

Έχει πλέον θέση η ασπιρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων;

ΧΡΗΣΤΟΣ ΜΑΝΤΗΣ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΥΚΑΣ
Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ ΚΑΤ, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου

Αντιθρομβωτική αγωγή, κολπική μαρμαρυγή, αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων, ασπιρίνη

Επικοινωνία

Χρήστος Μαντής, Νίκης 2, Κηφισιά, ΤΚ 1456 1
Mail: christos.man@hotmail.com
Τηλέφωνο: 6982728281

Περίπου το 10% των ασθενών που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με εμφύτευση stent έχουν κολπική μαρμαρυγή. Η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή σε τέτοιους ασθενείς παραμένει ένα από τα πιο απαιτητικά και δύσκολα σενάρια στην Καρδιολογία. Η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή που αποτελείται από διπλή αντισταθμιστική θεραπεία με ασπιρίνη και αναστολέα P2Y12 συν από του στόματος αντιπηκτικό, είναι ο συνδυασμός που χρησιμοποιείται εδώ και δεκαετίες για τη μείωση των ισχαιμικών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αν και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Πρόσφατα, τα αποτελέσματα αρκετών κλινικών δοκιμών υποδηλώνουν ότι η απόσυρση της ασπιρίνης και η χρήση διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, που αποτελείται από αναστολέα P2Y12 συν από του στόματος αντιπηκτικό, μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI, ενώ διατηρεί το ίδιο επίπεδο αποτελεσματικότητας. Από την άλλη, κάποιες μετα-αναλύσεις έδειξαν αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων με την παράλειψη της ασπιρίνης, όπως θρόμβωση stent και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε αυτήν την ανασκόπηση στοχεύουμε να διερευνήσουμε σε ποιούς ασθενείς είναι επωφελής η πρώιμη απόσυρση και σε ποιούς επιβάλλεται η διατήρηση της ασπιρίνης και ποιό είναι το βέλτιστο χρονικό σημείο να συμβεί αυτό.

Εισαγωγή

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο κοινή καρδιακή αρρυθμία με επιπολασμό περίπου 2-4% στον ενήλικο πληθυσμό. Άνδρες ασθενείς με ΚΜ και CHA2DS2-VASc score ≥ 1 και γυναίκες με ΚΜ και CHA2DS2-VASc score ≥ 2 (εκ των οποίων 1 το φύλο) έχουν ένδειξη μακροχρόνιας αγωγής με αντιπηκτικά από του στόματος προκειμένου να προληφθούν θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως τα αγγειακά εγκε-

φαλικά επεισόδια (ΑΕΕ).¹ Από την άλλη πλευρά, η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αποτελεί την πιο συχνή καρδιακή πάθηση με σοβαρές επιπτώσεις, καθώς ευθύνεται για το ένα τρίτο όλων των θανάτων παγκοσμίως,² ενώ ο επιπολασμός της στους ασθενείς με ΚΜ είναι υψηλός και υπολογίζεται στο 35% περίπου.³ Η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με εμφύτευση stent κατέχει σημαντική θέση στην θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΝ τόσο στα οξέα αλλά και στα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα. Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI είναι υποψήφιοι να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) που αποτελείται από συνδυασμό ασπιρίνης συν από του στόματος αναστολέα P2Y12, για μεταβλητή διάρκεια (1-12 μήνες ή και παραπάνω), προκειμένου να προληφθεί η θρόμβωση του stent και άλλα σημαντικά ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια.⁴ Από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI με εμφύτευση stent, συνυπάρχει ΚΜ σε ένα ποσοστό περίπου 10%.⁵ Η κλινική διαχείριση τέτοιων ασθενών είναι προβληματική και αποτελεί πραγματικά μια μεγάλη πρόκληση για το Καρδιολόγο, καθώς αυτοί οι ασθενείς έχουν ένδειξη τόσο για αντιπηκτική όσο και για διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Αυτός ο τύπος της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (TAA) αποτελούσε εδώ και χρόνια τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI. Ωστόσο, η TAA αυξάνει την πιθανότητα έως και τέσσερις φορές, σε σύγκριση με την ασπιρίνη ή τη βαρφαρίνη μόνο, για μείζονα και μη μείζονα αιμορραγικά συμβάματα, ενώ ο κίνδυνος αυτός είναι ανεξάρτητος της χρονικής διάρκειας λήψης.⁶

