονες αιμορραγίες κατά TIMI (OR 0.54, 95% CI 0.41-1.70, NNT 76) και παρουσίασε σημαντική αριθμητική μείωση στις ενδοκράνιες αιμορραγίες (OR 0.50, 95% CI 0.21-1.19, NNT 314). Το διαφορετικό που παρουσιάστηκε σε σύγκριση με άλλες μετα-αναλύσεις ήταν ότι παρατηρήθηκε αριθμητική αύξηση των εμφραγμάτων μυοκαρδίου (OR 1.23, 95% CI 0.99-1.54, NNT 151) ιδίως στην υποομάδα των ασθενών που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (OR 1.43, 95% CI 1.02-2.00). Επιπλέον κατέδειξε σημαντική αύξηση του κινδύνου για θρόμβωση του stent κατά περίπου 60% (OR 1.6, 95% CI 1.02-2.52, NNT 274). Δεν παρουσιάστηκε διαφορά ως προς τον καρδιαγγειακό θάνατο, τον θάνατο από κάθε αιτία και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Έτσι η μετα-ανάλυση αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι θεραπεύοντας περίπου 300 ασθενείς κάνοντας πρώιμη έναρξη DAT ο κλινικός ιατρός προλαμβάνει μία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία με κόστος μία θρόμβωση του stent και δύο εμφράγματα μυοκαρδίου. Αξιολογώντας λοιπόν τα παραπάνω συμπεράσματα οι ερευνητές συστήνουν την αυξημένη επαγρύπνηση των κλινικών ιατρών ως προς την πρώιμη απόσυρση της ασπιρίνης από τον τριπλό συνδυασμό της αντιθρομβωτικής αγωγής ειδικά στην κατηγορία των ασθενών υψηλού ισχαιμικού κινδύνου (ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης του stent, επιπλεγμένη αγγειοπλαστική, πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) προτείνοντας την υιοθέτηση μιας πιο εξατομικευμένης προσέγγισης ως προς την επιλογή και τη διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής. Παρόμοια αποτελέσματα, σαφώς όμως μικρότερης αύξησης του κινδύνου θρόμβωσης του stent με χορήγηση DAT έδειξαν και οι μετα-αναλύσεις των Gargiulo et al.⁸¹, Potpara et al.⁷⁴ και Ando et al.⁷⁵ ενώ αντιθέτως άλλες πρόσφατες μετα-αναλύσεις^{70,71,73,76,78-80} κατέδειξαν παρόμοια αποτελέσματα στο σκέλος της DAT και TAT ως προς τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, το θάνατο κάθε αιτιολογίας, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τη θρόμβωση και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι παραπάνω αποκλίσεις μπορούν πιθανότατα να αποδοθούν στον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε από την κάθε ερευνητική ομάδα για τη θρόμβωση του stent. Πιο συγκεκριμένα οι

μετα-αναλύσεις των Galli et al.⁷⁷, Gargiulo et al.⁸¹, Potpara et al.⁷⁴ και Ando et al.⁷⁵ συμπεριέλαβαν στον όρο θρόμβωση του stent μαζί τη βέβαιη, την πιθανή και τη μάλλον πιθανή θρόμβωση ενώ από την άλλη πλευρά οι άλλες μετα-αναλύσεις^{70,71,73,76,78-80} επικεντρώθηκαν μόνο στη βέβαιη και πιθανή θρόμβωση. Σε αυτό το σημείο σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η ARC 2 συστήνει την ένταξη μόνο της βέβαιης και πιθανής θρόμβωσης στον ορισμό της θρόμβωσης του stent αποθαρρύνοντας έτσι μετα-αναλύσεις που περιλαμβάνουν και τις μάλλον πιθανές θρομβώσεις λόγω χαμηλής ειδικότητας.

Ανακεφαλαιώνοντας, αν και ορισμένες από τις πρόσφατες μετα-αναλύσεις παρουσίασαν αντικρουόμενα συμπεράσματα ως προς την επίπτωση της θρόμβωσης του stent εντούτοις όλες έδειξαν την ξεκάθαρη υπεροχή στη μείωση του αιμορραγικού κινδύνου της DAT απέναντι στην TAT για την αντιμετώπιση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Σε κάθε περίπτωση, συνολικά οι μετα-αναλύσεις των 6 μελετών που δημοσιεύθηκαν βοήθησαν στην εξαγωγή συμπερασμάτων που καθορίζουν μέχρι και σήμερα την καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Συγγραφείς των μετα-αναλύσεων	Μεγάλες μελέτες που συμπεριέλαβαν	Αιμορραγικά αποτελέσματα	Ισχαιμικά αποτελέσματα
Piccini et al. ⁷³	WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI	↓	↔
Brunetti et al. ⁷⁶	PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI	↓	↔
Golwala et al. ⁸² ,	WOEST, ISAR-TRIPLE, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI	↓	↔
Kheiri et al. ⁷¹ , Lopes et al. ⁷⁰ , Haller et al. ⁸⁰	WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS	↓	↔
Galli et al. ⁷⁷ , Potpara et al. ⁷⁴	PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS	↓	↑ ST
Khan et al. ⁷⁸ , Vranckx et al. ⁶¹	PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCI	↓	↔
Gargiulo et al. ⁸³ , Galli et al. ⁷⁷ , Ando et al. ⁷⁵	PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCI	↓	↑ ST ↑ MI

Πίνακας 4 Σύνοψη των μελετών που συμπεριέλαβε και των αποτελεσμάτων της κάθε μετα-ανάλυσης⁸⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ
ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΜΕ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ
ΕΝΔΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΡΟΘΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ

5.1 Μοντέλα αξιολόγησης θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου

Στους ασθενείς με ένδειξη για μακροχρόνια χρήση αντιπηκτικής αγωγής που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent κρίνεται αναγκαία η συγχορήγηση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η ισορροπία όμως ανάμεσα στο όφελος και το ρίσκο μια τέτοιας θεραπείας αποτελεί καθημερινή πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς. Από την εμπειρία προηγούμενων μελετών και από τις κατευθυντήριες οδηγίες προτείνεται η χρήση μοντέλων αξιολόγησης του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου σε αυτή την ειδική κατηγορία ασθενών. Η ανωτέρω στρατηγική ακολουθείται με σκοπό αφενός την πρόληψη του κινδύνου καρδιοεμβολικών επιπλοκών και τη βελτίωση του αποτελέσματος της αγγειοπλαστικής και αφετέρου την ελαχιστοποίηση των αιμορραγικών επιπλοκών.

5.1.1 Θρομβοεμβολικός κίνδυνος

Η μακροχρόνια χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να επανεκτιμάται σύμφωνα με τις εκάστοτε ενδείξεις. Για την αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή έχουν αναπτυχθεί αποτελεσματικά μοντέλα (CHADS₂, CHA₂DS₂VASc, ABC stroke risk score, ATRIA, GARFIELD-AF simplificato) (πίνακας 5) πολλά από τα οποία περιλαμβάνουν συνδυασμό κλινικών παραμέτρων και βιοδεικτών.

Μοντέλο αξιολόγησης θρομβοεμβολικού κινδύνου	Παράμετροι	C-index (95% CI)	Εφαρμογή
ATRIA	ηλικία, καρδιακή συχνότητα, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, πρωτεинуρία, νεφρική βλάβη, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου	0.73 (0.71-0.75) για θρομβοεμβολικά επεισόδια στον πρώτο χρόνο	++
ABC-stroke	ηλικία, προηγούμενο μόνιμο ή παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό, NT-proBNP, hs-TnT	0.67 (0.65-0.70) για εγκεφαλικά και συστηματικές εμβολές στον πρώτο χρόνο	++
GARFIELD AF	ηλικία, γυναικείο φύλο, συστολική αρτηριακή πίεση, αγγειοπάθεια, ιστορικό αιμορραγιών, νεφρική ανεπάρκεια, χρήση αντιπηκτικών	0.75 (0.73-0.77) για θνητότητα κάθε αιτιολογίας στον πρώτο χρόνο	+
CHADS	συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, αγγειακό εγκεφαλικό		+++
CHA2DS2VASc	συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία >75 ετών, σακχαρώδης διαβήτης, αγγειακό εγκεφαλικό, ηλικία 65-74 ετών, γυναικείο φύλο	0.70 (0.68-0.72) vs ATRIA score 0.59 (0.57-0.62) vs ABC-stroke 0.66 (0.64-0.67) vs GARFIELD-AF	++++

Πίνακας 5 Παράγοντες θρομβοεμβολικού κινδύνου⁸⁵

Το μοντέλο ATRIA⁸⁶ περιλαμβάνει τους παράγοντες ηλικία, καρδιακή συχνότητα, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία, νεφρική βλάβη (eGFR <45mL/min) και νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου με βαθμονόμηση από 0 έως 15 και κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς σε χαμηλού κινδύνου <1% (0-5 βαθμούς), μετρίου κινδύνου 1-2% (6 βαθμούς) και υψηλού κινδύνου >2% (7-15 βαθμούς).

Το ABC stroke risk σκορ⁸⁷ περιλαμβάνει την ηλικία, το ιστορικό προηγούμενου μόνιμου ή παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και τους βιοδείκτες NT-proBNP και hs-TnT. Ο υπολογισμός των παραπάνω παραμέτρων δημιουργεί ένα νομόγραμμα.

Το GARFIELD-AF σκορ⁸⁸ χρησιμοποιεί ως παραμέτρους την ηλικία, το γυναικείο φύλο, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την αγγειοπάθεια, προηγούμενες αιμορραγίες, τη νεφρική ανεπάρκεια και τη χρήση αντιπηκτικών. Προσπαθεί να προβλέψει τη θνητότητα, τα εγκεφαλικά επεισόδια και τις αιμορραγίες στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στα πρώτα 2 χρόνια.

Το μοντέλο CHADS2⁸⁹ αναπτύχθηκε το 2001 από τα αρχικά γράμματα της συντόμευσης: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία 75 έτη, σακχαρώδης διαβήτης, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο x2. Είναι ένα μοντέλο εύκολο στη μνημόνευση και στον υπολογισμό και χρησιμοποιήθηκε ευρέως.

Το 2010 αναπτύχθηκε το μοντέλο CHA2DS2-VASc⁹⁰ (πίνακας 6) ως επικαιροποίηση του προηγούμενου και ο σκοπός που σχεδιάστηκε ήταν να εντοπίσει τους ασθενείς με πραγματικά χαμηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Συγκεκριμένα το CHA2DS2-VASc διαχωρίζει επιπλέον τον κίνδυνο με βάση την ηλικία, δίνοντας 2 βαθμούς στους ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω και έναν βαθμό στους ασθενείς 65 με 74 ετών. Περιλαμβάνει επίσης την αγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσος, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, περιφερική αρτηριακή νόσος, επασβέστωση αορτής) ως επιπλέον παράγοντα κινδύνου. Τέλος, αναγνωρίζει και το γυναικείο φύλο ως τροποποιητή κινδύνου παρά ως επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου μαζί με τα υπόλοιπα κλινικά χαρακτηριστικά. Σε διάφορες αναλύσεις το CHA2DS2-VASc έχει αποδειχθεί ότι έχει καλύτερη προγνωστική ικανότητα από το CHADS2 και τα υπόλοιπα μοντέλα ιδίως ως προς την ανίχνευση ασθενών χαμηλού κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου παρουσιάζει παρόμοια, περιορισμένη, ισχύ με τα υπόλοιπα σκορ. Επί του παρόντος, έχει

ενσωματωθεί στις Ευρωπαϊκές και στις Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες ως συνιστώμενο σταθμισμένο εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου για εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και καθ' επέκταση αποτελεί το πλέον χρησιμοποιούμενο μοντέλο αξιολόγησης από τους κλινικούς ιατρούς στην καθ' ημέρα πράξη.

CHA₂DS₂-VASc score			
Risk factors and definitions	Points awarded	Comment	
C Congestive heart failure Clinical HF, or objective evidence of moderate to severe LV dysfunction, or HCM	1	Recent decompensated HF irrespective of LVEF (thus incorporating HF _r EF or HF _p EF), or the presence (even if asymptomatic) of moderate-severe LV systolic impairment on cardiac imaging ³³⁵ ; HCM confers a high stroke risk ³³⁶ and OAC is beneficial for stroke reduction. ³³⁷	
H Hypertension or on antihypertensive therapy	1	History of hypertension may result in vascular changes that predispose to stroke, and a well-controlled BP today may not be well-controlled over time. ³²⁴ Uncontrolled BP - the optimal BP target associated with the lowest risk of ischaemic stroke, death, and other cardiovascular outcomes is 120 - 129/<80 mmHg. ³³⁸	
A Age 75 years or older	2	Age is a powerful driver of stroke risk, and most population cohorts show that the risk rises from age 65 years upwards. ³³⁹ Age-related risk is a continuum, but for reasons of simplicity and practicality, 1 point is given for age 65 - 74 years and 2 points for age ≥75 years.	
D Diabetes mellitus Treatment with oral hypoglycaemic drugs and/or insulin or fasting blood glucose >125 mg/dL (7 mmol/L)	1	Diabetes mellitus is a well-established risk factor for stroke, and more recently stroke risk has been related to duration of diabetes mellitus (the longer the duration of diabetes mellitus, the higher the risk of thromboembolism ³⁴⁰) and presence of diabetic target organ damage, e.g. retinopathy. ³⁴¹ Both type 1 and type 2 diabetes mellitus confer broadly similar thromboembolic risk in AF, although the risk may be slightly higher in patients aged <65 years with type 2 diabetes mellitus compared to patients with type 1 diabetes mellitus. ³⁴²	
S Stroke Previous stroke, TIA, or thromboembolism	2	Previous stroke, systemic embolism, or TIA confers a particularly high risk of ischaemic stroke, hence weighted 2 points. Although excluded from RCTs, AF patients with ICH (including haemorrhagic stroke) are at very high risk of subsequent ischaemic stroke, and recent observational studies suggest that such patients would benefit from oral anticoagulation. ^{343 - 345}	
V Vascular disease Angiographically significant CAD, previous myocardial infarction, PAD, or aortic plaque	1	Vascular disease (PAD or myocardial infarction) confers a 17 - 22% excess risk, particularly in Asian patients. ^{346 - 348} Angiographically significant CAD is also an independent risk factor for ischaemic stroke among AF patients (adjusted incidence rate ratio 1.29, 95% CI 1.08 - 1.53). ³⁴⁹ Complex aortic plaque on the descending aorta, as an indicator of significant vascular disease, is also a strong predictor of ischaemic stroke. ³⁵⁰	
A Age 65 - 74 years	1	See above. Recent data from Asia suggest that the risk of stroke may rise from age 50 - 55 years upwards and that a modified CHA ₂ DS ₂ -VASc score may be used in Asian patients. ^{351,352}	
Sc Sex category (female)	1	A stroke risk modifier rather than a risk factor. ³⁵³	
Maximum score	9		

AF = atrial fibrillation; BP = blood pressure; CAD = coronary artery disease; CHA₂DS₂-VASc = Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category (female); CI = confidence interval; EF = ejection fraction; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; HF = heart failure; HF_rEF = heart failure with preserved ejection fraction; HF_rEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICH = intracranial haemorrhage; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; OAC = oral anticoagulant; PAD = peripheral artery disease; RCT = randomized controlled trial; TIA = transient ischaemic attack.

