



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*" Κολπική μαρμαρυγή και αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με
υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια"*

υπό

ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΥ Β. ΧΑΛΒΑΤΖΟΥΛΗ

Ειδικευμένου Χειρουργού Θώρακος

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

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

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

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Γ. Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Κ. Παππάς, Διευθυντής ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Κ. Καλαντζή, Καρδιολόγος Ιωάννινα.

Αναπληρωματικό μέλος:

Α. Ξανθόπουλος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Atrial fibrillation and anticoagulation in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γρηγόριο Γιαμούζη που με την επιστημονική επίβλεψη και τις εύστοχες παρατηρήσεις του συνέβαλε στη συγγραφή αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα και όλους τους διδάσκοντες για την εκπαιδευτική προσφορά τους κατά τη διάρκεια αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Περίληψη

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων με καταστροφικές συνέπειες. Η χρήση αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν αντιπηκτική αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης (DOAC), καθώς και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, στηριζόμενες σε μικρό αριθμό μελετών παρατήρησης, μιας και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τη σύγκριση αυτών των δύο κατηγοριών φαρμάκων. Αυτή η ανασκόπηση διερευνά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των επιλογών της χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Πραγματοποιήθηκε μια ολοκληρωμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση στη βάση δεδομένων MEDLINE, αναζητώντας δημοσιευμένα άρθρα που συνέκριναν την επίδραση των DOACs και των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια από το 1973 έως τις 31 Μαρτίου 2023. Συνολικά πέντε μελέτες παρατήρησης συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη ανασκόπηση. Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες παρατήρησης η χρήση αντιπηκτικής αγωγής μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή και όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, τα DOACs σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ εμφανίζονται να έχουν παρόμοιο ή χαμηλότερο κίνδυνο θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επεισοδίων.

Λέξεις- Κλειδιά: υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, κολπική μαρμαρυγή, από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης, DOAC, NOAC, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, VKA.

Abstract

Patients with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy have an increased risk of developing thromboembolic events with devastating consequences. The use of anticoagulant therapy in these patients significantly reduces the risk of thromboembolic events. The guidelines recommend anticoagulation with direct-acting oral anticoagulants (DOACs) and vitamin K antagonists based on a small number of observational studies, since there are no randomized clinical trials comparing these two classes of drugs. This review investigates the efficacy and safety of anticoagulation options in patients with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. A comprehensive literature review was conducted looking for published articles comparing the effect of DOACs with vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy in the MEDLINE database from 1973 to March 31, 2023. A total of five observational studies were included in this review. Based on existing observational studies, the use of anticoagulant therapy reduces the risk of thromboembolic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation, and in terms of efficacy and safety, DOACs compared to vitamin K antagonists appear to have a similar or lower risk of thromboembolic and bleeding events.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, atrial fibrillation, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	7
1.1 Κολπική μαρμαρυγή στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.....	8
1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα	13
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία	13
2.1 Στόχος μελέτης.....	13
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	14
2.3 Στρατηγική αναζήτησης	14
2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας.....	16
2.5 Ορισμοί.....	18
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	20
3.1 Επιλογή μελετών.....	20
3.2 Επιλογή ασθενών	20
3.3 Σύθεση αποτελεσμάτων	22
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	24
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	26
Βιβλιογραφία.....	29

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Η συγκεκριμένη ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστήμων Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Η διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι εξαιρετικά σημαντική λόγω του πολύ υψηλού κίνδυνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων και των συνεπειών τους σε αυτούς τους ασθενείς.

Η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι έως και δέκα φορές υψηλότερη από αυτή στον γενικό πληθυσμό ανεξάρτητα από την βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc, με τον κίνδυνο των θρομβοεμβολικών επεισοδίων να αυξάνεται σημαντικά εάν η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια περιπλέκεται με κολπική μαρμαρυγή¹⁻³.

Στην συγκεκριμένη ανασκόπηση θα διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των επιλογών της χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

1.1 Κολπική μαρμαρυγή στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι μια κοινή γενετική καρδιακή νόσος που κληρονομείται με ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο πρότυπο με παραλλαγές σε 1 από τα 8 ή περισσότερα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του καρδιακού σαρκομεριδίου ή δομές που σχετίζονται με το σαρκομερίδιο.

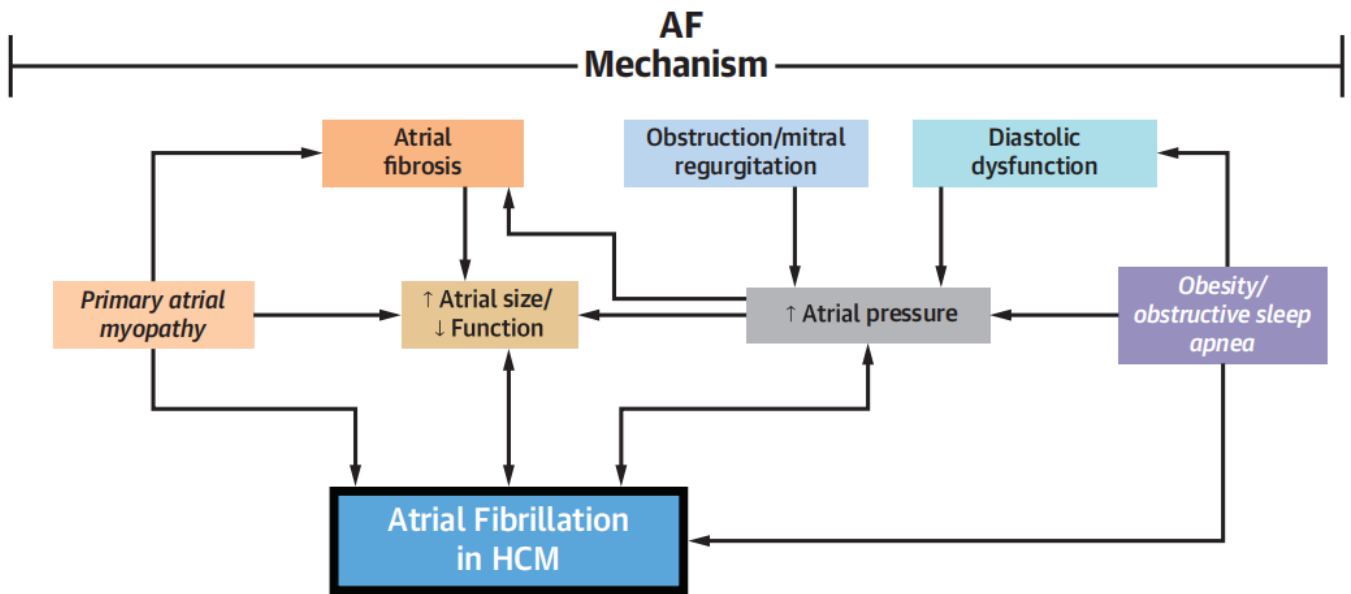
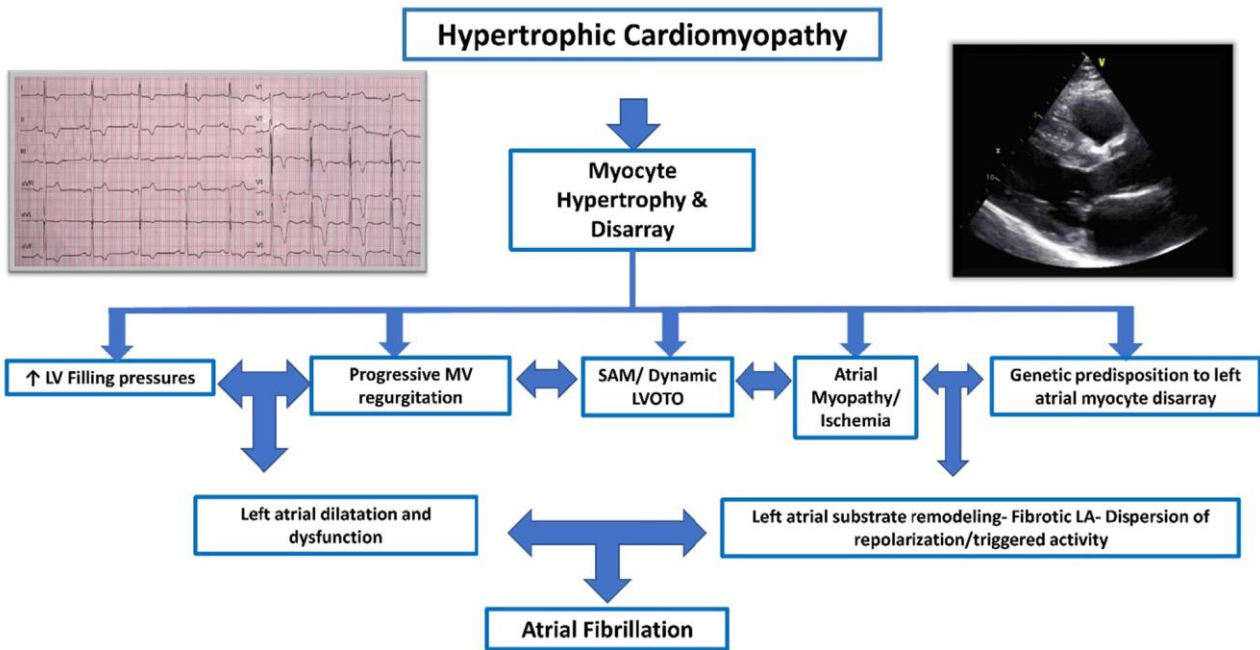
Στις Ηνωμένες Πολιτείες η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια με βάση ιατρικά στοιχεία έχει εκτιμηθεί σε 1:500 έως 1:200 στους ενήλικες^{4,5}.