Τα τελευταία χρόνια, δημοσιεύθηκαν αρκετές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες συνέκριναν άμεσα τη διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (ΔΑΑ), αποτελούμενη από ένα αντιπηκτικό και έναν από του στόματος αναστολέα P2Y12, έναντι της TAA σε ασθενείς με ένδειξη για χρόνια λήψη αντιπηκτικού που υποβλήθηκαν σε PCI. Όλες αυτές οι τυχαίοποιημένες μελέτες απέδειξαν πως η ΔΑΑ, εν συγκρίσει με την TAA, σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας, ενώ διατηρείται το ίδιο επίπεδο αποτελεσματικότητας όσον αφορά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.¹⁻¹¹ Επιπροσθέτως, φάνηκε πως στους ασθενείς υπό TAA, ένα μεγάλο ποσοστό των αι-

μορραγιών συμβαίνει πολύ πρόωμα με την έναρξη της αγωγής, γεγονός που κάνει ακόμα πιο σημαντική την γρήγορη διακοπή της ασπιρίνης, ειδικά στους ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Καθίσταται πλέον εμφανές πως αυτή η τάση γρήγορης «απόσυρσης» της ασπιρίνης να οδηγεί στην εξασθένηση του ρόλου της και η προτεινόμενη διάρκεια της TAA να μειώνεται συνεχώς την τελευταία δεκαετία, όπως αυτό αποτυπώνεται και σε πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες.^{1,12} Υπάρχουν όμως ακόμη πολλά αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI, καθώς η ισορροπία μεταξύ αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου είναι πολλές φορές λεπτή. Έτσι είναι ασαφές ποιος είναι ο ασθενής που θα επωφεληθεί περισσότερο από την παραμονή ή την απόσυρση της ασπιρίνης στην αντιθρομβωτική του αγωγή, αλλά και το βέλτιστο χρονικό σημείο που πρέπει αυτό να συμβεί. Επιπροσθέτως, η χορήγηση των νεότερων αναστολέων P2Y12 (πρασουγρέλη και τικαγκρελόρη) σε αυτόν τον συνδυασμό δε θεωρείται δόκιμη, καθώς σε όλες τις τυχαίοποιημένες μελέτες, η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών έλαβε κλοπιδογρέλη. Αυτή η ανασκόπηση στοχεύει στη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο τα τελευταία δεδομένα έχουν επηρεάσει τις στρατηγικές αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI και να διευκρινήσει ποιός είναι πλέον ο ρόλος της ασπιρίνης στην αντιθρομβωτική αγωγή αυτών των ασθενών.

Δεδομένα Τυχαίοποιημένων Μελετών

Η πρώτη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη που ουσιαστικά αμφισβήτησε το ρόλο της ασπιρίνης στη θεραπεία ασθενών με ΚΜ μετά από PCI δημοσιεύθηκε το 2013 (**Πίνακας 1**). Στη μελέτη WOEST, οι ασθενείς που έλαβαν ΔΑΑ με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) συν κλοπιδογρέλη εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό τόσο αιμορραγιών, όσο και μείζονων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβαμάτων (MACE) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν TAA με VKA, κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη.⁷ Κύριοι περιορισμοί της