Πίνακας 6 CHA₂DS₂-VASc σκορ³

Κατά την εφαρμογή οποιουδήποτε μοντέλου δεν πρέπει να παραλείπεται η συστηματική παρακολούθηση και επαναξιολόγηση του ασθενούς καθώς οι περισσότερες από τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται είναι δυναμικές και μπορούν να μεταβληθούν με το πέρασμα του χρόνου.

5.1.2 Ισχαιμικός κίνδυνος

Αφού έχει καθοριστεί ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος και έχει παρθεί η απόφαση για χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων, σειρά έχει ο προσδιορισμός του ισχαιμικού κινδύνου εξατομικευμένα για κάθε ασθενή. Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προάγουν τη χρησιμοποίηση του PRECISE-DAPT⁹¹ σκορ και του DAPT⁹² σκορ ως αξιόπιστα μέσα που μπορούν να βοηθήσουν στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διάρκεια χορήγησης την διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Το PRECISE-DAPT σκορ παρουσιάστηκε στο Lancet από τον Francesco Costa και τους συνεργάτες του ως ένα προγνωστικό εργαλείο καθορισμού του κινδύνου εξωνοσοκομειακής αιμορραγίας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και βρίσκονται σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Το σκορ περιλαμβάνει 5 βασικές παραμέτρους που είναι η ηλικία, το ιστορικό προηγούμενης αυτόματης αιμορραγίας, η αιμοσφαιρίνη, τα λευκά αιμοσφαίρια και η κάθαρση κρεατινίνης. Οι παραπάνω παράμετροι συλλέγονται τη στιγμή της αγγειοπλαστικής, επεξεργάζονται με υπολογιστικές φόρμουλες και τα αποτελέσματα μπορούν να προβλέψουν σε πρώιμο στάδιο τον ατομικό κίνδυνο για αιμορραγία στον πρώτο χρόνο. Αυτό το σκορ δίνει τη δυνατότητα στους κλινικούς ιατρούς να ακολουθήσουν στρατηγικές με σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Το DAPT score υπολογίζοντας χαρακτηριστικά του ασθενούς όπως η ηλικία, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, η παρουσία εμφράγματος μυοκαρδίου κατά την εισαγωγή και της αγγειοπλαστικής όπως το είδος και τη διάμετρο του stent, μπορεί να καθορίσει εάν η συνέχιση της DAPT για περισσότερο από 12 μήνες είναι ικανή να προσφέρει οφέλη σε μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα. Άλλα σκορ που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σύμφωνα με τις συστάσεις ειδικών της ESC είναι το SYNTAX για προγραμματισμένη αγγειοπλαστική και το GRACE για αγγειοπλαστική μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Στην απαιτητική κατηγορία των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική γίνονται προσπάθειες ανεύρεσης

νέων καινοτόμων σκορ που όμως ακόμη χρήζουν αξιολόγησης από μεγάλες μελέτες . Έτσι μέχρι την καθιέρωση νέων αξιόπιστων και ειδικών σκορ οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν αυτοί οι ασθενείς να κατηγοριοποιούνται με βάση ποιοτικά και ποσοτικά ατομικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την επέμβαση σε δύο ομάδες, υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου (πίνακας 7). Σχετικά με τον κίνδυνο οξείας και υποξείας θρόμβωσης του stent ένας σημαντικός αριθμός μελετών έδειξε ότι υπάρχουν αξιόπιστοι παράγοντες που αφορούν στην αγγειοπλαστική οι οποίοι θα μπορούσαν να προβλέψουν την πιθανότητα εμφάνισης αυτής της καταστροφικής επιπλοκής⁹³. Πιο ειδικά το τελικό TIMI grade flow 0/1, ο υπολειπόμενος διαχωρισμός, η υπολειπόμενη ενδοστεφανιαία θρόμβωση, η μη επαρκής έκπτυξη του stent και η εκτεταμένη αλληλοεπικάλυψη των stents είναι παράγοντες που προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του stent και άρα απαιτούν αυξημένη επαγρύπνηση και λήψη αποφάσεων για ισχυρή αντιθρομβωτική κάλυψη ειδικά τις πρώτες εβδομάδες από την αγγειοπλαστική.

Υψηλός ισχαιμικός κίνδυνος	Ενδιάμεσος ισχαιμικός κίνδυνος
<i>Σύμπλοκη στεφανιαία νόσος και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα</i>	<i>Μη σύμπλοκη στεφανιαία νόσος και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα</i>
Σακχαρώδης διαβήτης υπό αγωγή	Σακχαρώδης διαβήτης υπό αγωγή
Ιστορικό οξέος στεφανιαίου επεισοδίου ή εμφράγματος μυοκαρδίου	Ιστορικό οξέος στεφανιαίου επεισοδίου ή εμφράγματος μυοκαρδίου
Πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος	Συνυπάρχουσα περιφερική αγγειοπάθεια
Συνυπάρχουσα περιφερική αγγειοπάθεια	Νεφρική νόσος (GFR<60ml/min)
Πρώιμη στεφανιαία νόσος (<45ετών) ή επανεμφάνιση συμβάντος εντός 2 ετίας	
Νεφρική νόσος (GFR<60ml/min)	
Συνυπάρχον συστηματικό φλεγμονώδες νόσημα	
Χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την αγγειοπλαστική	

Χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την αγγειοπλαστική
Εμφύτευση τουλάχιστον 3 stent
Αποκατάσταση τουλάχιστον 3 περιοχών
Μεγάλου μήκους stent (>60mm)
Ιστορικό σύμπλοκης επαναγγείωσης
Ιστορικό θρόμβωσης του stent υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Πίνακας 7 Παράγοντες ισχαιμικού κινδύνου³⁰

Με βάση τα μοντέλα αξιολόγησης που έχουν περιγραφεί η παρουσία ενός υψηλού CHA2HS2-VASc σκορ, η πρόσφατη αγγειοπλαστική ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου χαρακτηρίζουν τον ασθενή ως υψηλού θρομβωτικού κινδύνου^{94,95}. Ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και λιγότερο σύνθετες βλάβες στα στεφανιαία αγγεία χαρακτηρίζονται ως χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου.

Σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως θρομβωτικού κινδύνου συστήνεται η αντιπηκτική αγωγή με NOACs έναντι VKAs δεδομένου του ευνοϊκού προφίλ αποτελεσματικότητας και του μειωμένου κινδύνου σοβαρής αιμορραγίας^{1,2,96,97}, απουσία αντενδείξεων.

5.1.3 Αιμορραγικός κίνδυνος

Παράλληλα έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοστεί στην πράξη μοντέλα εκτίμησης του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (HAS-BLED score, ABC bleeding risk score, HEMORR(2)HAGES score, ATRIA score). Σε μία μελέτη με ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που συνέκρινε διαφορετικά εργαλεία αξιολόγησης του αιμορραγικού κινδύνου όπως το HAS-BLED, HEMORR(2)HAGES (Hepatic or Renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older age, Reduced platelet count or function, Re-bleeding, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk and Stroke) και το Atria (Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) φάνηκε ότι

το HAS-BLED σκορ είχε μάλλον μεγαλύτερη συσχέτιση με τον πραγματικό αιμορραγικό κίνδυνο. Από τις κατευθυντήριες οδηγίες έχει επικρατήσει η χρήση του HAS-BLED σκορ (Πίνακας 8) (υπέρταση, μη φυσιολογική ηπατική ή νεφρική λειτουργία, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγία, μη σταθερό INR, ηλικία >65, φάρμακα ή αλκοόλ) και αυτό γιατί έχει σημαντικά καλύτερη προγνωστική ικανότητα για μη μείζονες αιμορραγίες και ίση προγνωστική ικανότητα για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με τα υπόλοιπα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου αιμορραγίας.

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

© ESC 2020

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

^aHaemorrhagic stroke would also score 1 point under the 'B' criterion.

^bOnly relevant if patient receiving a VKA.

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

Πίνακας 8 HAS-BLED σκορ³

Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι ο υπολογισμός του HAS-BLED σκορ δεν έχει σκοπό τον αποκλεισμό ασθενών από τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής αλλά τη διόρθωση των τροποποιήσιμων παραγόντων που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο καθώς και την αναγνώριση των ασθενών υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (HAS-BLED σκορ ≥ 3) που απαιτούν πιο στενή παρακολούθηση.

Σε κάθε περίπτωση η έλλειψη σταθμισμένων σκορ καθορισμού του υψηλού αιμορραγικού κινδύνου δυσχεραίνει τη λήψη κλινικών αποφάσεων σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή στην καθ' ήμερα πράξη. Η ARC-HBR (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk) αποτελεί μία συνεργασία ερευνητικών οργανισμών, ρυθμιστικών αρχών, κλινικών ιατρών και επιστημόνων από τις ΗΠΑ, την Ασία και την Ευρώπη που εστιάζει στις αιμορραγίες που σχετίζονται με την αγγειοπλαστική με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και τις γνώμες ειδικών⁹⁸. Υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ορίζεται το BARC (Bleeding Academic Research Consortium) τύπου 3 ή 5 με ετήσιο αιμορραγικό κίνδυνο $>4\%$ ή ετήσιο κίνδυνο για ενδοκράνια αιμορραγία $>1\%$. Τα μείζονα και ελάσσονα κριτήρια για υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο που σχετίζεται με την αγγειοπλαστική περιγράφονται στον πίνακα 9.

Μείζονα	Ελάσσονα
Θεραπεία με αντιπηκτικά φάρμακα	Ηλικία > 75 ετών
Σοβαρή ή τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (GFR<30mL/min)	Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (GFR 30-59ml/min)
Αιμοσφαιρίνη <11gr/L	Αιμοσφαιρίνη 11-12.9gr/L (άνδρες), 11-11.9gr/L (γυναίκες)
Ιστορικό αιμορραγίας που χρειάστηκε νοσηλεία ή/και μετάγγιση το τελευταίο 6μηνο	Ιστορικό αιμορραγίας που χρειάστηκε νοσηλεία ή/και μετάγγιση το τελευταίο έτος
Θρομβοπενία <100x10 ⁹ /L	Μακροχρόνια χορήγηση ΜΣΑΦ ή κορτιζόνης
Αιμορραγική διάθεση	Οποιοδήποτε άλλο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που δεν εντάσσεται στα μείζονα κριτήρια
Κίρρωση ήπατος με πυλαία υπέρταση	
Ενεργός καρκίνος το τελευταίο έτος	
Ιστορικό αυτόματης ενδοκράνιας αιμορραγίας ή αρτηριοφλεβικής δυσπλασίας εγκεφάλου Ιστορικό τραυματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας το τελευταίο έτος Ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου το τελευταίο 6μηνο	
Ανάγκη χειρουργείου επί DAPT	
Πρόσφατο μεγάλο χειρουργείο ή τραύμα εντός 30 ημερών πριν την αγγειοπλαστική	
<p>Αν υπάρχουν τουλάχιστον 1 μείζον ή 2 ελάσσονα κριτήρια ο ασθενής θεωρείται υψηλού αιμορραγικού κινδύνου</p>	

