

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ. ΤΙ ΕΧΕΙ ΚΑΘΙΕΡΩΘΕΙ ΚΑΙ ΤΙ ΜΕΝΕΙ ΝΑ ΕΞΑΚΡΙΒΩΘΕΙ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
Πρόεδρος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο διαδεδομένη καρδιακή αρρυθμία παγκοσμίως, με εκτιμώμενο επιπολασμό περί τα 8,8-17,9 εκατομμύρια στην Ευρώπη και περί τα 2,7-6,1 εκατομμύρια στις Ηνωμένες Πολιτείες.¹ Επιπλέον, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) εκδηλώνονται συχνά σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, με αποτέλεσμα την αύξηση της νοσοκομειακής θνησιμότητας έως και πέντε φορές. Πράγματι, το 2-21% των ασθενών με ΟΣΣ και με μεγαλύτερη προσέγγιση το 5-10% έχουν ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής.^{2,3} Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ΟΣΣ χρειάζονται διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) για να μειωθεί ο κίνδυνος επακόλουθου εμφράγματος του μυοκαρδίου και θρόμβωσης των stents.⁴ Επιπλέον, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν ένδειξη για από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, καθώς η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία δεν αποτρέπει επαρκώς τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια.⁵ Αυτή η προσέγγιση τριπλής θεραπείας που αποτελείται από ασπιρίνη, αναστολέα P2Y12 και από του στόματος αντιπηκτική αγωγή έχει θεωρηθεί ως αναπόφευκτη στρατηγική την περίοδο μετά από ΟΣΣ, μετά από τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI). Ωστόσο, αυτός ο τριπλός συνδυασμός αυξάνει τον κίνδυνο σημαντικών αιμορραγιών.⁶ Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες 2016 της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC) για τη διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και την επικαιροποιημένη προσέγγιση της ESC το 2017 σχετικά με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία στη στεφανιαία νόσο, μια βραχυπρόθεσμη τριπλή θεραπεία (μεταξύ 1 και 6 μηνών) φαίνεται να εξισορροπεί τον εκτιμώμενο κίνδυνο για επαναλαμβανόμενα στεφανιαία και εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια και αιμορραγία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε θεραπεία με εμφύτευση στεφανιαίου stent. Μετά από αυτή την αρχική περίοδο, η προσέγγιση διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας που συνδυάζει την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή είτε με αναστολέα P2Y12 είτε με ασπιρίνη θα πρέπει να συνεχιστεί για το υπόλοιπο διάστημα των 12 μηνών. Στη συνέχεια, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να ακολουθήσουν μονοθεραπεία με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Σε περίπτωση ΟΣΣ χωρίς εμφύτευση stent, διπλή θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και είτε ασπιρίνη ή αναστολέα P2Y12 μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική λύση στην αρχική τριπλή θεραπεία για διάστημα έως και 12 μηνών.^{7,8} Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον βέλτιστο συνδυασμό, την επιλογή φαρμάκου και τη διάρκεια της αντιθρομβωτικής θεραπείας προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η θρόμβωση των stent και των επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών επεισοδίων, καθώς και των αιμορραγικών επιπλοκών για αυτούς τους ασθενείς. Η μελέτη ISAR-TRIPLE ήταν η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε τη βέλτιστη διάρκεια της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς που είχαν ένδειξη για από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά στα ισχαιμικά καταληκτικά σημεία και τις σημαντικές αιμορραγίες με τριπλή θεραπεία διάρκειας είτε έξι εβδομάδων είτε έξι μηνών. Παρά το γεγονός ότι το ποσοστό εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν υψηλότερο στην ομάδα των 6 εβδομάδων, αυτό το εύρημα δεν μπορεί να αποδοθεί στη βραχύτερη διάρκεια χορήγησης κλοπιδογρέλης, διότι όλα τα συμβάντα συνέβησαν σε χρονικό σημείο κατά το οποίο η θεραπεία μεταξύ των ομάδων δεν παρουσίαζε διαφορές.⁹ Αντίθετα, η παράλειψη της ασπιρίνης, διατηρώντας ταυτόχρονα την κλοπιδογρέλη και την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, έχει αξιολογηθεί στη μελέτη WOEST. Σύμφωνα με αυτή, οι ασθενείς που έλαβαν από του