Πίνακας 1.				
Ανάλυση των χαρακτηριστικών όλων των τυχαιοποιημένων μελετών				
Μελέτη	WOEST	PIONEER	RE-DUAL	AUGUSTUS
Έτος δημοσίευσης Σχεδιασμός	2013 Τυχαιοποιημένη, ανοιχτή	2016 Τυχαιοποιημένη, ανοιχτή	2017 Τυχαιοποιημένη, ανοιχτή	Τυχαιοποιημένη, 2x2, ανοιχτή για Aπi, τυφλή για ASO
Μέγεθος δείγματος Συγκρινόμενα σχήματα	573 -VKA+Clopidogrel -VKA+DAPT	2.124 -Riv 15mg od + P2Y12 -Riv 2.5mg bid + DAPT -VKA + DAPT	2.725 -Dab 110 mg bid + P2Y12 -Dab 150 mg bid + P2Y12 -VKA + DAPT	4.614 - Aπi 5 mg bid +DAPT -Aπi 5 mg bid + P2Y12 - VKA +DAPT -VKA + P2Y12
Χρόνος τυχαιοποίησης Παρακολούθηση Κύρια Κριτήρια αποκλεισμού	<4 ώρες από PCI 12 μήνες Ενδοκράνια αιμορραγία, πεπτικό έλκος από 6μήνου, θρομβοπενία, σοβαρή αιμορραγία από έτους	<72 ώρες από PCI 12 μήνες Ενδοκράνια αιμορραγία, AEE, αιμορραγία πεπτικού από έτους, GFR<30ml/min, αναιμία, αιμορ. διάθεση	<5 μέρες από PCI 14 μήνες Μείζονα ή αιμορραγία πεπτικού, AEE, μείζον χειρουργείο από μηνός, αναιμία, GFR<30ml/min	<14 μέρες από PCI ή ΟΣΣ 6 μήνες Ενδοκράνια αιμορραγία, προγραμματισμός για CABG, αιμορραγία, GFR<30ml/min
PCI επί ΟΣΣ (%)	28	52	51	37
ΟΣΣ συντηρητικά (%)	0	0	0	24
Προγραμ. PCI (%)	72	48	49	39
P2Y12 (%) Κλοπιδογρέλη	100	94,4	87,9	92,6
Τικαγρελόρη	0	4,3	12,1	6,2
Πρασουγρέλη	0	1,3	0	1,2
Διάρκεια TAA	1-12 μήνες	1, 6 ή 12 μήνες	Μείζονες ή κλινικά σχετικές μη-μείζονες	Μείζονες ή κλινικά σχετικές μη-μείζονες
Κύρια καταληκτικά σημεία	Οποιαδήποτε αιμορραγία (TIMI, GUSTO, BARC)	TIMI μείζονες ή ελλασσες αιμορραγίες	ISTH αιμορραγίες	ISTH αιμορραγίες
Συμβάντα (%)	VKA+Clopidogrel: 19,4, VKA+DAPT: 44,4, HR 0,36 (95%CI 0,26-0,50), p <0,0001	Riv15: 16,8, VKA: 26,7HR 0,59(95%CI 0,47-0,76) p<0,001. Riv2,5: 18,0 VKA: 26,7, HR 0,63 (95%CI: 0,50- 0,80) p <0,001	Dab110: 15,4-VKA: 26,9%, HR 0,52 (95%CI 0,42-0,63) p <0,0001. Dab150: 20,2-VKA: 25,7, HR 0,72 (95%CI 0,58- 0,88) p <0,0001	Aπi: 10,5-VKA:14,7, HR 0,69 (95%CI 0,58-0,81) p<0,001. Ασπιρίνη: 16,1- placebo: 9,0, HR 1,89, (95%CI 1,59-2,24), p<0,001
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	Θάνατος, EM, AEE, θρόμβωση stent, επαναιμάτωση	KA θάνατος, EM, AEE, θρόμβωση stent	Θάνατος, EM, AEE, εμβολή, επαναιμάτωση	Θάνατος, EM, AEE, θρόμβωση stent, επαναιμάτωση
Συμβάντα (%)	VKA+C: 11,1 VKA+DAPT: 17,6	Riv15: 6,5, Riv2,5: 5,6 VKA: 6,0	Dab: 13,7-VKA: 13,4	Aπi: 6,7-VKA: 7,1 ASO: 6,5-placebo:7,3

Aπi: Απιξαμπάνη, bid: δις ημερησίως, CABG: αορτοστεφανιαία παράκαμψη, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, Dab: Νταμπιγκαντράνη, DAPT: διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, HR: λόγος κινδύνου, od: μια φορά ημερησίως, PCI: Διαδερμική Αγγειοπλαστική, Riv: Ριβαροξαμπάνη, VKA: Αναστολέας βιταμίνης K, AEE: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, EM: έμφραγμα μυοκαρδίου, KA: καρδιαγγειακός, ΟΣΣ: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, TAA: τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή

μελέτης WOEST ήταν το μικρό μέγεθος δείγματος, το μικρό ποσοστό ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ), ενώ 30% των ασθενών είχαν ένδειξη για από του στόματος αντιπηκτικού διαφορετική από KM.