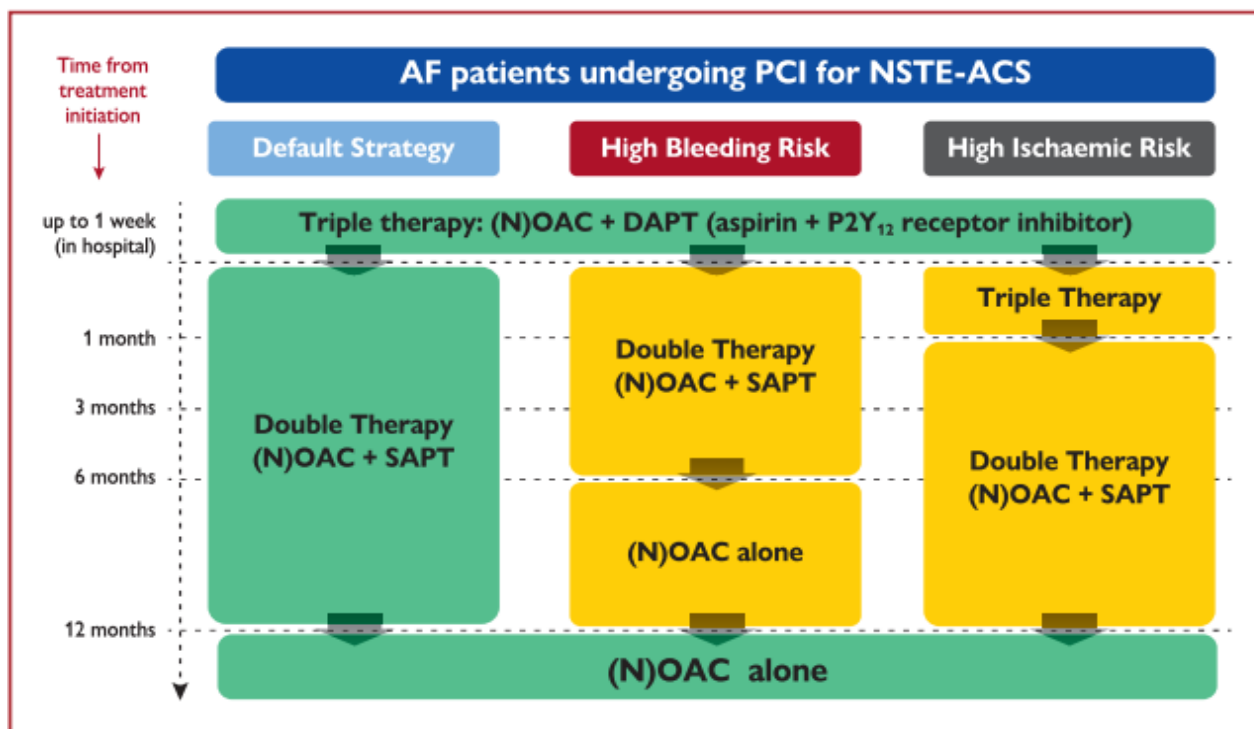
Πίνακας 9 Κριτήρια υψηλού αιμορραγικού κινδύνου κατά ARC-HBR⁹⁹

5.2 ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

5.2.1 ΕΥΡΩΠΑΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Βασιζόμενη στα μέχρι σήμερα στοιχεία που προέκυψαν από τις προαναφερθείσες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η ESC εξέδωσε το 2020 νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική στρατηγική που προτείνει να ακολουθείται σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και ένδειξη για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Αρχικά συστήνει ως μέρος του συνδυασμού με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα την προτίμηση των DOACs έναντι των VKAs (κλάση I επίπεδο τεκμηρίωσης A)³, χωρίς να αποκλείει τη χρήση των VKAs εκεί που υπάρχει κλινική ένδειξη, με αυστηρή όμως ρύθμιση INR μεταξύ 2.0 και 2.5 (κλάση IIa επίπεδο τεκμηρίωσης B)³. Συστήνει τη χορήγηση των DOACs στην πλήρη δόση για την οποία έχουν πάρει ένδειξη για πρόληψη αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και μειωμένη δόση μόνο στις περιπτώσεις που πληρούν τα κριτήρια της μειωμένης δόσης για το κάθε φάρμακο. Εξαιρέση αποτελούν η δαβιγατράνη και η ριβαροξαμπάνη που καλό θα είναι σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου όπως αυτός ορίζεται από την κλίμακα HAS-BLED (HAS-BLED \geq 3) να χορηγούνται στη μειωμένη δόση (κλάση IIa επίπεδο τεκμηρίωσης B)³. Σε γενικές γραμμές συστήνει η διάρκεια της TAT να μην υπερβαίνει τη μία εβδομάδα μετά την αγγειοπλαστική αν ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent είναι χαμηλός ή ο αιμορραγικός κίνδυνος του ασθενούς υπερβαίνει τον ισχαιμικό κίνδυνο, ανεξάρτητα από το είδος του stent που χρησιμοποιήθηκε (κλάση I επίπεδο τεκμηρίωσης B)³. Παράταση της TAT το πολύ μέχρι ένα μήνα θα μπορούσε να γίνει στους ασθενείς στους οποίους ο ισχαιμικός κίνδυνος για θρόμβωση του stent είναι μεγαλύτερος από τον αιμορραγικό κίνδυνο που αυτοί διατρέχουν (κλάση IIa επίπεδο τεκμηρίωσης C)³. Οι οδηγίες που αφορούν στη διάρκεια της TAT στηρίζονται στα αποτελέσματα μελετών που έδειξαν ότι η μακροχρόνια χορήγηση TAT πέραν της εβδομάδας συσχετίστηκε με αυξημένα αιμορραγικά συμβάντα, χωρίς να προσφέρει επιπλέον όφελος στη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων¹⁰⁰. Σε περίπτωση που ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αυξημένος προτείνεται πρώιμη διακοπή της DAT στους 6 μήνες (κλάση IIa επίπεδο τεκμηρίωσης B)³⁰ και σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις συνέχιση της DAT έως τους 12 μήνες (κλάση I επίπεδο

τεκμηρίωσης B)³⁰. Στην περίπτωση ασθενών χαμηλού αιμορραγικού και μετρίου ή υψηλού ισχαιμικού κινδύνου θα μπορούσε εναλλακτικά της TAT (OAC, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) να χορηγηθεί DAT (OAC και τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη) ανεξάρτητα από το είδος του stent που χρησιμοποιήθηκε (κλάση IIb επίπεδο τεκμηρίωσης C)³⁰. Αξίζει να σημειωθεί ότι η τικαγρελόρη χρησιμοποιήθηκε σε όλες σχεδόν τις μελέτες που προαναφέρθηκαν όμως μόνο σε ένα πολύ μικρό ποσοστό του πληθυσμού που συμμετείχε και μόνο ως μέρος του σκέλους της DAT. Πρόσφατη μετα-ανάλυση των Casula et al έδειξε ότι η χρήση των ισχυρών P2Y₁₂ αναστολέων (τικαγρελόρη και πρασουγρέλη) αυξάνει σημαντικά τα αιμορραγικά συμβάντα συγκρινόμενη με την κλοπιδογρέλη στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική¹⁰¹. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτική επιλογή των ασθενών στους οποίους θα μπορούσε να χορηγηθεί DAT με OAC και τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη αντί της TAT. Οι παραπάνω οδηγίες συνοψίζονται στην εικόνα 5.



Εικόνα 5 Αλγόριθμος αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST και κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική ή αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά³⁰

Προκειμένου να μειωθεί ακόμη περισσότερο ο αιμορραγικός κίνδυνος που σχετίζεται με την αγγειοπλαστική η ESC προτείνει στρατηγικές που περιγράφονται στον πίνακα 10.

<p>A. Οι δόσεις των αντιπηκτικών να προσαρμόζονται σύμφωνα με το σωματικό βάρος και τη νεφρική λειτουργία, ειδικά στις γυναίκες και στους ηλικιωμένους</p>
<p>B. Κερκιδική προσπέλαση ως πρώτη επιλογή</p>
<p>Γ. Αναστολείς αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς υπό DAPT με υψηλό κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας όπως ιστορικό γαστρικού έλκους/αιμορραγία, αντιπηκτική αγωγή, χρόνια λήψη ΜΣΑΦ/κορτικοστεροειδών ή 2 ή περισσότερα από:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ηλικία ≥ 65 ετών 2. Δυσπεψία 3. Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση 4. Λοίμωξη από H.Pylori 5. Χρόνιος αιθυλισμός
<p>Δ. Σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Διενέργεια αγγειοπλαστικής χωρίς διακοπή των VKAs ή των DOACs 2. Σε ασθενείς υπό VKAs να μη χορηγείται κλασσική ηπαρίνη αν $INR > 2,5$ 3. Σε ασθενείς υπό DOACs, ανεξάρτητα από την τελευταία δόση των DOACs, προσθήκη χαμηλής δόσης παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής (enoxaparin 0,5 mg/Kg iv ή UFH 60 IU/Kg
<p>E. Η ασπιρίνη ενδείκνυται αλλά θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση P2Y12 αναστολέων</p>
<p>ΣΤ. GP IIb/IIIa αναστολείς μόνο επί περιεπεμβατικών επιπλοκών</p>

Πίνακας 10 Στρατηγικές για τη μείωση του αιμορραγικού κινδύνου που σχετίζεται με την αγγειοπλαστική³⁰

Ο EHRA σε μια πρόσφατη δημοσίευση επεσήμανε τη σημασία της εξατομίκευσης στην οποία θα πρέπει να στηρίζεται η απόφαση τόσο για την επιλογή του κατάλληλου αντιθρομβωτικού φαρμάκου όσο και για τη διάρκεια χορήγησης της αγωγής σύμφωνα με τον ισχαιμικό και αιμορραγικό κίνδυνο που διατρέχει ο κάθε ασθενής. Γενικότερα η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου θα πρέπει να στοχεύει κατά κύριο λόγο στη βελτίωση των τροποποιήσιμων παραγόντων. Μεγάλη βαρύτητα θα πρέπει να δίνεται στην προσεκτική και συστηματική παρακολούθηση αυτών των ασθενών με συνεχή επανακαθορισμό των παραγόντων κινδύνου και ενδεδειγμένη διερεύνηση για την αναγνώριση ακόμη και λανθάνουσας αιμορραγίας⁵¹.

5.2.2 ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Το 2019 επικαιροποιώντας τις οδηγίες του 2014 η ΑΗΑ/ACC σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο συστήνει την TAT με OAC, ασπιρίνη και P2Y12 αναστολέα (σύσταση I/B-R) για διάστημα που δεν θα υπερβαίνει τις 4-6 εβδομάδες (σύσταση II/B-R)⁴⁹. Ως μέρος της TAT προτείνουν την επιλογή της κλοπιδογρέλης έναντι της πρασουγρέλης ακόμη και στους ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου (σύσταση IIIa/B-NR)⁴⁹. Η ανωτέρω οδηγία στηρίζεται σε μία προοπτική μελέτη που συνέκρινε την TAT με κλοπιδογρέλη με την TAT με πρασουγρέλη και φάνηκε ότι στη δεύτερη ομάδα παρουσιάστηκε αυξημένη επίπτωση στις αιμορραγίες κατά TIMI¹⁰². Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και από μία ακόμη προοπτική μελέτη, TRANSLATE-ACS, που έδειξε επίσης μεγαλύτερα ποσοστά αιμορραγιών¹⁰³. Η χορήγηση χαμηλών δόσεων αντιπηκτικών φαρμάκων δεν συστήνεται με εξαίρεση τη ριβαροξαμπάνη 15 mg καθώς ήταν η δόση που επέλεξαν οι ερευνητές στην αντίστοιχη κλινική μελέτη και μπορεί να χορηγηθεί ως μέρος της DAT μαζί με κλοπιδογρέλη για περαιτέρω μείωση του αιμορραγικού κινδύνου.

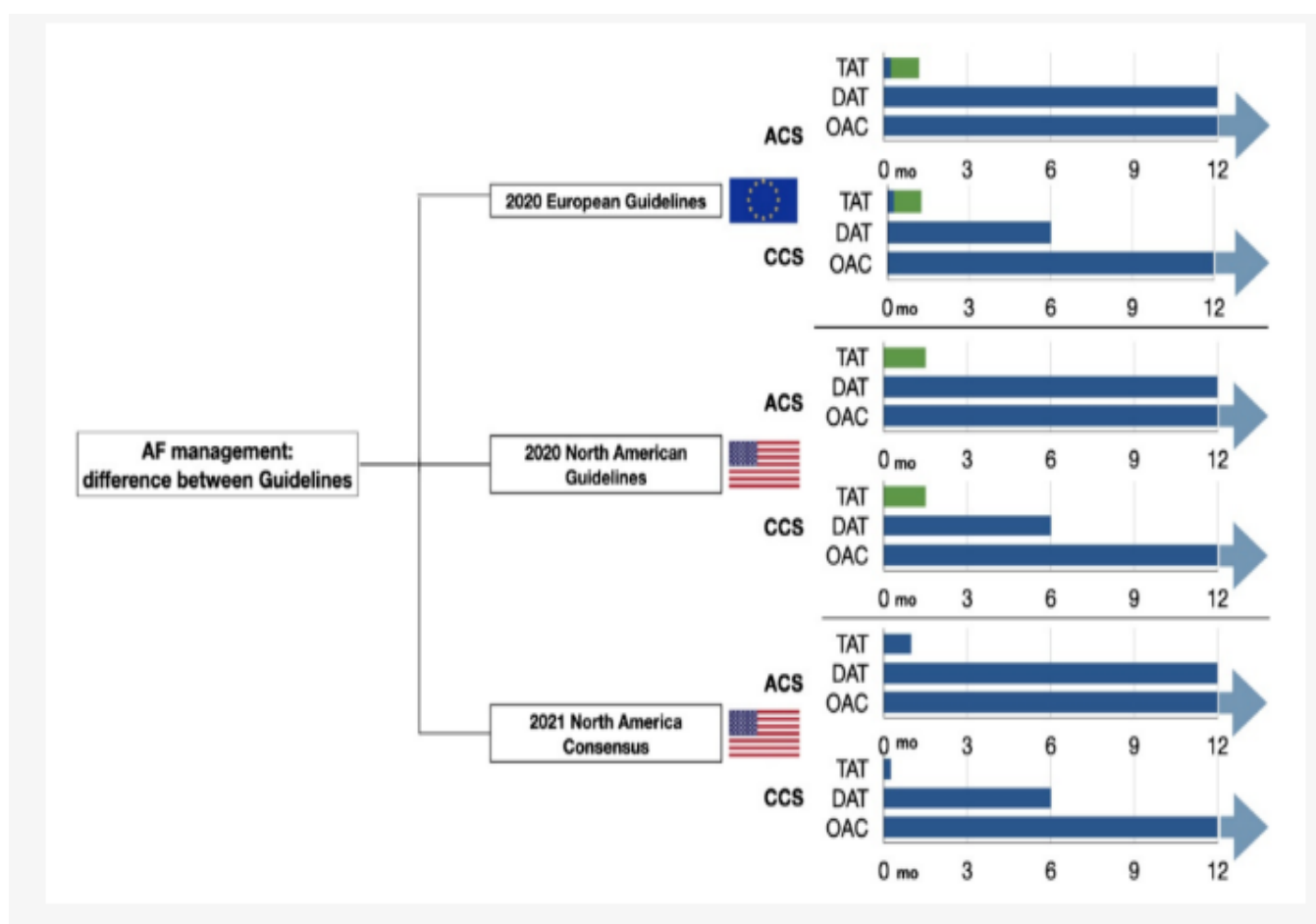
Στις συστάσεις του συμβουλίου ειδικών της Βορείου Αμερικής⁹⁹ η TAT προτείνεται μόνο περιεπεμβατικά, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (συνήθως 1 με 2 ημέρες μετά την αγγειοπλαστική) ή και λίγες ημέρες μετά το εξιτήριο του ασθενούς για συνολικό χρονικό διάστημα μικρότερο της μίας εβδομάδας. Σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού και

χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου με βάση τα κριτήρια ARC-HBR (πίνακας 9) σύμφωνα με τις συστάσεις των ειδικών θα μπορούσε να παραταθεί η TAT μέχρι και ένα μήνα μετά την αγγειοπλαστική. Σε κάθε περίπτωση δεν συστήνουν TAT για διάστημα μεγαλύτερο του μήνα. Όσον αφορά στην τικαγρελόρη θα μπορούσε να θεωρηθεί εναλλακτική επιλογή της κλοπιδογρέλης, χωρίς την προσθήκη ασπιρίνης, σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού και ταυτόχρονα χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου. Και εδώ η πρασουγρέλη θα πρέπει να αποφεύγεται. Γενικά στην πλειοψηφία των ασθενών η DAT θα πρέπει να διακόπτεται μετά τους 12 μήνες. Σε ασθενείς χαμηλού ισχαιμικού ή υψηλού αιμορραγικού κινδύνου θεωρείται λογική η διακοπή της DAT στους 6 μήνες ενώ συνέχιση της DAT πέραν του έτους μπορεί να γίνει μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς με αγγειοπλαστικές υψηλού ισχαιμικού κινδύνου όπως αυτός καθορίζεται από τα κριτήρια που ακολουθούν (πίνακας 11).

Υψηλός θρομβωτικός κίνδυνος (πρώιμα συμβάντα)	Υψηλός ισχαιμικός κίνδυνος (μακροπρόθεσμα συμβάντα)
Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	Προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου
Προηγούμενη θρόμβωση του stent υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	Στεφανιαία νόσος πολλών αγγείων
Πολυπλοκότητα της αγγειοπλαστικής	Πολυαγγειακή νόσος
Αποκατάσταση τουλάχιστον 3 αγγείων	Σακχαρώδης διαβήτης
3 ή περισσότερα εμφυτευμένα stent	Χρόνια νεφρική νόσος
Αποκατάσταση τουλάχιστον 3 περιοχών	Καρδιακή ανεπάρκεια
Βλάβες διχασμού με εμφύτευση 2 stent	
Συνολικό μήκος stent >60mm	
Αγγειοπλαστική σε μόσχευμα από bypass	
Αγγειοπλαστική σε χρόνια ολική απόφραξη	
Χρήση συσκευής αθηρεκτομής	
Αγγειοπλαστική στην αριστερή κύρια στεφανιαία αρτηρία	

Πίνακας 10 Ορισμός υψηλού θρομβωτικού και ισχαιμικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά και υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική⁹⁹

Οι τρέχουσες Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent συμφωνούν ως επί το πλείστον στη γενική στρατηγική που θα πρέπει να ακολουθείται. Η μόνη διαφορά μεταξύ τους εντοπίζεται στο ακριβές διάστημα χορήγησης της TAT (OAC, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη). Από τη μία πλευρά η ESC συστήνει την πρόωμη διακοπή της ασπιρίνης (συνολικά ≤ 1 εβδομάδα) και συνέχιση με DAT με OAC και κλοπιδογρέλη, πλην των ασθενών υψηλού ισχαιμικού και χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου οι οποίοι θα μπορούσαν να συνεχίσουν με TAT μέχρι το πολύ για ένα μήνα. Από την άλλη πλευρά η AHA/ACC/HRS δίνει την επιλογή στους κλινικούς ιατρούς να διατηρήσουν την TAT για 4 με 6 εβδομάδες ως μία εφικτή προσέγγιση που βασίζεται στο καθαρό όφελος της μείωσης του ισχαιμικού και του αιμορραγικού κινδύνου (εικόνα 6).



Εικόνα 6 Στρατηγικές αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική¹⁰⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

Τα τελευταία χρόνια έχει δημοσιευθεί ένας μεγάλος αριθμός μελετών παρατήρησης αποβλέποντας στην αξιολόγηση του είδους της αντιθρομβωτικής στρατηγικής που εφαρμόζεται διεθνώς σε ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent που έχουν ένδειξη για ταυτόχρονη μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Ωστόσο, πολλές από αυτές τις μελέτες είναι αναδρομικές ή προέρχονται από μετα-αναλύσεις μεγάλων πληθυσμιακών μελετών έχοντας όλους του γνωστούς περιορισμούς ως προς τη μεθοδολογία και την πιθανή μεροληψία. Στην πραγματικότητα ο αριθμός των προοπτικών μελετών παρατήρησης είναι περιορισμένος (πίνακας 12). Όπως φαίνεται από την ανάλυση των παραπάνω μελετών η θεραπευτική επιλογή που επικρατεί στην κλινική πράξη είναι η TAT, αν και τα ποσοστά των ασθενών που λαμβάνουν DAPT είναι σχετικά υψηλά, ενώ DAT χρησιμοποιείται στη μειοψηφία των περιπτώσεων, χωρίς σημαντικές αλλαγές με το πέρασμα των χρόνων.

Η WAR-STENT (WARfarin and Coronary STENTing)¹⁰⁵ και η MATADOR-PCI (Management of Antithrombotic TherApy in Patients with Chronic or DevelOping AtRial Fibrillation During Hospitalization for PCI)¹⁰⁶ είναι δύο πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες παρατήρησης οι οποίες κατέγραψαν την εξέλιξη της αντιθρομβωτικής στρατηγικής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent με την πάροδο του χρόνου στην Ιταλία. Πιο συγκεκριμένα η WAR-STENT διεξήχθη μεταξύ 2008 και 2010, την εποχή των VKAs και χωρίς να υπάρχουν σαφή και ασφαλή δεδομένα ως προς την αντιθρομβωτική αγωγή σε αυτή την κατηγορία των ασθενών. Περιελάμβανε 401 ασθενείς από 37 ιταλικά κέντρα και κατέγραψε ότι το 85% των ασθενών μετά τη νοσηλεία έλαβε οδηγίες για TAT ενώ μόλις το 5% για DAT¹⁰⁵. Δέκα χρόνια αργότερα, μεταξύ 2018 και 2019, διεξήχθη η MATADOR-PCI η οποία συμπεριέλαβε 598 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent και στους οποίους συνυπήρχε κολπική μαρμαρυγή, προυπάρχουσα στους 292 ασθενείς (48,8%) ή νεοεμφανιζόμενη στους 306 ασθενείς (51,2%). Μεταξύ των ασθενών της τελευταίας ομάδας οι 131 ασθενείς (42,8%) εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή πριν και οι 175 ασθενείς (57,2%) μετά την αγγειοπλαστική. Από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν προυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή οι 116 (53%) είχαν μόνιμη κολπική μαρμαρυγή.

Ως προς την αντιθρομβωτική αγωγή κατά την έξοδο των ασθενών από τα νοσοκομεία η TAT προτάθηκε στο 65%, η DAPT στο 26% και DAT στο 9% των ασθενών. Από τις παραπάνω επιλογές φάνηκε ότι η DAT προτιμήθηκε στους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου^{106,107}. Ο συχνότερα συνταγογραφούμενος P2Y12 αναστολέας ήταν η κλοπιδογρέλη ενώ τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη έλαβε μόλις το 2,3% και 13,5% των ασθενών με TAT και DAT αντιστοίχως. Ως προς την αντιπηκτική αγωγή τα DOACs ήταν τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα τόσο στους ασθενείς που έλαβαν TAT όσο και σε αυτούς που έλαβαν DAT. Χαμηλή δόση DOACs χορηγήθηκε στο 71% των ασθενών υπό TAT και στο 45% αυτών υπό DAT, φάνηκε όμως ότι αυτές οι δόσεις ήταν οι ενδεδειγμένες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες μόνο στο 53% και 55% των ασθενών αντιστοίχως¹⁰⁸. Στους 6 μήνες παρακολούθησης η συχνότητα της TAT μειώθηκε σημαντικά (από 76,4% στο 23,6% και από 53,8% στο 23,6%, $p<0.0001$) και παράλληλα η συχνότητα της DAT αυξήθηκε (από 11,8% στο 56,3% και από 5,8% στο 30,9%, $p<0.0001$) στους ασθενείς με προϋπάρχουσα και νέο-εμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή αντίστοιχα¹⁰⁶.

Την ίδια περίοδο, 2017-2019, πραγματοποιήθηκε στο μεγαλύτερο ιατρικό κέντρο για καρδιαγγειακά νοσήματα στην Κίνα μια συγχρονική μελέτη από τους Ni Suo et al¹⁰⁹ που εξέτασε και αυτή την σύγχρονη τάση ως προς την αντιθρομβωτική στρατηγική στους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Τα αποτελέσματα που παρουσίασε προσομοίαζαν αρκετά με την πλειοψηφία άλλων αντίστοιχων μελετών που πραγματοποιήθηκαν. Πιο συγκεκριμένα φάνηκε ότι, στην ανωτέρω περίοδο, η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε DAPT χωρίς αντιπηκτική αγωγή και μάλιστα σε ποσοστό που άγγιζε το 60% του πληθυσμού που μελετήθηκε. Η συνταγογράφηση τόσο TAT όσο και DAT παρουσίασε σταδιακή αύξηση με την πάροδο των χρόνων και οι παράγοντες που ώθησαν τους κλινικούς ιατρούς προς αυτή την κατεύθυνση φάνηκε πως ήταν η παρουσία εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής καθώς και οι κλασικοί παράγοντες αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (παροδικού ή μόνιμου). Από την άλλη πλευρά το ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή η αγγειοπλαστική και η προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσος με $eGFR<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ αποτέλεσαν αποτρεπτικούς παράγοντες για τη χορήγηση συνδυαστικής αντιθρομβωτικής αγωγής. Φάνηκε λοιπόν

ότι τελικά το χάσμα ανάμεσα στις οδηγίες από τους διεθνείς οργανισμούς και στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική ήταν μεγάλο. Το γεγονός αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στο δισταγμό πολλών κλινικών ιατρών ως προς το συνδυασμό αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, φοβούμενοι πιθανές μελλοντικές αιμορραγίες. Το χάσμα αυτό δεν κατάφεραν να γεφυρώσουν ούτε τα DOACs που με τις τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν όχι μόνο την ισοδύναμη αποτελεσματικότητα αλλά και τη μεγαλύτερη ασφάλεια που παρέχουν, τα οποία όμως συνταγογραφούνται περιορισμένα στην Κίνα. Αξίζει να σημειωθεί ότι με την πάροδο των χρόνων, τα νέα δεδομένα που παρουσιάστηκαν από μετα-αναλύσεις και νέες μελέτες καθώς και η δημοσίευση νέων επικαιροποιημένων κατευθυντήριων οδηγιών έκανε τους κλινικούς ιατρούς να αναγνωρίσουν ότι η χορήγηση μόνο DAPT σε αυτή τη μερίδα ασθενών δεν είναι ικανή να εξασφαλίσει επαρκή κάλυψη ως προς το θρομβοεμβολικό κίνδυνο και επιπλέον ότι η χρήση των DOACs προσφέρει καλύτερο προφίλ ασφάλειας και αυτό αντικατοπτρίζεται στη σχετική αύξηση του ποσοστού χορήγησης TAT και DAT καθώς προχωρούσε η μελέτη¹⁰⁹.