Χαρακτηρίζεται κυρίως από την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, απουσία άλλης καρδιακής, συστηματικής ή μεταβολικής νόσου ικανής να προκαλέσει το μέγεθος της υπερτροφίας που είναι εμφανές σε έναν δεδομένο ασθενή και για την οποία εντοπίζεται μια παραλλαγή σαρκομεριδίου που προκαλεί τη νόσο ή η γενετική αιτιολογία παραμένει ανεπίλυτη⁶.

Η παθοφυσιολογία της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να χαρακτηρίζεται από δυναμική απόφραξη του χώρου εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια μιτροειδούς, διαστολική δυσλειτουργία, ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρρυθμίες και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η κλινική εκδήλωση μπορεί να κυριαρχείται από μια παθολογία ή μπορεί να είναι συνδυασμός των ανωτέρω⁷.

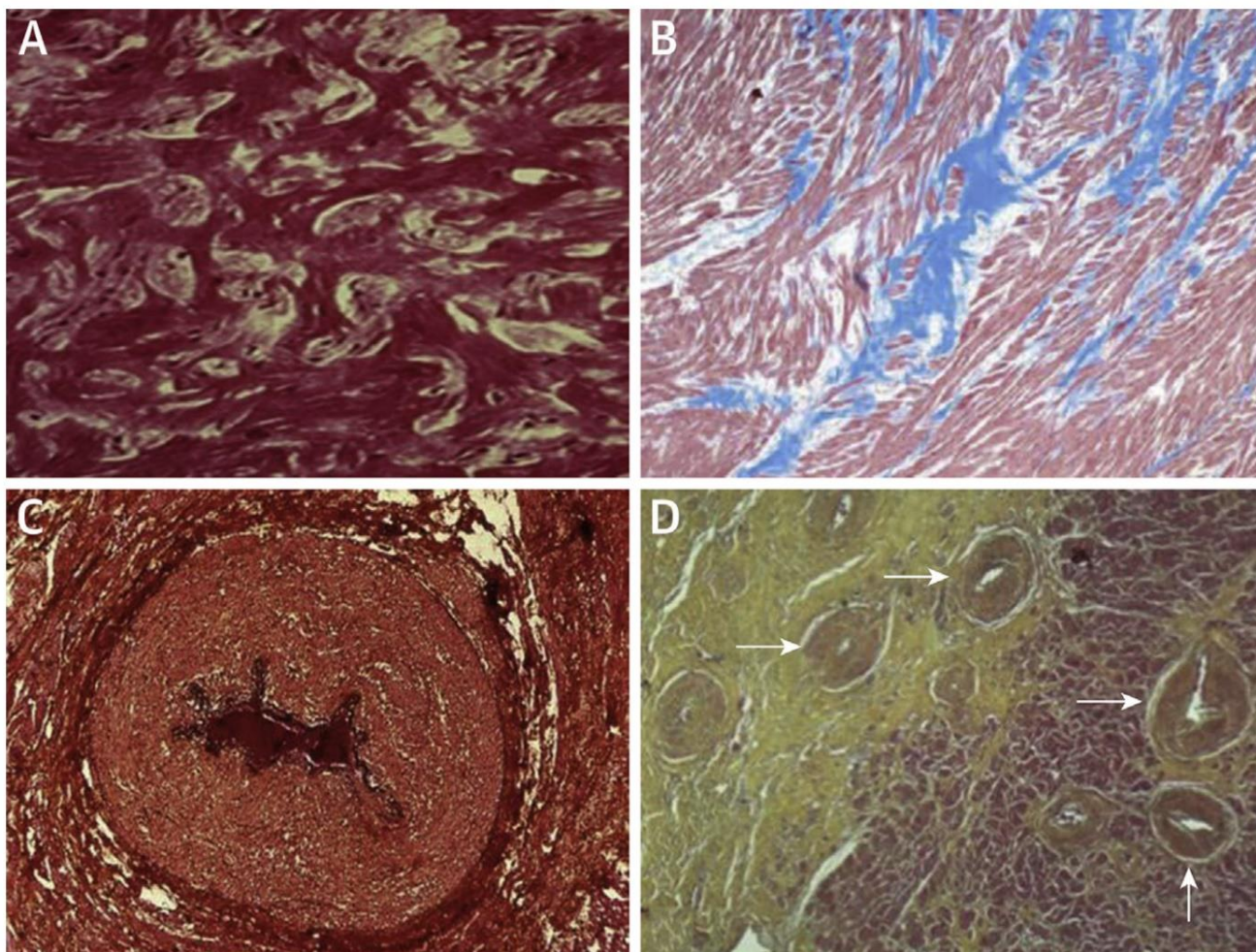
Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή παρατεταμένη αρρυθμία σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, με αναφερόμενο επιπολασμό που κυμαίνεται από 12,5% έως 24%, ετήσια επίπτωση >2% με μια μέση ηλικία έναρξης τα 57 έτη (σπάνια σε ασθενείς κάτω των 30 ετών)^{1,8-11}.

Η παθοφυσιολογία της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια δεν είναι πλήρως κατανοητή. Η διαστολική δυσλειτουργία λόγω της υπερτροφίας και της αταξίας των μυοκαρδιακών κυττάρων, μαζί με τη μειωμένη ευενδοτότητα και τις αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας, φαίνεται ότι παίζουν καθοριστικό ρόλο στην έναρξη και διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής. Η απόφραξη του χώρου εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η συστολική πρόσθια κίνηση της μιτροειδούς βαλβίδας και η δευτερογενής ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας συμβάλλουν στη διεύρυνση του αριστερού κόλπου και στην εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής (**Σχήμα 1**).