αίου stent. Μετά από αυτή την αρχική περίοδο, η προσέγγιση διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας που συνδυάζει την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή είτε με αναστολέα P2Y12 είτε με ασπιρίνη θα πρέπει να συνεχιστεί για το υπόλοιπο διάστημα των 12 μηνών. Στη συνέχεια, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να ακολουθήσουν μονοθεραπεία με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Σε περίπτωση ΟΣΣ χωρίς εμφύτευση stent, διπλή θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και είτε ασπιρίνη ή αναστολέα P2Y12 μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική λύση στην αρχική τριπλή θεραπεία για διάστημα έως και 12 μηνών.^{7,8} Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον βέλτιστο συνδυασμό, την επιλογή φαρμάκου και τη διάρκεια της αντιθρομβωτικής θεραπείας προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η θρόμβωση των stent και των επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών επεισοδίων, καθώς και των αιμορραγικών επιπλοκών για αυτούς τους ασθενείς. Η μελέτη ISAR-TRIPLE ήταν η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε τη βέλτιστη διάρκεια της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς που είχαν ένδειξη για από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά στα ισχαιμικά καταληκτικά σημεία και τις σημαντικές αιμορραγίες με τριπλή θεραπεία διάρκειας είτε έξι εβδομάδων είτε έξι μηνών. Παρά το γεγονός ότι το ποσοστό εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν υψηλότερο στην ομάδα των 6 εβδομάδων, αυτό το εύρημα δεν μπορεί να αποδοθεί στη βραχύτερη διάρκεια χορήγησης κλοπιδογρέλης, διότι όλα τα συμβάντα συνέβησαν σε χρονικό σημείο κατά το οποίο η θεραπεία μεταξύ των ομάδων δεν παρουσίαζε διαφορές.⁹ Αντίθετα, η παράλειψη της ασπιρίνης, διατηρώντας ταυτόχρονα την κλοπιδογρέλη και την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, έχει αξιολογηθεί στη μελέτη WOEST. Σύμφωνα με αυτή, οι ασθενείς που έλαβαν από του

στόματος αντιπηκτική αγωγή και αναστολέα P2Y12 είχαν σημαντικά χαμηλότερη εμφάνιση αιμορραγικών επεισοδίων και καμία αύξηση στο ποσοστό θρομβωτικών συμβάντων και θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία σε σύγκριση με τους ασθενείς που ακολουθούσαν τριπλή θεραπεία.¹⁰

Δύο πρόσφατα δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες (η PIONEER AF-PCI και η RE-DUAL PCI) έχουν ρίξει φως στη χρησιμότητα των NOACs σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI. Η μελέτη PIONEER AF-PCI συνέκρινε την ασφάλεια τριών στρατηγικών θεραπείας (χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης με αναστολέα P2Y12, πολύ χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και ανταγωνιστή βιταμίνης Κ με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία) σε ασθενείς με παροξυσμική, εμμένουσα ή μόνιμη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή μετά από PCI με τοποθέτηση stent. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι στρατηγικές που βασίζονται στη ριβαροξαμπάνη συσχετίστηκαν με μια σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα κλινικά σημαντικής αιμορραγίας. Τα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν συγκρίσιμα μεταξύ και των τριών ομάδων. Ωστόσο, η μελέτη δεν είχε τη στατιστική δυνατότητα να αποδείξει κατά τρόπο αναμφισβήτητο την ανωτερότητα ή την μη κατώτερότητα της αποτελεσματικότητας της μεθόδου.^{11,12} Παρομοίως, η μελέτη RE-DUAL PCI που τυχαιοποίησε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη συν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ή διπλή θεραπεία με δαμπιγκατράνη συν αναστολέα P2Y12 έδειξε ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν μικρότερος στους ασθενείς που έλαβαν διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία. Επιπλέον, το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, των θανάτων ή της μη προγραμματισμένης επαναγγείωσης, δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων.¹³

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι οι ανάλογες μελέτες Augustus και ENTRUST-AF PCI βρίσκονται σε εξέλιξη. Ο σκοπός της πρώτης είναι να καθοριστεί εάν η απιξαμπάνη είναι ασφαλέστερη από την αντιθρομβωτική θεραπεία που βασίζεται σε ανταγωνιστή βιταμίνης Κ χορηγούμενη για έξι μήνες όσον αφορά την αιμορραγία μεταξύ ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και ΟΣΣ ή μετά από PCI. Η δεύτερη μελέτη έχει σχεδιαστεί για να αξιολογήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μιας αντι-