Διαφορετικά αποτελέσματα, ως προς την επιλογή TAT ή DAT μετά το εξιτήριο, σε σύγκριση με τις μέχρι τότε μελέτες έδωσε η ελληνική μελέτη GRAPE AF (Greek Antiplatelet Atrial Fibrillation)¹¹⁰. Η GRAPE AF που διεξήχθη την περίοδο 2017-2019 σε 18 κέντρα με δυνατότητα αγγειοπλαστικής στην Ελλάδα και συμπεριέλαβε 654 ασθενείς έδειξε αφενός την τάση για πρόωμη απόσυρση της ασπιρίνης και αφετέρου την προτίμηση των DOACs ως το αντιπηκτικό πρώτης επιλογής. Πιο αναλυτικά, στην παραπάνω περίοδο καταγράφηκε ότι σχεδόν στους μισούς ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έπαιρναν εξιτήριο μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, συνταγογραφούνταν DAT (49% έναντι 50% TAT). Αυτή η τάση αποτυπώθηκε και κατά την παρακολούθηση των ασθενών όπου ακόμη και σε αυτούς που ελάμβαναν TAT η ασπιρίνη αποσύρονταν από το θεραπευτικό σχήμα μέσα στους πρώτους 1-3 μήνες. Ο P2Y12 αναστολέας που προτιμήθηκε, ειδικά ως μέρος της TAT, ήταν η κλοπιδογρέλη στο 75% των περιπτώσεων ενώ η τικαγρελόρη χορηγήθηκε 25% και η πρασουγρέλη στο 0.8% κυρίως ως μέρος της DAT. Παράλληλα μελετήθηκαν και οι παράγοντες κινδύνου που πιθανόν να κατεύθυναν τις παραπάνω θεραπευτικές επιλογές. Έτσι παράγοντες που κλασικά σχετίζονται με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο όπως ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά

την εισαγωγή φάνηκε πως μάλλον οδήγησαν τους κλινικούς ιατρούς στην προτίμηση της TAT. Την ίδια στιγμή παράγοντες που σχετίζονται τόσο με τον ισχαιμικό όσο και με τον αιμορραγικό κίνδυνο όπως είναι η νεφρική ανεπάρκεια και η αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση φάνηκε ότι μάλλον έκλιναν προς την πλευρά της TAT, χωρίς όμως αξιολογες διαφορές ως προς την επιλογή της αντιθρομβωτικής στρατηγικής. Ένα άλλο στοιχείο που καταφανώς κατέγραψε η παραπάνω μελέτη παρατήρησης ήταν η ισχυρή προτίμηση των DOACs ως αντιπηκτική αγωγή επιλογής στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Μέχρι τότε καμία άλλη μελέτη δεν παρουσίασε τόσο μεγάλη τάση προς τα DOACs έναντι των VKAs. Αυτή η παρατήρηση οφείλεται στο ότι την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης είχαν ήδη δημοσιευθεί τα αποτελέσματα αρκετών μελετών που υποστήριζαν την υπεροχή της DAT με DOACs και συνεπώς την υιοθέτηση της παραπάνω πρακτικής από τους Έλληνες κλινικούς ιατρούς. Ως προς την επιλογή μεταξύ των DOACs φάνηκε ότι η ριβαροξαμπάνη 15mg od προτιμήθηκε έναντι των 20mg od (42.4% και 2.7% αντίστοιχα) όπως ακριβώς παρουσίασε η μελέτη PIONNER-AF, η δαβιγατράνη 110mg bid έναντι των 150mg bid (32.7% και 4.2% αντίστοιχα) γεγονός που καταδεικνύει ότι δόθηκε μεγαλύτερη έμφαση στην προφύλαξη από αιμορραγίες σε σχέση με τα ισχαιμικά συμβάντα. Εδώ η απιξαμπάνη είχε χαμηλή εκπροσώπηση (7.7% για τα 5mg bid και 10% για τα 2.5mg bid) και αυτό συνέβη γιατί η μελέτη AUGUSTUS δημοσιεύτηκε προς το τέλος της περιόδου καταγραφής της GRAPE AF. Όσον αφορά στην εντοξαμπάνη δεν υπήρχε εκπροσώπηση λόγω του ότι το φάρμακο αυτό δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα¹¹⁰.

Από τα δεδομένα που προέκυψαν από τις μέχρι τώρα προοπτικές μελέτες παρατήρησης όπως επίσης και από αναδρομικές μελέτες εντύπωση προκαλεί η αυξημένη χρήση της DAPT στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, κάτι που δε συστήνεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Για παράδειγμα, όπως φάνηκε από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της αναδρομικής μελέτης TREAT-AF (Retrospective Evaluation and Assessment of Therapies in AF)¹¹¹ που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής με περισσότερους από 4000 με κολπική μαρμαρυγή περισσότεροι από τους μισούς έλαβαν DAPT παρόλο που ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος ήταν υπαρκτός (μέσο CHA₂DS₂-VASc=3.6) χωρίς σημαντικά υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (μέσο HAS-BLED=2.5). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν

και από αναλύσεις μελετών από τη Δανία, σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, περισσότεροι από 12000 και οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με TAT και DAPT χωρίς εντούτοις να παρουσιάζουν μεγάλη απόκλιση ως προς τον θρομβοεμβολικό και αιμορραγικό κίνδυνο¹¹².

Άλλο σημαντικό σημείο που αξίζει να αναφερθεί είναι η μεταβλητότητα ως προς τη διάρκεια της TAT. Έτσι για παράδειγμα στη μελέτη MATADOR-PCI¹⁰⁶ το 40% των ασθενών που έλαβαν TAT μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο συνέχισαν με αυτήν την αγωγή στους 6 μήνες παρακολούθησης. Αντιθέτως στη μελέτη WAR-STENT¹⁰⁵ ο μέσος χρόνος χορήγησης TAT ήταν οι 4 εβδομάδες, το ίδιο και στη μελέτη των Horie et al¹¹³.

Ως προς την πρόγνωση, δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών αντιθρομβωτικών στρατηγικών στην πλειοψηφία των μελετών παρατήρησης.

Γνωρίζοντας βέβαια το σχετικά μικρό δείγμα των ασθενών που μελετήθηκαν και το γεγονός ότι σε αυτούς τους λίγους ασθενείς συγκρίθηκαν 3 διαφορετικές αντιθρομβωτικές στρατηγικές συμπεραίνουμε ότι η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων είναι σχετικά χαμηλή. Περισσότερα δεδομένα αναφορικά με την πρόγνωση, συλλέχθηκαν από μία αναδρομική ανάλυση της σουηδικής μελέτης SWEDENHEART¹¹⁴ που διεξήχθη μεταξύ 2005-2012 και συμπεριέλαβε 7000 ασθενείς με ένδειξη για μακροχρόνια χρήση OAC και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Σε αυτούς τους ασθενείς φάνηκε ότι όσοι έλαβαν TAT παρουσίασαν σημαντικά αυξημένη επίπτωση στις μείζονες αιμορραγίες χωρίς σημαντικές διαφορές ως προς τα ισχαιμικά συμβάντα σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν DAT.

Συγγραφέας	Χρόνος διεξαγωγής	Χώρα	Ασθενείς	TAT (%)	DAT (%)	DAPT (%)	DOAC (%)
Saratoff et al ¹¹⁵	2002-07	Γερμανία	515	59	0	41	0
STENTICO ¹¹⁶	2005-06	Γαλλία	359	100	0	0	0
MUSICA ¹¹⁷	2003-06	Ισπανία	405	69	11	20	0
AFCAS ¹¹⁸	2008-10	Ευρώπη	914	74	8	18	0
WARSTENT ¹⁰⁵	2008-10	Ιταλία	401	85	5	10	0
Sambola et al ¹¹⁹	2003-12	Ισπανία	585	55	0	45	0
Horie et al ¹¹³	2015-17	Ιαπωνία	285	100	0	0	0
CHUM AF STENT ¹²⁰	2010-19	Καναδάς	561	44	8	47	32
GRAPE AF ¹¹⁰	2017-19	Ελλάδα	654	50	49	1	93
Ni Suo et al ¹⁰⁹	2017-19	Κίνα	1979	21	15	60	27
MATADOR-PCI ¹⁰⁶	2018-19	Ιταλία	588	65	9	26	62

Πίνακας 11 Προοπτικές μελέτες παρατήρησης ως προς την αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μετά από αγγειοπλαστική⁸⁵

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Έχει φανεί ότι στεφανιαία νόσος και κολπική μαρμαρυγή συνυπάρχουν σε ένα μεγάλο μέρος του γενικού πληθυσμού. Αυτή η κατηγορία ασθενών αποτελεί διαχρονικά μια πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς όταν αυτοί καλούνται να λάβουν αποφάσεις σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή. Τις προηγούμενες δεκαετίες αντιθρομβωτική αγωγή πρώτης γραμμής στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονταν σε αγγειοπλαστική μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αποτελούσε ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων με VKAs. Τον καθιερωμένο αυτό συνδυασμό TAT ήρθαν να κλονίσουν τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS και ENTRUST-AF.

Αναφορικά με την επιλογή του αντιπηκτικού τα DOACs φαίνεται να υπερτερούν σαφώς των VKAs λόγω της χαμηλότερης επίπτωσης σε αιμορραγικές επιπλοκές. Η ομοιογένεια που παρατηρήθηκε στα αποτελέσματα των κλινικών μελετών με DOACs επεσήμανε ακόμη περισσότερο το όφελος ως προς τη μείωση του αιμορραγικού κινδύνου στη δύσκολη αυτή κατηγορία ασθενών. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην ανάγκη πολύ αυστηρής ρύθμισης στη χορήγηση των VKAs (στόχος INR:2.0-2.5 και TTR>70%)³, ειδικά όταν αυτοί αποτελούν μέρος της TAT, που συχνά είναι δύσκολο να επιτευχθεί με αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα για αιμορραγικές επιπλοκές. Η παραπάνω διαπίστωση ενσωματώθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της ESC³ όσο και της AHA/ACC⁴⁹ οι οποίες, με ισχυρή σύσταση, προτείνουν σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική την προτίμηση των DOACs έναντι των VKAs συνδυαστικά με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

Είναι σημαντικό σε αυτό το σημείο να τονιστεί ότι θα πρέπει να αποθαρρύνεται η χορήγηση DOACs σε υποθεραπευτικές δόσεις εκτός των κατευθυντήριων οδηγιών. Συννοσηρότητες όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, το ακραίο σωματικό βάρος, η πολυφαρμακία καθώς επίσης και η ηλικία μπορούν να επηρεάσουν την κρίση των κλινικών ιατρών ως προς την επιλογή της κατάλληλης δόσης της αντιπηκτικής αγωγής, ιδιαίτερα αναφορικά με τα DOACs. Για το λόγο αυτό οι κατευθυντήριες

οδηγίες υιοθετώντας τη γνώση που προκύπτει από τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών συστήνει την αναπροσαρμογή της δόσης των DOACs μόνο σε ορισμένες υπο-ομάδες ασθενών που πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια όπως αυτά ορίζονται αυστηρά και στο φύλλο οδηγιών του εκάστοτε φαρμάκου^{3,121}. Παρόλα αυτά έχει παρατηρηθεί ότι τελικά στην κλινική πράξη μία σημαντική μερίδα ασθενών με ένδειξη για μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής λαμβάνει ακατάλληλα μειωμένες δόσεις των φαρμάκων^{122,123}. Εντύπωση μάλιστα προκαλούν τα ευρήματα της προοπτικής συγχρονικής μελέτης PRAVE-AF¹²⁴ σε ηλικιωμένους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή σύμφωνα με τα οποία ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό των ασθενών αυτών λαμβάνει υποθεραπευτικές δόσεις εκτός των κατευθυντήριων οδηγιών. Στη μελέτη λοιπόν αυτή που συμπεριέλαβε ασθενείς ηλικίας >80 ετών με ιστορικό μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής από 30 κέντρα στην Ελλάδα φάνηκε ότι το 11,6% των ασθενών αυτών έλαβε είτε μονοθεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είτε καμία αντιθρομβωτική αγωγή παρά το γεγονός ότι η ανάγκη για πρόληψη από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν επιτακτική. Την ίδια στιγμή στους ασθενείς που τελικά χορηγήθηκαν DOACs μόλις το 63,2% έλαβε την κατάλληλη δόση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC ενώ το 29,7% των ασθενών έλαβε χαμηλότερη και το 7,1% έλαβε υψηλότερη της ενδεδειγμένης δόση. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασε και η μελέτη των Steinberg et al. η ORBIT-AF II¹²⁵ σύμφωνα με την οποία το 9,4% των ασθενών υπό DOACs έλαβε μικρότερη της εγκεκριμένης από τις Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες δόση, ενώ το 3,4% έλαβε μεγαλύτερη δόση. Αξιοσημείωτο είναι ότι και στις δύο ομάδες ασθενών παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος δυσμενών συμβάντων συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση. Μελετώντας πιο σχολαστικά τα χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών φάνηκε ότι στην πλειοψηφία τους πρόκειται για άτομα ηλικιωμένα με αυξημένη ευαλωτότητα (flailty) καθώς και άτομα που εμφανίζουν οριακές τιμές στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τις μειωμένες δόσεις. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 106 μελετών από τους Caso et al¹²⁶ έδειξε ότι η υποδοσολόγηση των DOACs σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια της μειωμένης δόσης όπως αυτά ορίζονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες παρουσίασε μηδενική επίδραση στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στις αιμορραγικές επιπλοκές συγκρινόμενη με τη συνιστώμενη δόση και μάλιστα οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας κάθε αιτιολογίας. Παράλληλα οι ερευνητές

προσπάθησαν να καταγράψουν τους παράγοντες που επηρέασαν την κρίση των θεραπόντων ιατρών και οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη ηλικία, το ιστορικό προηγούμενης ελάσσονος αιμορραγίας, η νεφρική νόσος ειδικά με κάθαρση κρεατινίνης <50ml/min καθώς επίσης και η συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης ή και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν οι κύριοι λόγοι που οδήγησαν στην υποδοσολόγηση των αντιπηκτικών. Από την άλλη πλευρά το βάρος, το φύλο, το CHA2DS2VASc σκορ καθώς και το HAS-BLED σκορ δεν φάνηκε να κατεύθυναν την απόφαση τους. Οι συγγραφείς δεν κατάφεραν να βγάλουν ασφαλή συμπεράσματα για την κατηγορία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και ιστορικό προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Από τα παραπάνω φάνηκε ότι αρκετοί κλινικοί ιατροί, ακόμη και στη σύγχρονη εποχή, χορηγούν χαμηλότερες δόσεις αντιπηκτικών φαρμάκων από αυτές που συστήνουν οι κατευθυντήριες οδηγίες στους ασθενείς που οι ίδιοι θεωρούν ότι βρίσκονται σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο^{122,127-131}. Με την ανωτέρω πρακτική όχι μόνο δεν προσφέρουν πλεονέκτημα ως προς την πρόληψη από αιμορραγικές επιπλοκές αλλά αντιθέτως μάλλον αυξάνουν το συνολικό κίνδυνο θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς. Έτσι είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η υιοθέτηση των κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τη συνιστώμενη δόση των DOACs είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου οι ασθενείς να λάβουν το μέγιστο όφελος από αυτά τα φάρμακα, χωρίς να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αιμορραγίες καθώς όπως έχει φανεί αυτός σχετίζεται περισσότερο με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς παρά με τη δόση των DOACs. Αν και οι κλινικές επιπτώσεις της υποδοσολόγησης των DOACs έχουν προσδιοριστεί σαφώς παρόλα αυτά υπάρχει έλλειψη στοιχείων σχετικά με τις οικονομικές επιπτώσεις μίας τέτοιας θεραπευτικής στρατηγικής και αυτό αποτελεί ένα σημαντικό πεδίο μελλοντικής έρευνας. Την ίδια στιγμή ελλιπή δεδομένα υπάρχουν και ως προς τη συσχέτιση των σιωπηλών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, της πολυεμφρακτικής νόσου του εγκεφάλου και της άνοιας με την κοιλιακή μαρμαρυγή στις περιπτώσεις που τα αντιπηκτικά υποδοσολογούνται.