Σχήμα 1. Προτεινόμενοι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της κοιλιακής μαρμαρυγής στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Συντομογραφίες: SAM: systolic anterior motion, LA: left atrium

Ο συνδυασμός των ανωτέρω με την παρουσία ίνωσης λόγω της γενετικά προδιατεθειμένης αρχιτεκτονικής διαταραχής των κοιλιακών μυοκαρδιακών κυττάρων, οδηγούν σε εκτεταμένη ίνωση του αριστερού κόλπου, που συντελεί σημαντικά στην έναρξη και διατήρηση της κοιλιακής μαρμαρυγής (**Εικόνα 1**)¹²⁻¹⁴.



Εικόνα 1. Υποκείμενο υπόστρωμα του μυοκαρδίου με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. (Α) Αποδιοργανωμένη αρχιτεκτονική με μυοκύτταρα διατεταγμένα σε λοξές και κάθετες γωνίες, πιθανώς υπεύθυνα για την αρρυθμογένεση. (Β) Διάμεση (μήτρα) ίνωση (χρωματισμένη με μπλε χρώμα) υπεύθυνη εν μέρει για το πάχος της αριστερής κοιλίας. (Γ) Αγγειοπάθεια: ενδοτοιχωματικό στεφανιαίο αρτηρίδιο με στενό αυλό και παχύ τοίχωμα (νόσος μικρών αγγείων), πιθανώς η βάση για την μικροαγγειακή ισχαιμία. (Δ) Ενδοτοιχωματικά αρτηρίδια εντός και σε άμεση γειτνίαση με την ίνωση (εμφανίζεται σε μικρότερη μεγέθυνση, βέλη)(*N Engl J Med* 2018; 379:655-668).

Η συσχέτιση μεταξύ της κολπικής μαρμαρυγής και του υψηλού κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια έχει επιβεβαιωθεί και σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο νοσηρότητας, θνησιμότητας καθώς και αυξημένα κόστη νοσηλείας^{8,15-17}.

Ο επιπολασμός και η ετήσια επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι 27,1% και 3,8% αντίστοιχα σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή^{11,18}.

Για πρώτη φορά το 2012 και το 2014, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την κολπική μαρμαρυγή των ESC και AHA/ACC/HRS αντίστοιχα συνέστησαν τη χρήση της βαθμολογίας CHA₂DS₂-VASc [Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, Hypertension, Age >_75 (doubled), Diabetes, Stroke/ Transient Ischaemic Attack (doubled)-Vascular Disease, Age 65-74, Sex category (female)] ως εργαλείου επιλογής της εκτίμησης κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου. Η συγκεκριμένη βαθμολογία είναι αναξιόπιστη στην αξιολόγηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, καθώς αυτοί οι ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκαν στις αρχικές δοκιμές που δημιούργησαν και επικύρωσαν τη χρήση της βαθμολογίας CHA₂DS₂-VASc. Ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια με βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc 0-1 έχει αποδειχθεί ότι έχουν υψηλά ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων^{1,2,9,19}.

Η χρήση αντιπηκτικής αγωγής μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή. Μια ανασκόπηση 14 μελετών παρατήρησης που αξιολογούσαν διαφορετικές στρατηγικές αντιπηκτικής αγωγής, σε 8.479 ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή συσχέτισε τη χρήση των αντιπηκτικών με χαμηλότερο ποσοστό επίπτωσης των θρομβοεμβολικών επεισοδίων 9,5%, σε σύγκριση με 22,1% χωρίς αντιπηκτική αγωγή²⁰.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες, του Αμερικανικού κολλεγίου Καρδιολογίας/Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ACC/AHA) του 2020 σχετικά με τη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή συνιστούν αντιπηκτική αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης (DOAC) ως επιλογή πρώτης γραμμής και ανταγωνιστές βιταμίνης K ως επιλογή δεύτερης γραμμής, ανεξάρτητα από τη βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc²¹ (Πινάκας 1).

COR	LOE	Recommendations
1	B-NR	1. In patients with HCM and clinical AF, anticoagulation is recommended with direct-acting oral anticoagulants (DOAC) as first-line option and vitamin K antagonists as second-line option, independent of CHA ₂ DS ₂ -VASc score. ¹⁻⁵
1	C-LD	2. In patients with HCM and subclinical AF detected by internal or external cardiac device or monitor of >24 hours' duration for a given episode, anticoagulation is recommended with DOAC as first-line option and vitamin K antagonists as second-line option, independent of CHA ₂ DS ₂ -VASc score. ^{1,6-8}
2a	C-LD	4. In patients with HCM and subclinical AF detected by internal or external device or monitor, of >5 minutes' but <24 hours' duration for a given episode, anticoagulation with DOAC as first-line option and vitamin K antagonists as second-line option can be beneficial, taking into consideration duration of AF episodes, total AF burden, underlying risk factors, and bleeding risk. ^{1,6-8,11}

Πίνακας 1: Κατευθυντήριες οδηγίες, του Αμερικανικού κολλεγίου Καρδιολογίας/Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ACC/AHA) του 2020 για ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή²¹

Τα DOAC δείχνουν ότι είναι εξίσου αποτελεσματικά με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K με πρόσθετα πλεονεκτήματα, σταθερή δοσολογία και βελτιωμένη ικανοποίηση των ασθενών²²⁻²⁴.

Η χρήση των ανταγωνιστών της βιταμίνης K, που παραμένει ως εναλλακτική των DOAC, περιορίζεται από το στενό θεραπευτικό διάστημα, που απαιτεί τακτική παρακολούθηση του της πήξης του αίματος (INR) και προσαρμογές της δόσης.

Η θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K εξακολουθεί να χρησιμοποιείται σε πολλούς ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή παγκοσμίως και είναι η μόνη θεραπεία με καθιερωμένη ασφάλεια σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ρευματική νόσο της μιτροειδούς βαλβίδας ή / και μηχανική καρδιακή βαλβίδα²⁵.

Τα DOACs σε τέσσερις βασικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει μη κατώτερη έναντι της βαρφαρίνης στην πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου/συστηματικής εμβολής στην κολπική μαρμαρυγή με καλύτερο προφίλ ασφάλειας²⁶⁻²⁹.

Οι μελέτες αυτές όμως δεν περιλάμβαναν ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια οπότε δεν είναι δυνατό να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την χρήση των DOACs σε

ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή. Η ιδιαίτερη παθοφυσιολογία καθώς και οι δομικές διαταραχές της καρδιάς στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετική απόκριση στην αντιπηκτική θεραπεία με τα DOACs.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των DOACs σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, στηρίζεται σε λίγες μελέτες παρατήρησης με πολύ περιορισμένα δεδομένα^{22-24,30,31}.

Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση θα διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των DOACs σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα

Στη διεθνή βιβλιογραφία μέχρι σήμερα υπάρχουν δυο μετα- αναλύσεις, η μια με τρεις³² και η άλλη με τέσσερις³³ μελέτες παρατήρησης για την χορήγηση, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των DOACs και των ανταγωνιστών της βιταμίνης K σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Τα υπάρχοντα διαθέσιμα δεδομένα παρατήρησης υποδηλώνουν η αντιπηκτική αγωγή με DOAC είναι αποτελεσματική και ασφαλής για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και η χρήση τους μπορεί να υπερτερεί έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης K. Η απουσία όμως μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών δεν έχει καθιερώσει την χρήση τους. Η συγκεκριμένη μελέτη διενεργήθηκε με στόχο να διερευνηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι από την χορήγηση των DOACs και των ανταγωνιστών της βιταμίνης K σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια από τις σχετικές μελέτες παρατήρησης συνδυάζοντας τα αποτελέσματά τους.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ήταν μελέτες παρατήρησης και πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- (1) Μελέτη πληθυσμού: Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.
- (2) Παρέμβαση/σύγκριση: οποιοδήποτε DOAC (dabigatran, rivaroxaban, edoxaban or apixaban), έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης K (βαρφαρίνη, κουμαδίνη, ασενοκουμαρόλη ή φαινπροκουμόνη).
- (3) Έκβαση: οι μελέτες ανέφεραν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα αποτελέσματα για την ασφάλεια (μείζονα ή κλινικά σχετική αιμορραγία, ενδοκράνιο αιμορραγία και γαστρεντερική αιμορραγία) και την αποτελεσματικότητα (εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο από όλες τις αιτίες).
- (4) Σχεδιασμός μελέτης: Μελέτες παρατήρησης.

Αποκλείστηκαν μελέτες που ανέφεραν ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν ταυτόχρονα σε κάποια παρέμβαση όπως καρδιομετατροπή, κατάλυση ραδιοσυχνοτήτων ή αποκλεισμό του ωτίου του αριστερού κόλπου.

Αποκλείστηκαν επίσης μελέτες χωρίς σχετικά δεδομένα, όπως άρθρα σύνταξης, επιστολές, κριτικές, περιλήψεις συναντήσεων αναφορές περιπτώσεων, σειρές περιπτώσεων και κατευθυντήριες οδηγίες.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε συστηματικά στη βάση δεδομένων MEDLINE από το 1973 έως τις 31 Μαρτίου 2023 για μελέτες που αξιολόγησαν την απόδοση οποιουδήποτε DOAC σε σύγκριση ανταγωνιστές της βιταμίνης K σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Οι ακόλουθοι τύποι όρων αναζήτησης συνδυάστηκαν χρησιμοποιώντας τους λογικούς συντελεστές "and" και "or": hypertrophic cardiomyopathy, atrial fibrillation, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and vitamin K antagonists, intracranial hemorrhage, gastrointestinal bleeding, major or clinically relevant bleeding, all-cause death, ischemic stroke, stroke or systemic embolism. Οι αναφορές των ανακτηθεισών μελετών που συμπεριλήφθηκαν εξετάστηκαν επίσης για πρόσθετες μελέτες.

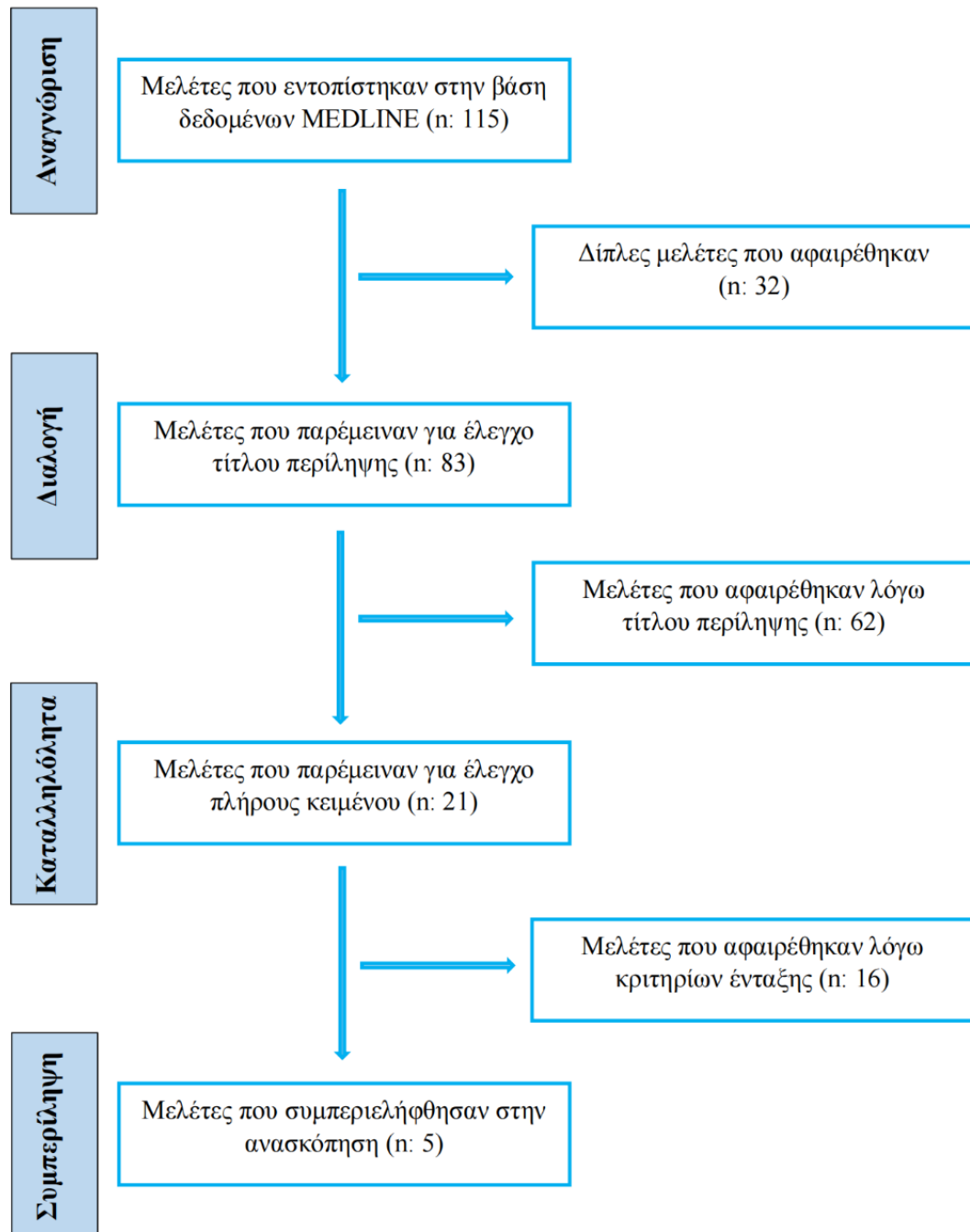
Η αναζήτηση περιορίστηκε στα άρθρα στην αγγλική γλώσσα (Σχήμα 2).

PICO ELEMENTS	KEYWORDS	SEARCH TERMS	SEARCH STRATEGIES
P (Population)	Patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation	hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation	hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation
I (Intervention)	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (DOAC, NOAC)	Non vitamin K antagonist oral anticoagulants (DOAC, NOAC)	Non vitamin K antagonist oral anticoagulants or DOAC or NOAC
C (Comparison)	Vitamin K antagonists (VKA)	Vitamin K antagonists (VKA)	Vitamin K antagonists or VKA
O (Outcome)	stroke or systemic embolism, ischemic stroke, all-cause death, major or clinically relevant bleeding, gastrointestinal bleeding, intracranial hemorrhage	stroke or systemic embolism, ischemic stroke, all-cause death, major or clinically relevant bleeding, gastrointestinal bleeding, intracranial hemorrhage	stroke or systemic embolism, or ischemic stroke, or all-cause death, or major or clinically relevant bleeding, or gastrointestinal bleeding, or intracranial hemorrhage

Σχήμα 2. Διάγραμμα PICO.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Για την εξαγωγή των δεδομένων έγινε πρώτα ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων για τον έλεγχο των υποψηφίων μελετών, και στην συνέχεια ανασκόπηση του πλήρους κείμενου των μελετών αυτών (Σχήμα 3).