θρομβωτικής θεραπείας που βασίζεται στην εντοξαμπάνη έναντι αντιθρομβωτικής θεραπείας που βασίζεται σε ανταγωνιστή βιταμίνης Κ σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή μετά από PCI με τοποθέτηση stent.^{14,15} Όταν χρησιμοποιείται NOAC σε συνδυασμό με ασπιρίνη και / ή κλοπιδογρέλη, η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να θεωρηθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας (ριβαροξαμπάνη 15 mg σε μονή δόση, δαμπιγκατράνη 110 mg 2 φορές ημερησίως ή απιξαμπάνη 2,5 mg 2 φορές ημερησίως - κατηγορία σύστασης IIa, επίπεδο C). Επιπλέον, για τη χρήση τικαγρελόρης ή πρασουγρέλης ως μέρος της τριπλής θεραπείας δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα και θα πρέπει να αποφεύγεται.⁸ Αξιοσημείωτο είναι ότι τα νέας γενιάς stent που εκλύουν φαρμακευτικές ουσίες (DES) φαίνεται να αποτελούν την κατάλληλη επιλογή για τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, όπως οι ασθενείς που λαμβάνουν τριπλή θεραπεία.⁸ Φαίνεται ότι έχουν χαμηλότερα ποσοστά θρόμβωσης του stent συγκριτικά με τις πρώτης γενιάς DES και τα απλά stent (BMS).¹⁶⁻⁸ Η νέα τεχνολογία stent έδειξε ακόμα πιο ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Η υπομελέτη LEADERS FREE ACS κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ένα stent polymer-free Biolimus-A9-coated (BA9-DCS) ήταν αποτελεσματικότερο και ασφαλέστερο έχοντας σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά καρδιακής θνησιμότητας και εμφραγμάτων μυοκαρδίου σε σύγκριση με ένα απλό BMS ακόμη και σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας που έλαβαν θεραπεία με μια σύντομη (30 ημερών) πορεία διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.¹⁹ Συμπερασματικά, η συνδυασμένη αντιθρομβωτική θεραπεία που περιλαμβάνει από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα φαίνεται να είναι δικαιολογημένη μεταξύ των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και ΟΣΣ που υποβάλλονται σε PCI. Ωστόσο, η βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία, η κατάλληλη επιλογή φαρμάκου και η διάρκεια της θεραπείας εξακολουθούν να είναι ζητήματα υπό συζήτηση. Παρόλο που οι προαναφερθείσες μελέτες δεν είχαν τη δυνατότητα να εκτιμήσουν τα ποσοστά θρομβοεμβολικών συμβάντων, δείχνουν ότι η διπλή θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και έναν μεμονωμένο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα θα μπορούσε να αναδυθεί ως εναλλακτική λύση έναντι στην τριπλή θεραπεία στο εγγύς μέλλον. Η στρατηγική αυτή φαίνεται να συσχετίζεται με τη μείωση των αιμορραγικών επει-

σοδίων χωρίς να διακυβεύεται η αποτελεσματικότητά. Επιπλέον, οι μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη αναμένεται να επεξηγήσουν το ρόλο των νεότερων αναστολέων P2Y₁₂ και των stent νέας γενιάς στην ιδανική θεραπευτική προσέγγιση. Μέχρι τότε, εξατομικευμένες προσεγγίσεις που εξισορροπούν τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά και αιμορραγικά συμβάντα ενδέχεται να οδηγήσουν σε σημαντικό καθαρό κλινικό όφελος χωρίς περιττή ή επιβλαβή παρατεταμένη τριπλή θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-e603.
2. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038-45.
3. Gwyn JCV, Thomas MR, Kirchhof P. Triple anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a viewpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:157-162.
4. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390-9.
5. Investigators AWGoT, Connolly S, Pogue J et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
6. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation* 2010;121:2067-70.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:34-78.
9. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619-1629.
10. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW 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. *Lancet* 2013;381:1107-15.
11. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-2434.
12. Gibson CM, Pinto DS, Chi G et al. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation* 2017;135:323-333.
13. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual Anti-thrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-1524.
14. A Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation, Not Caused by a Heart Valve Problem, Who Are at Risk for Thrombosis (Blood Clots) Due to Having Had a Recent Coronary Event, Such as a Heart Attack or a Procedure to Open the Vessels of the Heart (AUGUSTUS trial).
15. Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (ENTRUST-AF-PCI).
16. Urban P, Meredith IT, Abizaid A et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015;373:2038-47.
17. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:805-815.
18. Ariotti S, Adamo M, Costa F et al. Is Bare-Metal Stent Implantation Still Justifiable in High Bleeding Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention?: A Pre-Specified Analysis From the ZEUS Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:426-36.
19. Naber CK, Urban P, Ong PJ et al. Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome: a Leaders Free ACS sub-study. *Eur Heart J* 2017;38:961-969.