Καθώς ο κλινικός ιατρός πρέπει να πάρει αποφάσεις σχετικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να συνυπολογίσει προσεκτικά και εξατομικευμένα τους κινδύνους και τα οφέλη της κάθε θεραπευτικής

επιλογής. Στη βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα μοντέλων αξιολόγησης του θρομβωτικού και του αιμορραγικού κινδύνου τόσο ποιοτικών όσο ποσοτικών καθώς και συνδυασμού και των δύο. Στην πράξη όμως καμία τυχαιοποιημένη μελέτη δεν έχει σχεδιαστεί ειδικά για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας κάποιου τέτοιου μοντέλου σε αυτή την ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών¹³².

Ως προς την επιλογή του αναστολέα του P2Y12 υποδοχέα, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες είναι σαφές ότι η χρήση τικαγρελόρης ή πρασουγρέλης δεν συστήνεται ως μέρος της TAT με ασπιρίνη και αντιπηκτικό φάρμακο³. Ωστόσο, ως μέρος της DAT, μετά την απόσυρση της ασπιρίνης, οι πιο ισχυροί αναστολείς του υποδοχέα P2Y12 (τικαγρελόρη και πρασουγρέλη) θα μπορούσαν να προτιμηθούν σε ειδικά επιλεγμένους ασθενείς υψηλού ισχαιμικού και χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου με ασθενή όμως σύσταση³. Η εκπροσώπηση των ισχυρών αναστολέων του υποδοχέα P2Y12 σε κάθε μία από τις κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν προηγουμένως ήταν περιορισμένη και πολύ πιθανόν οι ασθενείς που έλαβαν αυτούς τους παράγοντες είχαν ειδικά χαρακτηριστικά όπως νεότερα σε ηλικία άτομα με χαμηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο κτλ. Σε κάθε περίπτωση αυτό που σίγουρα φάνηκε ήταν ότι οι αιμορραγίες με τους πιο ισχυρούς αναστολείς των υποδοχέων P2Y12 ήταν χαμηλότερες στην ομάδα της DAT με DOACs σε σύγκριση με την TAT με VKAs.

Ένα άλλο σημαντικό σημείο προς συζήτηση είναι το κομμάτι της αποτελεσματικότητας, καθώς αυτή αξιολογήθηκε μόνο ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο από τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Το γεγονός ότι τα ισχαιμικά συμβάντα ήταν περίπου υποδεκαπλάσια σε σχέση με τα αιμορραγικά καθιστά αυτές τις μελέτες σε μεγάλο βαθμό ανεπαρκείς για ανίχνευση κλινικά σημαντικής διαφοράς στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των διαφόρων αντιθρομβωτικών φαρμακευτικών στρατηγικών και ιδιαίτερα της πρόληψης στη θρόμβωση του stent και του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Για παράδειγμα στη μελέτη RE-DUAL PCI, η επίπτωση της θρόμβωσης του stent και του εμφράγματος του μυοκαρδίου φάνηκε να είναι αριθμητικά οριακά υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν δαβιγατράνη 110mg σε σχέση με αυτούς που έλαβαν δαβιγατράνη 150mg⁶⁰. Αν και η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική στην κλινική πράξη ίσως θα ήταν προτιμότερη η χορήγηση των 150mg στους ασθενείς με αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο. Επιπλέον, ορισμένες από τις πρόσφατες μετα-αναλύσεις

των 4 κλινικών μελετών παρουσίασαν αντικρουόμενα συμπεράσματα ως προς την επίπτωση της θρόμβωσης του stent. Οι πλειοψηφία των μετα-αναλύσεων^{70,71,73,76,78-80} έδειξε παρόμοια αποτελέσματα στη χρήση της DAT και TAT ως προς τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, το θάνατο κάθε αιτιολογίας, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τη θρόμβωση και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Εντούτοις, υπήρχαν και ορισμένες μετα-αναλύσεις που παρουσίασαν αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης του stent με χορήγηση DAT^{77,81,74,75}. Φαίνεται όμως ότι οι παραπάνω αποκλίσεις αποδίδονται μάλλον στον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε από την κάθε ερευνητική ομάδα για τη θρόμβωση του stent. Πιο συγκεκριμένα οι μετα-αναλύσεις που έδειξαν τάση αυξημένης θρόμβωσης του stent με DAT^{77,81,74,75} συμπεριέλαβαν στον όρο θρόμβωση του stent μαζί τη βέβαιη, την πιθανή και τη μάλλον πιθανή θρόμβωση ενώ από την άλλη πλευρά οι άλλες μετα-αναλύσεις^{70,71,73,76,78-80} επικεντρώθηκαν μόνο στη βέβαιη και πιθανή θρόμβωση. Κατά τη διαδικασία αξιολόγησης των αποτελεσμάτων κανείς θα πρέπει να έχει υπόψιν και τη σύσταση της ARC 2 στη χρήση μόνο των όρων βέβαιης και πιθανής θρόμβωσης στον ορισμό της θρόμβωσης του stent.

Την ίδια στιγμή, και ο ρόλος της ασπιρίνης ως μέρος της TAT δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, καθώς η διάρκεια της TAT παραμένει αμφισβητήσιμη. Κύριος στόχος της στρατηγικής της αντιθρομβωτικής θεραπείας στους ασθενείς που συνυπάρχουν κολπική μαρμαρυγή και στεφανιαία νόσος με πρόσφατη τοποθέτηση stent είναι η ισορροπία ανάμεσα στην πρόληψη θρομβωτικών συμβάντων και στην αποφυγή αιμορραγικών επιπλοκών. Κλειδί στη διατήρηση αυτής της ισορροπίας αποτελεί η επιλογή της βέλτιστης διάρκειας της TAT. Η WOEST⁶² ήταν η πρώτη κλινική μελέτη που εξέτασε την επίπτωση της απόσυρσης της ασπιρίνης μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό VKAs, με πρωτεύον καταληκτικό σημείο την ασφάλεια και έδειξε πως η παραπάνω στρατηγική οδήγησε σε σημαντική μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών.

Μεταγενέστερες μελέτες βασισμένες στα DOACs παρουσίασαν ότι η παρατεταμένη TAT σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι αναγκαία. Παρόλα αυτά σε κάποιες ειδικές κατηγορίες ασθενών που χαρακτηρίζονται ως υψηλού ισχαιμικού κινδύνου η συνέχιση της ασπιρίνης και εξωνοσοκομειακά μάλλον επιβάλλεται. Από τα δεδομένα μίας ανάλυσης της μελέτης AUGUSTUS¹⁰⁰ φάνηκε ότι τις πρώτες 30 ημέρες η ασπιρίνη οδήγησε σε λιγότερα σοβαρά ισχαιμικά συμβάντα (HR 0.91, 95% CI 0.08-1.74) με κόστος όμως περισσότερες αιμορραγίες (HR 0.97, 95% CI 0.23-1.70) ενώ

συνέχιση της ασπιρίνης πέραν των 30 ημερών αύξανε ακόμη περισσότερο τις αιμορραγικές επιπλοκές χωρίς ωστόσο να προσφέρει επιπλέον όφελος στην μείωση του κινδύνου σοβαρών ισχαιμικών επιπλοκών (HR 1.25 στις αιμορραγίες και HR 0.17 στα ισχαιμικά). Η σύγχρονη στρατηγική που έχει επικρατήσει είναι η απόσυρση της ασπιρίνης πριν τις 30 ημέρες καθώς από τα μέχρι σήμερα δεδομένα η χορήγηση ασπιρίνης για έως και 30 ημέρες μπορεί να οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας η οποία όμως αντισταθμίζεται από τη μείωση σοβαρών ισχαιμικών συμβάντων. Η ευνοϊκή αυτή αντιστάθμιση παύει να ισχύει μετά τις 30 ημέρες που όπως έχει φανεί η πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών παραμένει ενώ ο κίνδυνος για ισχαιμικά επεισόδια μειώνεται σημαντικά. Προκύπτει λοιπόν το συμπέρασμα ότι η ακριβής χρονική στιγμή στην οποία ο κλινικός ιατρός θα προχωρήσει στη μετάβαση από TAT σε DAT επαφίεται στην συνολική αξιολόγηση του κινδύνου και του οφέλους μιας τέτοιας απόφασης εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή συνυπολογίζοντας τον κίνδυνο αιμορραγίας και σοβαρών ισχαιμικών συμβάντων με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτού. Σε κάθε περίπτωση η TAT θα πρέπει να διακόπτεται σε διάστημα μικρότερο των 30 ημερών.

Σύγχρονοι ερευνητές αποβλέποντας στην κάλυψη των κενών που παραμένουν σχετικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική στρατηγική στην ιδιαίτερη αυτή κατηγορία ασθενών σχεδίασαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες όπως η COACH-AF-PCI (Dabigatran vs Warfarin With Nonvalvular AF who Undergo PCI) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03536611), η APPROACH-ACS-AF¹³³ (Apixaban vs Phenprocoumon in Patients with ACS and AF) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02789917), η OPTIMA-3,4 (Optimal Antithrombotic Therapy for ACS Patients Concomitant AF undergoing New Generation Drug-Eluting Stent Implantation) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03234114) και η ιαπωνική SAFE-A¹³⁴ (SAFety and Effectiveness Trial of Apixaban Use in Association With DAPT in Patients With AF undergoing PCI) (UMIN Clinical Trials Registry Number: UMIN00001592). Πιο συγκεκριμένα η μελέτη COACH-AF-PCI σχεδιάστηκε με σκοπό να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ της TAT με δαβιγατράνη, κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη και της TAT με βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη σε κινεζικό πληθυσμό με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent (προγραμματισμένη και μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο). Η APPROACH-ACS-AF¹³³ είναι μια πολυκεντρική,

προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη η οποία περιλαμβάνει περίπου 400 ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοαγγειακής πρόθεσης μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και έχουν παράλληλα ένδειξη για μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής λόγω κολπικής μαρμαρυγής. Οι ασθενείς θα λάβουν τυχαιοποίηση 1:1 με τη μία ομάδα να λαμβάνει TAT με VKAs (φενπροκουμόνη), κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη και την άλλη ομάδα να λαμβάνει DAT με απιξαμπάνη και κλοπιδογρέλη με διάρκεια παρακολούθησης τους 6 μήνες. Έχοντας ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο τη συνολική επίπτωση της αιμορραγίας κατά BARC type ≥ 2 και δευτερογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας που περιλαμβάνει το θάνατο κάθε αιτιολογίας, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τη θρόμβωση του stent, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλα συστηματικά θρομβοεμβολικά επεισόδια η μελέτη θα προσπαθήσει να ερευνήσει εάν η DAT με απιξαμπάνη είναι ανώτερη της TAT με φενπροκουμόνη ως προς τις αιμορραγίες χωρίς ταυτόχρονα να αυξάνει τον ισχαιμικό κίνδυνο του ασθενούς. Η OPTIMA-3,4 είναι μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 3746 ασθενών από 70 κέντρα της Κίνας η οποία αποτελείται από 2 υπο-μελέτες. Στην OPTIMA-3 υπο-μελέτη οι 2274 ασθενείς που έχουν επιλέξει ως αντιπηκτική αγωγή τη βαρφαρίνη θα τυχαιοποιηθούν κατά 1:1 σε αυτούς που θα λάβουν TAT (βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη, ασπιρίνη) για 1 μήνα και αυτούς που θα λάβουν την ίδια αγωγή για 6 μήνες και στη συνέχεια DAT (βαρφαρίνη και κλοπιδογρέλη) μέχρι τη συμπλήρωση 12 μηνών από την αγγειοπλαστική. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ο συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακή αιτιολογία, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το συστηματικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο και η μη προγραμματισμένη επαναγγείωση, ενώ ως μείζον δευτερογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η μείζονα αιμορραγία κατά (ISTH) και η κλινικά σημαντική μη μείζονα αιμορραγία. Στην υπο-μελέτη OPTIMA-4 οι υπόλοιποι 1472 που επέλεξαν να λάβουν δαβιγατράνη θα τυχαιοποιηθούν κατά 1:1 σε αυτούς που θα λάβουν DAT (δαβιγατράνη 110mg bid και τικαγρελόρη 90mg bid) και αυτούς που θα λάβουν DAT (δαβιγατράνη 110mg bid και κλοπιδογρέλη 75mg od) για 12 μήνες μετά την τοποθέτηση του stent. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας αυτού του σκέλους της μελέτης είναι οι μείζονες αιμορραγίες κατά (ISTH) και οι κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας είναι ο συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακή αιτιολογία, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το συστηματικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο και η μη προγραμματισμένη επαναγγείωση.