Σχήμα 3. Διάγραμμα ροής μελετών που εντοπίστηκαν, ελέγχθηκαν και συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση

Σε κάθε μελέτη, συλλέχθηκαν τα ακόλουθα στοιχεία: πρώτος συγγραφέας, το έτος δημοσίευσης, ο σχεδιασμός της μελέτης, ο αριθμός των ασθενών που χορηγήθηκε DOAC ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K, τύπος DOAC, ο χρόνος παρακολούθησης και τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Για την αξιολόγηση της ποιότητας της μελέτης εφαρμόστηκε η τροποποιημένη κλίμακα Newcastle–Ottawa Scale (NOS)³⁴. Οι υπογραμμισμένες ενότητες δείχνουν πού έχουν γίνει αλλαγές ή έχουν προστεθεί πρόσθετες πληροφορίες στην αρχική βαθμολογία (Πίνακας 2). Μια βαθμολογία NOS <6 δηλώνει χαμηλή ποιότητα.

Επιλογή	<p><u>1. Αντιπροσωπευτικότητα της εκτιθέμενης κοόρτης</u></p> <p>α) Πραγματικά αντιπροσωπευτικό του μέσου ασθενούς με κολπική μαρμαρυγή στην κοινότητα (2 βαθμοί)</p> <p>β) Κάπως αντιπροσωπευτικός του μέσου ασθενούς με κολπική μαρμαρυγή στην κοινότητα (1 βαθμός)</p> <p>γ) Επιλεγμένη ομάδα χρηστών π.χ. νοσοκομειακοί εσωτερικοί ασθενείς</p> <p>δ) Καμία περιγραφή της προέλευσης της κοόρτης</p> <p><u>2. Επιλογή της μη εκτεθειμένης κοόρτης</u></p> <p>α) Προέρχεται από την ίδια κοινότητα με την εκτιθέμενη κοόρτη (1 βαθμός)</p> <p>β) Προέρχεται από διαφορετική πηγή</p> <p>γ) Δεν υπάρχει περιγραφή της προέλευσης της μη εκτεθειμένης κοόρτης</p> <p><u>3. Εξακρίβωση της έκθεσης</u></p> <p>α) Ασφαλές αρχείο (π.χ. ιατρικά αρχεία)—περιγράφει τον τρόπο μέτρησης τόσο της αρχικής όσο και της συνεχιζόμενης έκθεσης (2 βαθμοί)</p> <p>β) Ασφαλές αρχείο (π.χ. ιατρικά αρχεία)—περιγράφει μόνο τον τρόπο μέτρησης της αρχικής έκθεσης (1 βαθμός)</p> <p>γ) Δομημένη συνέντευξη (1 βαθμός)</p> <p>δ) Γραπτή αυτοαναφορά</p> <p>ε) Καμία περιγραφή</p> <p><u>4. Απόδειξη ότι το αποτέλεσμα ενδιαφέροντος δεν υπήρχε κατά την έναρξη της μελέτης</u></p> <p>Στην περίπτωση των μελετών θνησιμότητας, το αποτέλεσμα που ενδιαφέρει εξακολουθεί να είναι η παρουσία μιας ασθένειας / περιστατικού, και όχι ο θάνατος. Αυτό σημαίνει ότι μια δήλωση μη ιστορικού ασθένειας ή περιστατικού κερδίζει ένα αστέρι</p> <p>α) Ναι (1 βαθμός)</p> <p>β) Όχι</p>
Συγκρισιμότητα	<p><u>5. Συγκρισιμότητα των κοορτών βάσει του σχεδιασμού ή της ανάλυσης</u></p> <p>α) Έλεγχος της μελέτης για την ηλικία, το φύλο, τη φαρμακευτική αγωγή και τις συννοσηρότητες κατά την έναρξη (1 βαθμός)</p> <p>β) Έλεγχος της μελέτης για τα παραπάνω συν τυχόν πρόσθετους παράγοντες (όπως κοινωνικοοικονομική κατάσταση, τύπος συνταγογράφου ιατρού) (2 βαθμοί)</p> <p>γ) Περιορισμένη ή καθόλου προσπάθεια ελέγχου των διαφορών στις κοορτές</p>
Έκβαση	<p><u>6. Αξιολόγηση του αποτελέσματος</u></p> <p>α) Ανεξάρτητη ή τυφλή αξιολόγηση που αναφέρεται στο έγγραφο ή επιβεβαίωση του αποτελέσματος με αναφορά σε ασφαλή αρχεία (ακτινογραφίες, ιατρικά αρχεία κ.λπ.) (2 βαθμοί)</p> <p>β) Σύνδεση αρχείων (π.χ. ταυτοποίηση μέσω κωδικών ICD σε αρχεία βάσης δεδομένων) (1 βαθμός)</p> <p>γ) Αυτοαναφορά (δηλ. καμία αναφορά σε πρωτότυπα ιατρικά αρχεία ή ακτινογραφίες για επιβεβαίωση του αποτελέσματος)</p> <p>δ) Καμία περιγραφή</p> <p><u>7. Ήταν η παρακολούθηση αρκετά μακρά για να συμβούν τα αποτελέσματα</u></p> <p>α) ναι—για όλα τα πρωτογενή αποτελέσματα (ελάχιστη παρακολούθηση 3 μηνών για αιμορραγικές εκβάσεις, 1 έτος για αποτελέσματα αποτελεσματικότητας) (2 βαθμοί)</p> <p>β) ναι για ορισμένα αποτελέσματα (1 βαθμός)</p> <p>γ) Όχι</p> <p>δ) Δεν αναφέρεται η διάρκεια της παρακολούθησης</p>

	<p>α) Πλήρης παρακολούθηση - όλα τα άτομα που ελήφθησαν υπόψη (1 βαθμός)</p> <p>β) Άτομα που χάθηκαν λόγω παρακολούθησης που είναι απίθανο να εισαγάγουν μεροληψία - μικρός αριθμός χαμένων, παρακολούθηση ή περιγραφή εκείνων που χάθηκαν) (1 βαθμός)</p> <p>γ) Ποσοστό παρακολούθησης <50% και καμία περιγραφή αυτών που χάθηκαν</p> <p>δ) Καμία δήλωση</p>
Βιβλιογραφία	Mitchell A, Watson MC, Welsh T, McGrogan A. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists for People Aged 75 Years and over with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies. <i>J CLIN MED.</i> 2019;8(4):554.

Πίνακας 2. Η τροποποιημένη κλίμακα NOS για την αξιολόγηση της ποιότητας των μη τυχαιοποιημένων μελετών σε μετα-αναλύσεις

2.5 Ορισμοί

Υιοθετήθηκαν οι ορισμοί των αποτελεσμάτων από τις αρχικές μελέτες (Πίνακας 3).