Τρία χρόνια αργότερα, η μελέτη PIONEER AF-PCI, περιελάμβανε τρεις ομάδες θεραπείας: ριβαροξαμπάνη χαμηλής δόσης (15 mg ημερησίως ή 10 mg σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min) συν έναν αναστολέα P2Y12, πολύ χαμηλή δοσολογία ριβαροξαμπάνης (2,5 mg δύο φορές την ημέρα) συν DAPT, ή συμβατική TAA με

VKA συν DAPT.⁸ Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στους ασθενείς που είχαν χορηγηθεί τα δύο σχήματα ριβαροξαμπάνης είχαν σημαντικά μειωμένη συχνότητα αιμορραγικών συμβαμάτων, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης του μεικτού καταληκτικού σημείου των MACE. Οι κύριοι περιορισμοί αυτής της μελέτης είναι η χρήση μη εγκεκριμένων δόσεων ριβαροξαμπάνης (15 mg/10mg x1 και 2,5mg x 2) για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ριβαροξαμπάνη 20 mg ημερησίως είναι η τυπική δόση που χρη-

σιμποιείται για πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ), πράγμα που σημαίνει ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας κατά τη χρήση των συνιστώμενων δόσεων παραμένει άγνωστος. Συνολικά, τα αποτελέσματα της PIONEER-AF PCI έγιναν αποδεκτά με ενθουσιασμό από τους περισσότερους καρδιολόγους καθώς επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα της WOEST, που έδειξαν ότι η ασπιρίνη μπορεί να παραλειφθεί και προσέφερε ένα σαφές μήνυμα μειωμένων δυνητικά αιμορραγιών χρησιμοποιώντας μια απλοποιημένη στρατηγική ΔΑΑ.¹³ Η μελέτη RE-DUAL PCI συνέκρινε δύο σχήματα: ΔΑΑ βασισμένη σε νταμπιγκαντράνη (110mg ή 150mg δις ημερησίως) συν κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη συγκρινόμενο με σχήμα TAA (βαρφαρίνης συν ασπιρίνης συν κλοπιδογρέλης ή τικαγρελόρης) σε ασθενείς με ΚΜ που υποβλήθηκαν σε PCI.⁹ Η συχνότητα του σύνθετου τελικού σημείου αιμορραγίας ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στα σχήματα ΔΑΑ με νταμπιγκαντράνη, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά στα ισχαιμικά συμβάματα. Αξίζει να σημειωθεί, ότι βάσει του σχεδιασμού και της λογικής των μελετών PIONEER-AF PCI και RE-DUAL PCI, δεν μπορούμε να διακρίνουμε εάν η μείωση της αιμορραγίας αποδίδεται στη χρήση του νεότερου αντιπηκτικού (NOAC) έναντι του VKA, στην αποφυγή της ασπιρίνης, ή και τους δύο παράγοντες.¹⁴

Η μελέτη AUGUSTUS που δημοσιεύθηκε το 2019 είχε σχεδιασμό 2x2, καθώς αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της παράλειψης ασπιρίνης (τυφλή τυχαιοποίηση ασπιρίνη ή placebo) τόσο με VKA όσο και με απιξαμπάνη, σε συνδυασμό με αναστολέα P2Y12 σε ασθενείς με ΚΜ και πρόσφατο ΟΣΣ ή PCI.¹⁰ Η μελέτη AUGUSTUS αντιμετώπισε αποτελεσματικά τις ελλείψεις των προηγούμενων μελετών, πραγματοποιώντας συγκρίσεις μεταξύ διπλών, μεταξύ τριπλών αλλά και διπλών έναντι τριπλών αντιθρομβωτικών σχημάτων και ήταν η πρώτη μελέτη που επιχειρήσε να διαχωρίσει εάν η αποτελεσματικότητα της μείωσης της αιμορραγίας προκαλείται από τη χορήγηση του ίδιου του NOAC ή την αποφυγή της ασπιρίνης. Έτσι, στην ομάδα απιξαμπάνης παρατηρήθηκαν σημαντικά λιγότερες αιμορραγίες συγκριτικά με την ομάδα VKA, ενώ η προσθήκη ασπιρίνης σχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε

σύγκριση με το placebo. Πιο συγκεκριμένα, η συχνότητα του πρωτογενούς σημείου αιμορραγίας μειώθηκε σταδιακά στις τέσσερις στρατηγικές θεραπείας με την ακόλουθη σειρά: VKA συν DAPT (49,1 συμβάματα ανά 100 ασθενείς/έτος), απιξαμπάνη συν DAPT (33,6 συμβάματα ανά 100 ασθενείς/έτος), VKA συν αναστολέας P2Y12 (26,7 συμβάματα ανά 100 ασθενείς/έτος) και τέλος απιξαμπάνη συν αναστολέας P2Y12 (16,8 συμβάματα ανά 100 ασθενείς/έτος). Παράλληλα, δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές στα ισχαιμικά συμβάματα μεταξύ των διαφόρων ομάδων.