Η SAFE-A¹³⁴ είναι και αυτή μία πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη 600 ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με DES η οποία όμως θα συγκρίνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της πρώιμης απόσυρσης του P2Y12 αναστολέα από το σχήμα της TAT σε σχέση με την όψιμη απόσυρση. Έτσι σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν κατά 1:1 σε αυτούς που θα λάβουν TAT (απιξαμπάνη, ασπιρίνη, P2Y12 αναστολέα) για 1 μήνα και αυτούς με TAT (απιξαμπάνη, ασπιρίνη, P2Y12 αναστολέα) για 6 μήνες και στη συνέχεια DAT (απιξαμπάνη και ασπιρίνη). Αποτελεί την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που θα συγκρίνει τη χορήγηση για 1 έναντι 6 μηνών P2Y12 αναστολέα μαζί με συνδυασμό απιξαμπάνης και ασπιρίνης και τα αποτελέσματά της θα παρέχουν νέα γνώση ως προς τη βέλτιστη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε αυτή την ειδική κατηγορία ασθενών υψηλού ισχαιμικού κινδύνου.

Την ίδια στιγμή σε εξέλιξη βρίσκονται και δυο μεγάλες μελέτες παρατήρησης. Η PERSEO (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03392948) θα είναι η μεγαλύτερη, μέχρι στιγμής μελέτη παρατήρησης στην Ιταλία (περίπου 1500 ασθενών) που θα μελετήσει τις στρατηγικές αντιθρομβωτικής θεραπείας που ακολουθούνται σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Παρακολουθώντας τους ασθενείς αυτούς για διάστημα 1 έτους θα καταγράψει δεδομένα πραγματικού κόσμου και θα παρουσιάσει πληροφορίες ως προς την πρόγνωση ανάλογα με τις αντιθρομβωτικές θεραπευτικές επιλογές. Μια άλλη πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης είναι η AVIATOR 2¹³⁵

(Antithrombotic Strategy Variability In AF and Obstructive Coronary Disease Revascularized With PCI) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02362659) η οποία σχεδιάστηκε με σκοπό να αξιολογήσει τα αποτελέσματα ως προς τα ισχαιμικά και τα αιμορραγικά συμβάντα της σύγχρονης αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή κολπικό πτερυγισμό μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Χρησιμοποιώντας ως point-of-care υπηρεσίες των smartphone η μελέτη έχει ως στόχο να παρέχει πληροφορίες για τους παράγοντες που επηρεάζουν και καθοδηγούν την επιλογή θεραπείας από τη μεριά των ιατρών καθώς επίσης και τη συμμόρφωση από τη μεριά των ασθενών. Συγκεκριμένα θα προσπαθήσει να συσχετίσει σταθμισμένα σκορ ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου με την επιλογή της αντιθρομβωτικής θεραπείας από τους ιατρούς καθώς και το κατά πόσο οι ασθενείς αντιλαμβάνονται τη χορηγούμενη θεραπεία και πως συμμορφώνονται σε αυτή. Από

τα μέχρι τώρα πρώτα αποτελέσματα που έχουν δημοσιευθεί φαίνεται ότι η TAT αποτελεί την αντιθρομβωτική αγωγή πρώτης επιλογής για αυτούς τους ασθενείς, χωρίς σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα στον πρώτο χρόνο. Επίσης φάνηκε ότι οι ιατροί χορηγούν αντιθρομβωτική αγωγή έχοντας ως πρώτο μέλημα την ασφάλεια ενώ αντιθέτως οι ασθενείς τείνουν να φοβούνται περισσότερο το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και λιγότερο μία πιθανή αιμορραγία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent δεν αποτελούν σπάνιες περιπτώσεις στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Μετα-αναλύσεις, γνώμες ειδικών, κατευθυντήριες οδηγίες, δεδομένα ερευνητικών πρωτοκόλλων παρουσιάζουν σε ορισμένα σημεία ετερογένεια ως προς τα αποτελέσματα και τις συστάσεις σε αυτή την ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών. Αξιολογώντας λοιπόν τα αποτελέσματα των 6 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, τις πρόσφατες μετα-αναλύσεις, δεδομένα από μελέτες παρατήρησης και τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες σε αυτή την βιβλιογραφική ανασκόπηση προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Προκειμένου να παρθούν αποφάσεις σχετικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης θα πρέπει να συνυπολογίζονται και να αξιολογούνται προσεκτικά ο θρομβωτικός, ο ισχαιμικός καθώς και ο αιμορραγικός κίνδυνος που διατρέχει ο κάθε ασθενής εξατομικευμένα, βάσει σταθμισμένων σκορ.
- Η χορήγηση DOACs στις μέγιστες εγκεκριμένες δόσεις (με εξαίρεση τη ριβαροξαμπάνη που θα πρέπει να χορηγούνται τα 15mg έναντι των 20mg σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου) θα πρέπει να προτιμάται ως πρώτη επιλογή αντιπηκτικής αγωγής πάνω από τους VKAs.
- Η υιοθέτηση των κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τη συνιστώμενη δόση των DOACs είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου οι ασθενείς να λάβουν το

μέγιστο όφελος των αντιπηκτικών φαρμάκων χωρίς σημαντικό κίνδυνο για αιμορραγίες.

- Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν το όφελος από τη συνέχιση της TAT πέραν των 30 ημερών και άρα δεν προτείνεται μια τέτοια στρατηγική.
- Υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την πιθανότητα θρόμβωσης του stent τις πρώτες 30 ημέρες μετά την τοποθέτηση, αν και η συχνότητα αυτής φαίνεται να είναι χαμηλή.
- Η χρήση τικαγρελόρης ή πρασουγρέλης δεν συστήνεται ως μέρος της TAT με ασπιρίνη και αντιπηκτικό φάρμακο
- Ως προς την ασπιρίνη, η χορήγηση της θα πρέπει να γίνεται κυρίως περιεπεμβατικά προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος πρώιμων ισχαιμικών συμβάντων και αυτή να αποσύρεται όσο το δυνατόν συντομότερα ανάλογα με τα ειδικά χαρακτηριστικά του ασθενούς και της επέμβασης με σκοπό τη μείωση εμφάνισης πιθανών αιμορραγικών επιπλοκών.
- Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η TAT είναι η αντιθρομβωτική στρατηγική που επικρατεί ενώ DAT εφαρμόζεται λιγότερο και κυρίως σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.
- Θα πρέπει μελλοντικά να πραγματοποιηθούν εκστρατείες εκπαίδευσης των κλινικών ιατρών με σκοπό την υιοθέτηση των κατευθυντήριων οδηγιών.
- Κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη καθώς και μελέτες παρατήρησης θα συμπληρώσουν με νέα δεδομένα την μέχρι τώρα γνώση και πιθανόν να καλύψουν κενά που έχουν δημιουργηθεί σχετικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική στρατηγική πάνω σε αυτό το ιδιαίτερα απαιτητικό πεδίο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hindricks, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* vol. 42 373–498 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612> (2021).
2. Kornej, J., Börschel, C. S., Benjamin, E. J. & Schnabel, R. B. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circulation*

- Research* vol. 127 4–20 Preprint at <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340> (2020).
3. Hindricks, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* vol. 42 373–498 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612> (2021).
 4. Kirchhof, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* vol. 50 E1–E88 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw313> (2016).
 5. Hajjar, L. A., Fonseca, S. M. R. & Machado, T. I. V. Atrial Fibrillation and Cancer. *Front Cardiovasc Med* **8**, (2021).
 6. Best, J. G., Bell, R., Haque, M., Chandratheva, A. & Werring, D. J. Atrial fibrillation and stroke: A practical guide. *Practical Neurology* vol. 19 208–224 Preprint at <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002089> (2019).
 7. Jame, S. & Barnes, G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart* vol. 106 10–17 Preprint at <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898> (2020).
 8. Simmers, M. B. *et al.* Hemodynamics associated with atrial fibrillation directly alters thrombotic potential of endothelial cells. *Thromb Res* **143**, 34–39 (2016).
 9. do Lowe, G. & Lowe, G. D. O. Fax +41 61 306 12 34 E-Mail: karger@karger.ch Virchow's Triad Revisited: Abnormal Flow. (2004).
 10. Hart, R. G., Pearce, L. A. & Aguilar, M. I. *Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation*. www.annals.org (2007).
 11. Connolly, S. J. *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **361**, 1139–1151 (2009).
 12. Patel, M. R. *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **365**, 883–891 (2011).
 13. Granger, C. B. *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **365**, 981–992 (2011).
 14. Giugliano, R. P. *et al.* Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **369**, 2093–2104 (2013).
 15. Neumann, F. J. *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* vol. 41 407–477 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425> (2020).
 16. Benjamin, E. J. *et al.* Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* **137**, E67–E492 (2018).

17. Neumann, F. J. *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* vol. 41 407–477 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425> (2020).
18. Goldberg, R. J., Yarzebski, J., Lessard, D., Wu, J. & Gore, J. M. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: A community-wide perspective. *Am Heart J* **143**, 519–527 (2002).
19. Thygesen, K. *et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* **40**, 237–269 (2019).
20. Ciumărnean, L. *et al.* Cardiovascular risk factors and physical activity for the prevention of cardiovascular diseases in the elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health* vol. 19 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijerph19010207> (2022).
21. Francula-Zaninovic, S. & Nola, I. A. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev* **14**, 153–163 (2018).
22. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.* www.ctsu.ox.ac.uk.
23. Artin, M. *et al.* A CLINICAL TRIAL COMPARING THREE ANTITHROMBOTIC-DRUG REGIMENS AFTER CORONARY-ARTERY STENTING A BSTRACT Background Antithrombotic drugs are used after. vol. 339 (1998).
24. van der Heiden, K. *et al.* The effects of stenting on shear stress: Relevance to endothelial injury and repair. *Cardiovascular Research* vol. 99 269–275 Preprint at <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt090> (2013).
25. Koskinas, K. C., Chatzizisis, Y. S., Antoniadis, A. P. & Giannoglou, G. D. Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: Pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 59 1337–1349 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.903> (2012).
26. Roe, M. T. *et al.* Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *New England Journal of Medicine* **367**, 1297–1309 (2012).
27. Wallentin, L. *et al.* Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* **361**, 1045–1057 (2009).
28. Wiviott, S. D. *et al.* Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* **357**, 2001–2015 (2007).
29. Jneid, H. *et al.* Aspirin and Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes Therapeutic Insights From the CURE Study. <http://archinte.jamanetwork.com/>.
30. Collet, J. P. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* vol. 42 1289–1367 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575> (2021).

31. Burokienė, N. *et al.* Classical rather than genetic risk factors account for high cardiovascular disease prevalence in Lithuania: A cross-sectional population study. *Adv Med Sci* **62**, 121–128 (2017).
32. Cappato, R. Atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction: How should it be interpreted and how should it be treated and prevented? *European Heart Journal* vol. 30 1035–1037 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp154> (2009).
33. Nabauer, M. *et al.* The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace* **11**, 423–434 (2009).
34. Elewa, H., Ahmed, D. & Barnes, G. D. Triple Oral Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation and Coronary Artery Stenting: Searching for the Best Combination. *Semin Thromb Hemost* **42**, 662–670 (2016).
35. Bloch Thomsen, P. E. *et al.* Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: The Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* **122**, 1258–1264 (2010).
36. O’Neal, W. T. *et al.* Inflammation and hemostasis in atrial fibrillation and coronary heart disease: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study. *Atherosclerosis* **243**, 192–197 (2015).
37. Sandoval, Y., Smith, S. W., Thorsden, S. E. & Apple, F. S. Supply/demand type 2 myocardial infarction should we be paying more attention? *Journal of the American College of Cardiology* vol. 63 2079–2087 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.541> (2014).
38. Rathore, S. S. *et al.* *Acute Myocardial Infarction Complicated by Atrial Fibrillation in the Elderly Prevalence and Outcomes*. <http://www.circulationaha.org> (2000).
39. Stenstrand, U., Lindbäck, J. & Wallentin, L. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: A prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation* **112**, 3225–3231 (2005).
40. Lopes, R. D. *et al.* Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart* **94**, 867–873 (2008).
41. Alasady, M. *et al.* Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm* **8**, 955–960 (2011).
42. Jabre, P. *et al.* Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: A community study. *Circulation* **123**, 2094–2100 (2011).
43. Patel, M. R. *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **365**, 883–891 (2011).