Μελέτη (πρώτος συγγραφέας - έτος)	Συμμεταβλητές	Κύριοι διαγνωστικοί ορισμοί	Πρόσθετοι διαγνωστικοί ορισμοί
Yunchai Lin-2022	κολπική μαρμαρυγή	Η κολπική μαρμαρυγή βασίστηκε σε ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές. Παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή προσδιορίστηκε ως αυτο-τερματισμός συνήθως εντός 48 ωρών. Εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή, και η μακροχρόνια εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή, ορίστηκε από την παρουσία επεισοδίων κολπική μαρμαρυγή που διήρκεσαν περισσότερο από 7 ημέρες	
	υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ορίστηκε ως παρουσία σημαντικής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ανεξήγητη από συνθήκες πλήρωσης (όπως υπέρταση, βαλβιδική νόσος, και συγγενής καρδιοπάθεια). Με μέγιστο πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας ≥ 15 mm, ή ≥ 13 mm σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, και αναλογία μεταξύ της μέγιστου πάχους τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και πάχους οπίσθιου τοιχώματος αριστερής κοιλίας (MWT/LVPWT) $> 1,3 \sim 1,5$.	
Lee-2019	κολπική μαρμαρυγή	ICD-10-CM: I48	Εισαγωγή ή εξωτερικά ιατρεία ≥ 1

		Αποκλεισμός ρευματικής Στένωσης μιτροειδούς (I05.0, I05.2, I05.9), προσθετικές καρδιακές βαλβίδες (Z95.2-Z95.4)	
	υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	ICD-10-CM: I42.1, I42.2	Εισαγωγή ή εξωτερικά ιατρεία ≥ 1 Εγγεγραμμένοι στο εθνικό μητρώο σπάνιων δυσεπίλυτων νόσων (RID code V127)
Jung-2019	κολπική μαρμαρυγή	ICD-10-CM: I48, I48.0, και I48.1	Οι ασθενείς ορίστηκαν ως έχοντες κολπική μαρμαρυγή μόνο όταν τους χορηγήθηκε κολπική μαρμαρυγή ως διάγνωση εξιτηρίου ή όταν αυτή η διάγνωση επιβεβαιώθηκε περισσότερες από δύο φορές στα εξωτερικά ιατρεία, για να διασφαλιστεί η διαγνωστική ακρίβεια
	υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Διάγνωση υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας (I42.1, I42.2) και αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (I42.1)	-
Dominguez-2017	κολπική μαρμαρυγή	Η μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή ορίστηκε ως κολπική μαρμαρυγή απουσία ρευματικής βαλβιδοπάθειας ή μηχανικών καρδιακών βαλβίδων	-
	υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ορίστηκε ως μέγιστο πάχος τοιχώματος της αριστερής κοιλίας ≥ 15 mm ανεξήγητο μόνο από τις συνθήκες φόρτωσης ή ≥ 13 mm σε συγγενείς πρώτου βαθμού	-
Noseworthy-2016	κολπική μαρμαρυγή	Δεν αναφέρονται	-
	υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Δεν αναφέρονται	-

Πίνακας 3. Διαγνωστικοί ορισμοί των επιμέρους μελετών.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

Τα βήματα της ανάκτησης της βιβλιογραφίας παρουσιάζονται στο **Σχήμα 2**. Μέσω των ηλεκτρονικών αναζητήσεων εντοπίστηκαν αρχικά συνολικά 115 μελέτες και τελικά 5 μελέτες παρατήρησης συμπεριλήφθηκαν στη ανασκόπηση^{22-24,30,31}.

Τα βασικά χαρακτηριστικά αυτών των μελετών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4**. Δύο μελέτες ήταν από την Κορέα^{22,30} και από μια μελέτη από την Αμερική²³, την Ισπανία²⁴, και την Κίνα αντίστοιχα³¹.

Ως ανταγωνιστής της βιταμίνης K η ασενοκουμαρόλη χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη των Dominguez et al., ενώ η βαρφαρίνη χρησιμοποιήθηκε στις υπόλοιπες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν. Όλες οι μελέτες είχαν αποδεκτή ποιότητα με βαθμολογία τροποποιημένης NOS \geq 6.

3.2 Επιλογή ασθενών

Το σύνολο των ασθενών που συμπεριελήφθησαν από τις μελέτες ανέρχεται σε 6939, με 3287 να λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης K και 3652 να λαμβάνουν DOACs. Ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών κυμάνθηκε από 0,6 έως 5,3 έτη.

Πίνακας 4. Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών

Μελέτη (πρώτος συγγραφέας – έτος, χώρα)	Πηγή συμμετεχόντων	Ηλικία (έτη)	Φύλο (% άρρενες)	Αριθμός ασθενών υπό DOAC / VKA	Είδος DOAC (%)	Είδος VKA (%)	Χρόνος παρακολούθησης (έτη)	Τροποποιημένη κλίμακα Newcastle–Ottawa Scale
Yunchai Lin-2022, Κίνα	Βάση δεδομένων του Πρώτου συνδεδεμένου νοσοκομείου του Ιατρικού Πανεπιστημίου του Fujian, Κίνα.	Μέση ηλικία 68	38,7	76/48	DA (44.7%), RIV (55.3%), τυπική και μειωμένη δόση	Βαρφαρίνη	4,8	8
Lee-2019, Κορέα	Βάση δεδομένων της Υπηρεσίας Επανεξέτασης και Αξιολόγησης της Κορεατικής Υπηρεσίας Ασφάλισης Υγείας, 2013–2016	Μέση ηλικία 66.9	41,1	Πριν από την αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης: 1405/992; Μετά την αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης: 1398/1001	DA (21.6%), RIV (38%), API (26.6%), EDO (13.8%); τυπική και μειωμένη δόση	Βαρφαρίνη	1,6	7
Jung-2019, Κορέα	Βάση δεδομένων της Εθνικής Υπηρεσίας Ασφάλισης Υγείας της Κορέας, 01/2011–12/2016	Μέση ηλικία 69.6	55,7	Πριν από την αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης: 2302/1188 Μετά την αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης: 1504/955	DA (30.6%), RIV (38.7%), API (25.4%), EDO (5.3%); τυπική και μειωμένη δόση	Βαρφαρίνη	1,3	8
Dominguez-2017, Ισπανία	Μονάδες Κληρονομικής Καρδιοπάθειας Ισπανίας, 01/2011–02/2016	Μέση ηλικία 61	59,4	99/433	DA (29.3%), RIV (47.5%), API (23.2%); τυπική και μειωμένη δόση	Ασενοκουμαρόλη	5,3	7
Noseworthy-2016, ΗΠΑ	Βάση δεδομένων εμπορικής ασφάλισης των ΗΠΑ, 10/2010–04/2015	Διάμεση ηλικία 67	65,4	568/859	DA, RIV, API : δεν αναφέρεται δόση, τυπική και μειωμένη δόση	Βαρφαρίνη	0,6	7

DOAC: από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης, VKA: ανταγωνιστές βιταμίνης K, DA: dabigatran, RIV: rivaroxaban; API: apixaban, EDO: edoxaban

3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Από την σύνθεση των αποτελεσμάτων προκύπτει ότι το προφίλ αποτελεσματικότητας (ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή, καρδιαγγειακός θάνατος, θάνατος από όλες τις αιτίες) των DOAC δεν ήταν κατώτερο αυτό των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ στις μελέτες των Yunchai Lin et al.³¹, Dominguez et al.²⁴, Noseworthy et al.²³. Τα DOACs μάλιστα εμφάνισαν καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο στην μελέτη των Lee et al.³⁰ και τον καρδιαγγειακό θάνατο στην μελέτη των Jung et al.²² και για τον θάνατο από όλες τις αιτίες στις δυο μελέτες από την Κορέα^{22,30}.

Για τα αποτελέσματα ασφάλειας, η χρήση DOACs έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ μείωσε τους κινδύνους μείζονος ή κλινικά σημαντικής αιμορραγίας και αιμορραγίας γαστρεντερικού στις μελέτες των Yunchai Lin et al.³¹ και Lee et al.³⁰, ενώ έδειξε καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την ενδοκρανιακή αιμορραγία και το σύνθετο αποτέλεσμα στη μελέτη των Lee et al.³⁰.