Συμπερασματικά, η μελέτη αποκάλυψε σαφώς ότι εκτός της επιλογής ενός NOAC αντί VKA, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η απόσυρση της ασπιρίνης στο μειωμένο κίνδυνο αιμορραγίας, χωρίς να αυξάνει σημαντικά τα ισχαιμικά συμβάματα. Βασικό μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι 24% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, αντιμετώπιστηκαν συντηρητικά (χωρίς αγγειοπλαστική / εμφύτευση stent), γεγονός που σημαίνει ότι σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών δεν μπορεί να αξιολογηθεί μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές, η θρόμβωση του stent. Επιπλέον, τόσο η συγκεκριμένη μελέτη, όσο και όλες οι προηγούμενες, δεν είχαν ισχυρή στατιστική ισχύ για τον εντοπισμό διαφορών στα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας (MACE). Το 2019 δημοσιεύτηκε επίσης και η μελέτη ENTRUST που αφορά το αντιπηκτικό εντοξαμπάνη (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα), όπου ήταν η πρώτη μελέτη που δεν έδειξε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό αιμορραγίας της διπλής έναντι της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής.¹¹

Δεδομένα από μετα-αναλύσεις

Μια μετά-ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε τη μελέτη WOEST και τις 4 μελέτες των NOAC (PIONEER, RE-DUAL, AUGUSTUS, ENTRUST) με συνολικά 11.542 ασθενείς, όρισε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας τις κατά TIMI σοβαρές αιμορραγίες και ως κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας τα MACE (όπως ορίζονταν από κάθε μελέτη)¹⁵ και έδειξε ότι, εν συγκρίσει με τη TAA (VKa συν DAPT), οι πιθανότητες για μείζονα αιμορραγία κατά TIMI μει-

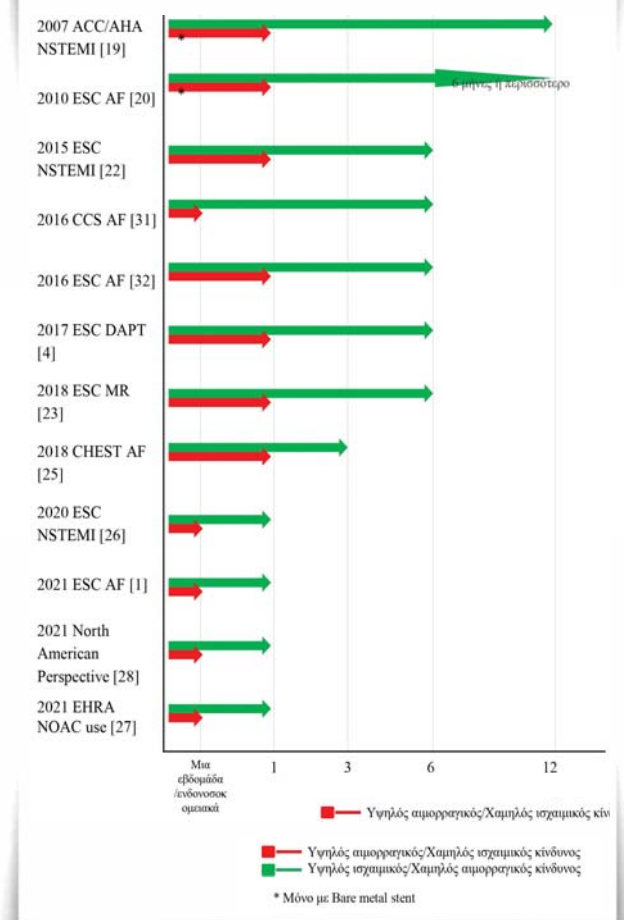
ώνονται κατά 43% αν ο ασθενής λάβει ΔΑΑ με VKA συν P2Y12, κατά 31% αν λάβει TAA με NOAC συν DAPT και κατά 48% αν λάβει ΔΑΑ με NOAC συν P2Y12. Τα ανωτέρω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και από άλλη μετά-ανάλυση,¹⁶ υποδηλώνοντας ότι η TAA που βασίζεται σε VKA πρέπει να αποφεύγεται, επειδή η ΔΑΑ, στην οποία διακόπτεται η ασπιρίνη, μειώνει τα ποσοστά αιμορραγίας χωρίς να αυξάνει σημαντικά τον ισχαιμικό κίνδυνο, ειδικά όταν επιλέγεται NOAC.