44. Connolly, S. J. *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **361**, 1139–1151 (2009).
45. Kralev, S., Schneider, K., Lang, S., Süselbeck, T. & Borggrefe, M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One* **6**, (2011).
46. Chishaki, A. & Chishaki, H. To know the exact prevalence and prognosis of atrial fibrillation from a clinical survey-Comments on the 'The Fushimi AF Registry'. *Journal of Cardiology* vol. 61 304–306 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.02.005> (2013).
47. Kirchhof, P. *et al.* Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: Primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* **16**, 6–14 (2014).
48. Goto, S. *et al.* Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* **156**, (2008).
49. January, C. T. *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* **74**, 104–132 (2019).
50. euy174.
51. Steffel, J. *et al.* 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* vol. 23 1612–1676 Preprint at <https://doi.org/10.1093/europace/euab065> (2021).
52. Rossini, R. *et al.* Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Coronary Stenting on Dual Oral Antiplatelet Treatment Requiring Oral Anticoagulant Therapy. *American Journal of Cardiology* **102**, 1618–1623 (2008).
53. Rubboli, A. Antithrombotic management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *World J Cardiol* **2**, 64 (2010).
54. Cho, S. W., Franchi, F. & Angiolillo, D. J. Role of oral anticoagulant therapy for secondary prevention in patients with stable atherothrombotic disease manifestations. *Therapeutic Advances in Hematology* vol. 10 1–12 Preprint at <https://doi.org/10.1177/2040620719861475> (2019).
55. Schüpke, S. *et al.* Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* **381**, 1524–1534 (2019).
56. Sj, C. *Clpidogrel 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.* (1903).

57. Ruff, C. T. *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* **383**, 955–962 (2014).
58. Lopes, R. D. *et al.* Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **380**, 1509–1524 (2019).
59. Gibson, C. M. *et al.* Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine* **375**, 2423–2434 (2016).
60. Cannon, C. P. *et al.* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **377**, 1513–1524 (2017).
61. Vranckx, P. *et al.* Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet* **394**, 1335–1343 (2019).
62. Dewilde, W. J. M. *et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* **381**, 1107–1115 (2013).
63. Fiedler, K. A. *et al.* Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation The ISAR-TRIPLE Trial. (2015).
64. Gibson, C. M. *et al.* Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine* **375**, 2423–2434 (2016).
65. Cannon, C. P. *et al.* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **377**, 1513–1524 (2017).
66. Lopes, R. D. *et al.* Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **380**, 1509–1524 (2019).
67. Vranckx, P. *et al.* Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet* **394**, 1335–1343 (2019).
68. Bocchino, P. P., Angelini, F. & Toso, E. Atrial fibrillation and coronary artery disease: A review on the optimal use of oral anticoagulants. *Reviews in Cardiovascular Medicine* vol. 22 635–648 Preprint at <https://doi.org/10.31083/J.RCM2203074> (2021).
69. Galli, M. *et al.* *Schö mig A*, Neumann FJ. *Investigators.* *N Engl J Med* vol. 4 <https://academic.oup.com/ehjcvp/article/6/2/128/5532509> (2018).
70. Lopes, R. D. *et al.* Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiol* **4**, 747–755 (2019).
71. Kheiri, B. *et al.* Dual versus triple therapy for patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* vol. 48 511–513 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01874-1> (2019).

72. Hammoudi, N. & Montalescot, G. The times they are a changin'. *European Heart Journal* vol. 39 1736–1739 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy216> (2018).
73. Piccini, J. P. & Jones, W. S. Triple Therapy for Atrial Fibrillation after PCI. *New England Journal of Medicine* **377**, 1580–1582 (2017).
74. Potpara, T. S. *et al.* Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: Meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* **22**, 33–46 (2020).
75. Andò, G. & Costa, F. Double or triple antithrombotic therapy after coronary stenting and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* **302**, 95–102 (2020).
76. Brunetti, N. D. *et al.* Direct oral anticoagulants versus standard triple therapy in atrial fibrillation and PCI: Meta-analysis. *Open Heart* **5**, (2018).
77. Galli, M., Andreotti, F., Porto, I. & Crea, F. Intracranial haemorrhages vs. stent thromboses with direct oral anticoagulant plus single antiplatelet agent or triple antithrombotic therapy: A meta-analysis of randomized trials in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention/acute coronary syndrome patients. *Europace* **22**, 538–546 (2020).
78. Khan, S. U. *et al.* Dual versus triple therapy for atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* vol. 172 474–483 Preprint at <https://doi.org/10.7326/M19-3763> (2020).
79. Lopes, R. D., Hong, H. & Alexander, J. H. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: Finding the sweet spot. *Eur Heart J* **40**, 3768–3770 (2019).
80. Haller, P. M. *et al.* Bleeding and ischaemic outcomes in patients treated with dual or triple antithrombotic therapy: Systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* vol. 5 226–236 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz021> (2019).
81. Lopes, R. D., Hong, H. & Alexander, J. H. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: Finding the sweet spot. *Eur Heart J* **40**, 3768–3770 (2019).
82. Hammoudi, N. & Montalescot, G. The times they are a changin'. *European Heart Journal* vol. 39 1736–1739 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy216> (2018).
83. Lopes, R. D., Hong, H. & Alexander, J. H. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: Finding the sweet spot. *Eur Heart J* **40**, 3768–3770 (2019).
84. Galli, M. *et al.* Randomised trials and meta-analyses of double vs triple antithrombotic therapy for atrial fibrillation-ACS/PCI: A critical appraisal. *IJC Heart and Vasculature* **28**, (2020).

85. de Luca, L. *et al.* ANMCO position paper on antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting and/or acute coronary syndromes. *European Heart Journal, Supplement* **24**, C254–C271 (2022).
86. Singer, D. E. *et al.* A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* **2**, (2013).
87. Hijazi, Z. *et al.* The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: A biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* **37**, 1582–1590 (2016).
88. Fox, K. A. A. *et al.* GARFIELD-AF risk score for mortality, stroke, and bleeding within 2 years in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* **8**, 214–227 (2022).
89. Welles, C. C. *et al.* The CHADS2 score predicts ischemic stroke in the absence of atrial fibrillation among subjects with coronary heart disease: Data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J* **162**, 555–561 (2011).
90. Lip, G. Y. H. *et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* **137**, 263–272 (2010).
91. Valgimigli, M. *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* **39**, 213–254 (2018).
92. Yeh, R. W. *et al.* Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of Dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA - Journal of the American Medical Association* **315**, 1735–1749 (2016).
93. Claessen, B. E. *et al.* *Stent Thrombosis A Clinical Perspective*. <http://interventions.onlinejacc.org/> (2014).
94. Tahir, H. *et al.* *Use of CHA 2 DS 2-VASc Score in Patients without Atrial Fibrillation: Review of Literature*. <https://www.medijournalshub.com/journal/journal-of-cardiology-and-cardiac-surgery> (2021).
95. Olesen, J. B. *et al.* Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ* **342**, 320 (2011).
96. Lippi, G., Sanchis-Gomar, F. & Cervellin, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *International Journal of Stroke* **16**, 217–221 (2021).
97. Gutierrez, C. & Blanchard, D. G. *Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation*. vol. 94 www.aafp.org/afp. (2016).
98. Urban, P. *et al.* Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *European Heart Journal* vol. 40 2632–2653 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372> (2019).

99. Angiolillo, D. J. *et al.* Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective: 2021 Update. *Circulation* **143**, 583–596 (2021).
100. Alexander, J. H. *et al.* Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation* **141**, 1618–1627 (2020).
101. Casula, M. *et al.* Meta-Analysis Comparing Potent Oral P2Y12 Inhibitors versus Clopidogrel in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *American Journal of Cardiovascular Drugs* **21**, 231–240 (2021).
102. Sarafoff, N. *et al.* Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* **61**, 2060–2066 (2013).
103. Jackson li, L. R. *et al.* Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study. (2015).
104. de Luca, L. *et al.* Antithrombotic Strategies in Patients with Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Clinical Medicine* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3390/jcm11030512> (2022).
105. Sciahbasi, A., Bacchi, L. & Calabrò, P. Outcome of Patients on Oral Anticoagulation Undergoing Coronary Artery Stenting: Data From Discharge to 12 Months in the Warfarin and Coronary Stenting (WAR-STENT) Registry. Article in *The Journal of invasive cardiology* <https://www.researchgate.net/publication/267754463> (2014).
106. de Luca, L. *et al.* Antithrombotic management of patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation undergoing coronary stenting: A prospective, observational, nationwide study. *BMJ Open* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041044> (2020).
107. de Luca, L. *et al.* Is percutaneous coronary intervention safe during uninterrupted direct oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndromes? *Open Heart* vol. 8 Preprint at <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001677> (2021).
108. de Luca, L. *et al.* Combinations of antithrombotic therapies prescribed after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes and atrial fibrillation: Data from the nationwide MATADOR-PCI registry. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* vol. 7 E45–E47 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa088> (2021).
109. Suo, N. *et al.* Evolving Antithrombotic Treatment Patterns for Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Underwent Percutaneous Coronary Intervention in China: A Cross-Sectional Study. *Front Cardiovasc Med* **9**, (2022).

110. Benetou, D. R. *et al.* Trends of Antithrombotic Treatment in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights from the GREEK-AntiPlatElet Atrial Fibrillation (GRAPE-AF) Registry. *Cardiovasc Drugs Ther* **35**, 11–20 (2021).
111. Olivier, C. B. *et al.* Site Variation and Outcomes for Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients after Percutaneous Coronary Intervention: Findings from the Veterans Health Administration. *Circ Cardiovasc Interv* **12**, (2019).
112. Lamberts, M. *et al.* Oral Anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* **62**, 981–989 (2013).
113. Horie, K. *et al.* A prospective interventional registry of short-term dual-antiplatelet treatment after implantation of drug-eluting stents in patients with atrial fibrillation requiring oral anticoagulation therapy. *Cardiovasc Interv Ther* **35**, 150–161 (2020).
114. Batra, G. *et al.* Antithrombotic therapy after myocardial infarction in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* **4**, 36–45 (2018).
115. Sarafoff, N. *et al.* Aspirin and clopidogrel with or without phenprocoumon after drug eluting coronary stent placement in patients on chronic oral anticoagulation. *J Intern Med* **264**, 472–480 (2008).
116. Gilard, M. *et al.* Antiplatelet Therapy in Patients With Anticoagulants Undergoing Percutaneous Coronary Stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *American Journal of Cardiology* **104**, 338–342 (2009).
117. Sambola, A. *et al.* Therapeutic strategies after coronary stenting in chronically anticoagulated patients: The MUSICA study. *Heart* **95**, 1483–1488 (2009).
118. Rubboli, A. *et al.* One-year outcome of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery Stenting: An analysis of the AFCAS registry. *Clin Cardiol* **37**, 357–364 (2014).
119. Sambola, A. *et al.* Effects of triple therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention regarding thromboembolic risk stratification. *Circulation Journal* **80**, 354–362 (2016).
120. Beaulieu, M. C. *et al.* Evolution of Antithrombotic Management of Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention Over 10 Years and Guidelines Uptake. *CJC Open* **3**, 1025–1032 (2021).
121. Rodríguez, L. A. G. *et al.* Appropriateness of initial dose of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation in the UK. *BMJ Open* **9**, (2019).
122. Okumura, Y. *et al.* Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J Arrhythm* **33**, 289–296 (2017).
123. Basaran, Ö. *et al.* Suboptimal use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants Results from the RAMSES study. *Medicine (United States)* **95**, (2016).

124. Tzeis, S. *et al.* Right drug, wrong dosage: insights from the PAVE-AF antithrombotic study in older patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* **51**, 81–88 (2021).
125. Steinberg, B. A. *et al.* *Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes The ORBIT-AF II Registry.* (2016).
126. Caso, V. *et al.* Outcomes and drivers of inappropriate dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart* vol. 109 178–185 Preprint at <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321114> (2022).
127. Ikeda, T. *et al.* Outcomes associated with under-dosing of rivaroxaban for management of non-valvular atrial fibrillation in real-world Japanese clinical settings. *J Thromb Thrombolysis* **48**, 653–660 (2019).
128. Yao, X., Shah, N. D., Sangaralingham, L. R., Gersh, B. J. & Noseworthy, P. A. *Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction.* (2017).
129. Maura, G. *et al.* Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Findings from the French healthcare databases, 2011-2016. *BMJ Open* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026645> (2019).
130. Miyazaki, M. *et al.* Inappropriate direct oral anticoagulant dosing in atrial fibrillation patients is associated with prescriptions for outpatients rather than inpatients: A single-center retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci* **6**, (2020).
131. Brabandt, V. H. & Miguel, S. L. *Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation - Report.* www.kce.fgov.be.
132. Kawakami, S., Yasuda, S. & Ogawa, H. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients with coronary artery disease: shifting paradigm to a “less is more” concept regimen. *Journal of Cardiology* vol. 76 35–43 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.03.001> (2020).
133. Riesinger, L. *et al.* Apixaban versus Phenprocoumon: Oral AntiCoagulation plus antiplatelet therapy in patients with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation (APPROACH-ACS-AF): Rationale and design of the prospective randomized parallel-group, open-label, blinded-endpoint, superiority, multicenter-trial of a triple therapy versus a dual therapy in patients with Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome undergoing coronary stenting. *IJC Heart and Vasculature* **35**, (2021).
134. Hoshi, T., Sato, A., Nogami, A., Goshō, M. & Aonuma, K. Rationale and design of the SAFE-A study: SAFety and Effectiveness trial of Apixaban use in association with dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* **69**, 648–651 (2017).
135. Chandrasekhar, J. *et al.* Antithrombotic strategy variability in Atrial fibrillation and obstructive coronary disease revascularized with PCI - Rationale and study design of the prospective observational multicenter AVIATOR 2 registry. *Am Heart J* **170**, 1234–1242 (2015).