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μελετών παρατήρησης εμφανίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μελετών

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Αποτελεσματικότητα				Ασφάλεια			
		Ισχαμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	Εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή	Θάνατος από όλες τις αιτίες	Καρδιαγγειακός θάνατος	Μείζων ή κλινικά σημαντική αιμορραγία	Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Αιμορραγία γαστρεντερικού	Σύνθετο αποτέλεσμα
Yunchai Lin-2022	124								
VKA	48	0	1	9	7	9	1	5	
DOAC	76	2	4	6	6	3	0	1	
p		0.552	0.648	0.071	0.142	0.011	0.387	0.032	
Lee-2019	2397								
VKA	992	111		119		99	31	69	270
DOAC	1405	39		42		41	8	33	104
p		<0.001		<0.001		<0.001	0.002	0.029	<0.001
Jung-2019	2459								
VKA	955		115	158	25	78	14	61	
DOAC	1504		124	80	11	82	10	67	
p			0.672	<0.001	0.013	0.838	0.421	0.985	
Dominguez-2017	532								
VKA	433	1.06 /100 έτη ασθενών	1.59/100 έτη ασθενών	3.81/100 έτη ασθενών		0.60/100 έτη ασθενών	0/100 έτη ασθενών	0.41/100 έτη ασθενών	
DOAC	99	0.62/100 έτη ασθενών	0.62/100 έτη ασθενών	1.26/100 έτη ασθενών		0.62/100 έτη ασθενών	0/100 έτη ασθενών	0.62/100 έτη ασθενών	
p		0.46	0.27	0.41		ns		ns	
Noseworthy-2016	1427								
VKA	859	1,12/100 έτη ασθενών	2.03/100 έτη ασθενών			5.38/100 έτη ασθενών	1.22/100 έτη ασθενών	4.06/100 έτη ασθενών	
DOAC	568	1.61/100 έτη ασθενών	1.93/100 έτη ασθενών			4.18/100 έτη ασθενών	0.32/100 έτη ασθενών	3.22/100 έτη ασθενών	
p		ns	ns			ns	ns	ns	

DOAC: από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης, VKA: ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, Η τιμή P <0,05 θεωρείται στατιστικά σημαντική, ns: μη σημαντικό.

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των επιλογών της χορηγουμένης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Η χορήγηση των DOACs σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ έδειξε ότι το προφίλ αποτελεσματικότητας (ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή, καρδιαγγειακός θάνατος, θάνατος από όλες τις αιτίες) των DOACs δεν ήταν κατώτερο αυτό των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ. Τα DOACs μάλιστα εμφάνισαν, σε ορισμένες περιπτώσεις, καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και τον καρδιαγγειακό θάνατο. Η χρήση DOACs έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ συνολικά έδειξε ότι δεν είναι κατώτερα, όσον αφορά τα αποτελέσματα ασφάλειας, ενώ φαίνεται ότι μειώνουν τους κινδύνους μείζονος ή κλινικά σημαντικής αιμορραγίας, αιμορραγίας γαστρεντερικού καθώς και την ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Η σχετική βιβλιογραφία^{32,33} αναφέρει ότι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η αντιπηκτική αγωγή με DOACs σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, εμφανίζει παρόμοιο ή χαμηλότερο κίνδυνο θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επεισοδίων και ενέχει μειωμένο κίνδυνο θανάτου από όλες τις αιτίες. Με βάση τις δημοσιευμένες μελέτες^{22-24,30,31}, η χρήση DOACs είναι τουλάχιστον μη κατώτερη από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, ανεξάρτητα από την κολπική μαρμαρυγή. Η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να είναι έως και δέκα φορές υψηλότερη από αυτή στον γενικό πληθυσμό. Ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια με βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc 0-1 έχει αποδειχθεί ότι έχουν υψηλά ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων αυξάνεται περαιτέρω εάν η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια περιπλέκεται με κολπική μαρμαρυγή, με την συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

να έχει αναφερθεί έως και 8 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή από ό,τι σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό^{1,2,8,19}.

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του 2020 για την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια του Αμερικανικού κολλεγίου Καρδιολογίας/Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ACC/AHA), σχετικά με τη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής, συνιστούν αντιπηκτική αγωγή σε όλους τους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή ανεξάρτητα από τη βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc, με DOACs, ως επιλογή πρώτης γραμμής, και ανταγωνιστές βιταμίνης K, ως επιλογή δεύτερης γραμμής²¹.

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που αξιολογούν το ρόλο των DOACs σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή.

Τα δεδομένα που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες συλλέχθηκαν από ετερογενείς βάσεις δεδομένων. Με δεδομένο ότι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι μια σύνθετη γενετική ασθένεια με μεγάλη ποικιλία φαινοτύπων που κυμαίνονται από κορυφαίες παραλλαγές με έντονη απόφραξη του χώρου εξώθησης της αριστερής κοιλίας και ύπαρξη ανευρυσμάτων έως ασυμπτωματικές μορφές, οι σχετικοί κίνδυνοι θρομβοεμβολικών επεισοδίων μπορεί να διαφέρουν ευρέως ανάλογα με τους φαινότυπους. Επίσης, σε ορισμένες μελέτες παρατήρησης συλλέχθηκαν στοιχεία από βάσεις δεδομένων χωρίς να ληφθούν υπόψη τα κλινικά χαρακτηριστικά, οι ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι των ασθενών (π.χ. διόγκωση αριστερού κόλπου και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας) ή παράγοντες που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. λειτουργία πήξης και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία).

Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών έλαβαν μειωμένη δόση των DOACs, πρακτική που είναι ευρέως διαδεδομένη στην Ασία για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, με αποτέλεσμα ότι οι χαμηλές δόσεις DOACs μπορεί να σχετίζονται με λιγότερα αιμορραγικά επεισόδια στην ομάδα αυτή. Από τα DOACs, το dabigatran και το rivaroxaban μπορούν να αξιολογηθούν καλύτερα, καθώς μόνο αυτά χρησιμοποιήθηκαν και στις πέντε μελέτες παρατήρησης.

Η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας που παρατηρήθηκε συχνότερα στην ομάδα των ανταγωνιστών βιταμίνης K σε σύγκριση με την ομάδα DOACs θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, επειδή μπορεί να

εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας στην ομάδα των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ έναντι των DOACs.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι μια συνήθης γενετική καρδιακή πάθηση που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η επίπτωσή της υπολογίζεται από 1:300 έως 1:500 στον γενικό πληθυσμό, με το αληθινό φορτίο της νόσου να πιστεύεται πως είναι μεγαλύτερο και με την πάθηση να φαίνεται, σε κάποιο βαθμό, να διαλάθει της προσοχής. Στην παθοφυσιολογία της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας εμπλέκονται η απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, η διαστολική δυσλειτουργία, η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, η μυοκαρδιακή ισχαιμία και η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Για κάθε ασθενή η κλινική εξέλιξη μπορεί να σχετίζεται με έναν από τους παραπάνω μηχανισμούς ή να είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ τους, κάνοντας τη θεραπευτική διαχείριση και την πρόγνωση του κάθε ασθενούς μια εξατομικευμένη και σύνθετη διαδικασία.

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή εμμένουσα καρδιακή αρρυθμία με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο και η εμφάνισή της είναι συχνή σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, με την επίπτωση ωστόσο της κοιλιακής μαρμαρυγής να ποικίλλει σημαντικά από μελέτη σε μελέτη. Επιπλέον, σε ένα σημαντικό ποσοστό η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η πρώτη εκδήλωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, ενώ τα τελευταία χρόνια λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα υποκλινικής κοιλιακής μαρμαρυγής, τόσο στον γενικό πληθυσμό, όσο και στους ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια. Από σειρά μελετών προκύπτει ότι οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου, η αύξηση της ηλικίας, τα επιδεινούμενα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, η απόφραξη του χώρου εξόδου, αλλά ακόμη και η παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής.