Από την άλλη, μια μετά-ανάλυση που συμπεριέλαβε μόνο τους ασθενείς από τις τέσσερις μελέτες των NOAC (PIONEER, RE-DUAL, AUGUSTUS, ENTRUST- συνολικά 10.234 ασθενείς με ΚΜ) έδειξε ότι η ΔΑΑ οδηγεί όντως σε σημαντική μείωση όλων των αιμορραγικών συμβαμάτων σε σχέση με τη TAA (13,4% έναντι 20,8%, RR 0,66, 95% CI 0,56–0,78, P < 0,0001), αλλά το σημαντικότερο εύρημα ήταν ότι αν ο ασθενής λάβει οποιαδήποτε μορφή ΔΑΑ, η πιθανότητα για ενδοκράνιες αιμορραγίες μειώνεται κατά 49%, ενώ αν στην ανάλυση αυτή λάβουμε υπόψη μόνο το συνδυασμό ΔΑΑ με NOAC συν P2Y12 τότε η μείωση των ενδοκράνιων αιμορραγιών εκτοξεύεται στο 67%.¹⁷ Όσο αφορά όμως την αποτελεσματικότητα, φάνηκε ότι αν και δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ της ΔΑΑ και της TAA στον θάνατο από οποιαδήποτε αιτιολογία, τον καρδιαγγειακό θάνατο και το ΑΕΕ, ιδιαίτερα ανησυχητικά ήταν τα ευρήματα ότι η ΔΑΑ συνδέθηκε με οριακά υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) και στατιστικά σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης των stent. Αξιοσημείωτο είναι και το γεγονός, ότι τα αποτελέσματα αυτά παρέμειναν σταθερά όταν η ανάλυση περιοριζόταν σε ΔΑΑ που βασίζεται σε NOAC έναντι TAA που βασίζεται σε VKA.¹⁷ Ο μειωμένος κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας από τη μία, και ο αυξημένος κίνδυνος ΕΜ και θρόμβωσης stent από την άλλη, επισημάνθηκαν και από άλλη μετα-ανάλυση,¹⁸ γεγονός που προβληματίζει πλέον ακόμη περισσότερο τους κλινικούς γιατρούς στην εύρεση μιας ισορροπημένης αντιθρομβωτικής αγωγής για τους ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI.

Κατευθυντήριες οδηγίες και σχετικά έγγραφα

Οι Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς και τα έγγραφα που συντάσσονται από ομάδες ειδικών (Consensus / Position Papers) διαφέρουν ανάλογα με τη διαστρωμάτωση του κινδύνου αιμορραγίας και τον ισχαιμικό κίνδυνο και έχουν τροποποιηθεί τα τελευταία χρόνια. Διαχρονικά υπάρχει ομοφωνία, πως είναι ασφαλές μετά το χρόνο, οι ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI, να συνεχίζουν μόνο με αντιπηκτικό. Ουσιαστικά αυτό που έχει διαφοροποιηθεί όλα αυτά τα χρόνια είναι η διάρκεια της TAA, η οποία, μέσω της ολοένα και πρωιμότερης απόσυρσης της ασπιρίνης, τείνει να μειώνεται σε διάρκεια και να δίνει τη θέση της στη ΔΑΑ (Σχήμα 1).

Σχήμα 1. Η διάρκεια της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής τα τελευταία έτη σε διάφορα έγγραφα κατευθυντήριων οδηγιών.



Πριν τη δημοσίευση της μελέτης WOEST, θεωρούσαμε δεδομένο ότι ένας ασθενής με ΚΜ και χαμηλό αιμοραγικό κίνδυνο που θα υποβληθεί σε PCI στα πλαίσια ΟΣΣ, θα λάβει TAA για έως και 12 μήνες.^{19,20} Μετά τη δημοσίευση των μελετών WOEST, PIONEER και RE-DUAL, για πρώτη φορά προτείνεται η χρήση ΔΑΑ σε ορισμένους ασθενείς υψηλού αιμοραγικού κινδύνου,^{21,22} ενώ η διάρκεια της TAA διαμορφώνεται από 1 μήνα (προγραμματισμένη PCI, υψηλός αιμοραγικός και χαμηλός ισχαιμικός κίνδυνος) έως και 6 μήνες (ΟΣΣ, χαμηλός αιμοραγικός και υψηλός ισχαιμικός κίνδυνος).^{4,21-5} Μετά το 2019 και τη δημοσίευση της μελέτης AUGUSTUS, όπου φάνηκε η άμεση συσχέτιση της ασπιρίνης με το αυξημένο ποσοστό αιμορραγιών, η ΔΑΑ κυριαρχεί περιορίζοντας τη χρήση της ασπιρίνης κυρίως περιεπεμβατικά και για όσο διαρκεί η νοσηλεία (συνήθως 1 εβδομάδα), ενώ η μέγιστη διάρκεια της TAA που προτείνεται στις τελευταίες οδηγίες είναι 1 μήνας, σε περιπτώσεις υψηλού ισχαιμικού και χαμηλού αιμοραγικού κινδύνου.^{1,26-8}