Παρά το γεγονός ότι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι συχνά καρδιολογικά προβλήματα και η συνύπαρξή τους είναι επίσης συνήθης, ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος και η αντιπηκτική αγωγή στον συγκεκριμένο πληθυσμό

δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Οι ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια δεν περιλήφθηκαν στις βασικές τυχαιοποιημένες μελέτες που απέδειξαν τη μη κατώτεροτητα DOACs σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K στην πρόληψη του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Επιπλέον, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια από μόνη της, ακόμα και χωρίς την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής φαίνεται να παρουσιάζει υψηλή πιθανότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, με τον κίνδυνο αυτόν να οκταπλασιάζεται από την παρουσία της αρρυθμίας. Παράλληλα, η εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου με βάση τη βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc δεν φαίνεται να είναι επαρκής για τους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και δεν συστήνεται σε καμία από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και έτσι όλοι οι ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή έχουν ένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

Η χρήση αντιπηκτικής αγωγής μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή²⁰. Η αντιπηκτική αγωγή με DOACs σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, εμφανίζει παρόμοιο ή χαμηλότερο κίνδυνο θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επεισοδίων και ενέχει μειωμένο κίνδυνο θανάτου από όλες τις αιτίες. Με βάση τις δημοσιευμένες μελέτες^{22-24,30,31}, η χρήση DOACs είναι τουλάχιστον μη κατώτερη από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει ξεκινήσει μια μεγάλη συζήτηση για τη σχέση θρόμβωσης και κολπικής μαρμαρυγής και το ότι αυτή ίσως είναι πιο πολύπλοκη από ότι πιστεύαμε έως τώρα. Φαίνεται να αναπτύσσονται δύο θεωρίες αναφορικά με τη σχέση κολπικής μαρμαρυγής και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με την κολπική μαρμαρυγή, στην πρώτη περίπτωση, να αποτελεί το άμεσο μηχανικό αίτιο στο σχηματισμό του θρόμβου και στη δεύτερη, να αποτελεί δείκτη υποκείμενης μυοπάθειας του κολπικού μυοκαρδίου, με τη μυοπάθεια αυτή να εκδηλώνεται είτε ως αρρυθμία είτε ως θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Με δεδομένο ότι στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας κεντρικό ρόλο έχει η δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου, θα είχε μεγάλο ενδιαφέρον αν η έρευνα στρεφόταν στην αναγνώριση παραμέτρων που να αφορούν την αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου όπως παραμέτρων απεικονιστικών που σχετίζονται με μηχανική

δυσλειτουργία, παραμέτρων ηλεκτροκαρδιογραφικών που σχετίζονται με ηλεκτρική δυσλειτουργία και παραμέτρων βιοχημικών που θα αφορούν την υποκείμενη ίνωση, τη φλεγμονή και τη διαταραχή του ενδοθηλίου και την προθρομβωτική κατάσταση του κόλπου. Έτσι, από τον πληθυσμό των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια θα μπορούσαν στο μέλλον να αναγνωριστούν εκείνοι που θα ωφελούνταν από τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για πρόληψη θρομβοεμβολικού επεισοδίου, άσχετα από την ύπαρξη ή όχι κολπικής μαρμαρυγής.

Βιβλιογραφία

- [1] Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136(25):2420-2436.
- [2] S. Haruki, Y. Minami, N. Hagiwara, Stroke and embolic events in hypertrophic cardiomyopathy: risk stratification in patients without atrial fibrillation, *Stroke* 47 (2016) 936–942.
- [3] M. Higashikawa, Y. Nakamura, M. Yoshida, M. Kinoshita, Incidence of ischemic strokes in hypertrophic cardiomyopathy is markedly increased if complicated by atrial fibrillation, *Jpn. Circ. J.* 61 (1997) 673–681.
- [4] Burns J, Jean-Pierre P. Disparities in the diagnosis of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a narrative review of current literature. *Cardiol Res Pract*. 2018;2018:3750879.
- [5] Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1249–54
- [6] Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2871–86.
- [7] Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114:2232–9.
- [8] Olivotto, I.; Cecchi, F.; Casey, S.A.; et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001, 104, 2517–2524.
- [9] Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:301–307.
- [10] Siontis Konstantinos C, Geske Jeffrey B, Ong Kevin, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jun 25;3(3).

- [11] Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2014; 100: 465-72
- [12] Prinz C, Van Buuren F, Bogunovic N, et al. In patients with hypertrophic cardiomyopathy myocardial fibrosis is associated with both left ventricular and left atrial dysfunction. *Acta Cardiol*. 2012;67(2):187e193.
- [13] Papavassiliu T, Germans T, Flüchter S, et al. Borggreffe M. CMR findings in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11(34):34.
- [14] Efremidis Michael, George Bazoukis, Vlachos Konstantinos, et al. Atrial substrate characterization in patients with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy: Evidence for an extensive fibrotic disease. *J Electrocardiol*. Nov-Dec. 2021;69:87e92.
- [15] Tian T, Wang Y, Sun K, et al. Clinical profile and prognostic significance of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2013; 126: 258-64.
- [16] Jung H, Yang PS, Sung JH, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Patients with Atrial Fibrillation: Prevalence and Associated Stroke Risks in a Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019; 119: 285-93.
- [17] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22: 983-8
- [18] Okumura T, Kimura Y, Murohara T. Prediction of Thromboembolism in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J*. 2020; 84: 700-1
- [19] Guttman OP. Atrial fibrillation and thromboembolism in hypertrophic cardiomyopathy - An underestimated risk. *Int J Cardiol*. 2018; 273: 187-8.
- [20] Lozier MR, Sanchez AM, Lee JJ, et al. Thromboembolic Outcomes of Different Anticoagulation Strategies for Patients with Atrial Fibrillation in the Setting of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review. *J Atr Fibrillation*. 2019; 12: 2207.

- [21] Steve R Ommen, Seema Mital, Michael A Burke et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142:e558–e631.
- [22] Jung H, Yang P, Jang E, et al. (2019) Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 155(2):354–363
- [23] Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, et al. (2016) Stroke and bleeding risks in NOAC and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:3020–1.
- [24] Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. (2017) Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 248:232–238
- [25] De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group on thrombosis Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087-1107.
- [26] Giugliano RP, Ruf CT, Braunwald E, et al. (2013) Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 369(22):2093–2104
- [27] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 365(11):981–992
- [28] Patel MR, Mahafey KW, Garg J, et al. (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 365(10):883–891
- [29] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 361(12):1139–1151
- [30] Lee H, Kim H, Jung J, et al. (2019) Novel oral anticoagulants for primary stroke prevention in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation. *Stroke* 50(9):2582–2586

- [31] Yunchai Lin , Hongping Xiong, Jinzi Su, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy with non-valvular atrial fibrillation. *Heart and Vessels* (2022) 37:1224–123.
- [32] Pongprueth Rujirachun, Nipith Charoenngam, Phuuwadith Wattanachayakul, et al. (2020) Efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus vitamin K antagonist (VKA) among patients with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis, *Acta Cardiologica*, 75:8, 724-731,
- [33] Zhou, Y., He, W., Zhou, Y. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 50, 311–317 (2020)
- [34] Mitchell A, Watson MC, Welsh T, McGrogan A. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists for People Aged 75 Years and over with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies. *J CLIN MED*. 2019;8(4):554.