Αξίζει να επισημάνουμε ξανά ότι σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες τονίζεται πως για την τελική απόφαση της διάρκειας της αντιθρομβωτικής αγωγής συνοπολογίζεται τόσο ο αιμοραγικός κίνδυνος (μέσω υπολογισμού του HASBLED σκορ αλλά και με τα πρόσφατα κριτήρια που έχουν προταθεί από την Ακαδημία Έρευνας Υψηλού Αιμοραγικού κινδύνου)^{29,30} (Πίνακας 2 και 3) όσο και ο ισχαιμικός κίνδυνος¹ (Πίνακας 4).

Πίνακας 2.

HAS-BLED σκορ

Υπέρταση
Νεφρική δυσλειτουργία
Ηπατική δυσλειτουργία
Ιστορικό ΑΕΕ
Ιστορικό αιμορραγίας ή αιμορραγική διάθεση (Hb<11gr/L)
Ασταθής ρύθμιση INR
Ηλικία > 65 ετών
Φάρμακα (ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακά, αντιπηκτικά)
Αλκοόλ
Υψηλός αιμοραγικός κίνδυνος>3 (κάθε παράγοντας ισούται με 1). Hb: Αιμοσφαιρίνη, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Πίνακας 3.

Κριτήρια υψηλού αιμοραγικού κινδύνου κατά ARC-HBR

<u>Μείζονα</u>	<u>Ελάσσονα</u>
Χορήγηση αντιπηκτικών	
	Ηλικία > 75 ετών
GFR<30ml/min	GFR 30-59ml/min
Hb<11gr/L	Hb 11-12.9gr/l (άνδρες), 11-11.9 (γυναίκες)
Αιμοραγικό συμβαν με νοσηλεία ή/και μετάγχιση το τελευταίο 6μηνο	Αιμοραγικό συμβαν με νοσηλεία ή/και μετάγχιση το τελευταίο έτος
Θρομβοπενία<100x109/L	
Αιμορραγική διάθεση	
Κίρρωση ήπατος με πυλαία υπέρταση	Μακροχρόνια χορήγηση ΜΣΑΦ ή κορτιζόνης
Ενεργός καρκίνος το τελευταίο έτος	
Ιστορικό αυτόματης ενδοκράνιας αιμορραγίας ή αρτηριοφλεβικής δυσπλασίας εγκεφάλου	
Ιστορικό τραυματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας το τελευταίο έτος	Οποιοδήποτε άλλο ΑΕΕ που δεν εντάσσεται στα μείζονα κριτήρια
Ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ το τελευταίο 6μηνο	
Ανάγκη χειρουργείου επί DAPT	
Πρόσφατο μεγάλο χειρουργείο ή τραύμα εντός 30 ημερών πριν από την PCI	
Υψηλός αιμοραγικός κίνδυνος ορίζεται ως: 1 μείζον ή 2 ελάσσονα κριτήρια. DAPT: διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, Hb: Αιμοσφαιρίνη, PCI: Διαδερμική Αγγειοπλαστική, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα	

Πίνακας 4.

Παράγοντες αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου

Σακχαρώδης διαβήτης υπό αγωγή
Ιστορικό ΟΣΣ ή εμφράγματος
Πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος
Συνοδός περιφερική αγγειοπάθεια
Πρώιμη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (<45 ετών) ή επανεμφάνιση συμβάντος εντός 2ετίας
Νεφρική Νόσος (GFR< 60 ml/min)
Παρούσα εμφάνιση με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
Stent σε πολλά αγγεία
Σύμπλοκη επαναγγείωση (αγγειοπλαστική στελέχους, διχασμός, χρόνια ολική απόφραξη, μόνο βατό αγγείο)
Ιστορικό θρόμβωσης stent
Παράγοντες που σχετίζονται με την επέμβαση (έκπτυξη stent, υπολειπόμενη περιοχική διαχωρισμού, μεγάλο μήκος stent)

Είναι τελικά η ώρα της οριστικής απόσυρσης της ασπιρίνης;

Μετά τα αποτελέσματα όλων αυτών των τυχαίοποιημένων μελετών, μπορεί κανείς με ενθουσιασμό να θεωρεί τη ΔΑΑ με κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό (κατά προτίμηση ΝΟΑC στη «πλήρη» δοσολογία προφύλαξης για θρομβοεμβολικά επεισόδια) ως τη λογική πρώτη επιλογή στους περισσότερους ασθενείς.^{1,28,30} Τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι με την παράλειψη της ασπιρίνης, οι πιθανότητες να συμβεί κάτι επικίνδυνο, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, είναι πολύ μικρές. Αξιολογώντας χωριστά, καθεμία από αυτές τις μελέτες ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι σαφώς χαμηλότερος με τη ΔΑΑ, χωρίς εμφανή αύξηση του κινδύνου για ισχαιμικά συμβάντα. Ωστόσο, τα ισχαιμικά συμβάματα, τόσο εγκεφαλικά όσο και καρδιακά, είναι περίπου υποδεκαπλάσια σε σύγκριση με τα περιστατικά αιμορραγίας που καταγράφηκαν στο πρωτεύον τελικό σημείο αυτών των μελετών. Ως αποτέλεσμα, καθεμία από αυτές τις μεμονωμένες μελέτες είναι σε μεγάλο βαθμό ανεπαρκής για να ανιχνεύσει μια δυνητική κλινικά σημαντική διαφορά στα καρδιακά ή αγγειακά εγκεφαλικά ισχαιμικά συμβάματα μεταξύ των διαφόρων στρατηγικών θεραπείας, γεγονός που περιορίζει κάπως τον αρχικό ενθουσιασμό για τη ΔΑΑ.

Όπως φάνηκε όμως από τις πρόσφατες μεταanalύσεις, και συγκεκριμένα λόγω του υψηλότερου κινδύνου θρόμβωσης stent και ΕΜ στην τακτική της ΔΑΑ, ο ρόλος της ασπιρίνης δεν θα

πρέπει πάντα να σταματά στην ενδοοσκοπειακή φάση, άλλα σε ορισμένες περιπτώσεις να επιπικύνεται. Σε μια ανάλυση της μελέτης AUGUSTUS με ορόσημο το σημείο πριν και μετά τις 30 ημέρες φάνηκε ότι πολλές φορές δικαιολογείται (έως και επιβάλλεται) η τριπλή θεραπεία στην αρχική φάση. Τις πρώτες 30 ημέρες, η ασπιρίνη προκάλεσε μεν περισσότερες αιμορραγίες (απόλυτη διαφορά κινδύνου, 0,97% [95% CI: 0,23 - 1,70]), αλλά συνδυάστηκε και με λιγότερα σοβαρά ισχαιμικά επεισόδια (απόλυτη διαφορά κινδύνου 0,91% [95% CI: 0,08 - 1,74]) σε σύγκριση με το placebo. Ωστόσο, πέραν των 30 ημερών, οι αντίστοιχοι κίνδυνοι ήταν 1,25% απόλυτη αύξηση της αιμορραγίας έναντι 0,17% μείωση κινδύνου σοβαρών ισχαιμικών επεισοδίων.³⁵ Γίνεται λοιπόν εύκολα αντιληπτό ότι η χρήση της ασπιρίνης για έως και 30 ημέρες οδηγεί σε μια ευνοϊκή αντιστάθμιση μεταξύ της μείωσης σοβαρών ισχαιμικών επεισοδίων με κόστος την αύξηση της αιμορραγίας, αλλά μετά τις 30 ημέρες, συνεχίζει να αυξάνει την πιθανότητα αιμορραγίας χωρίς να μειώνει σημαντικά τα ισχαιμικά συμβάματα.

Τα παραπάνω αποτελέσματα από μόνα τους δε μπορούν να μας παρέχουν ένα συγκεκριμένο εργαλείο απόφασης μεταξύ ΔΑΑ και ΤΑΑ, ωστόσο υπογραμμίζουν την ιδέα ότι οι μεμονωμένοι κίνδυνοι αιμορραγίας και εμφράγματος/θρόμβωσης stent κάθε ασθενούς επηρεάζουν τη συνολική αναλογία κινδύνου-οφέλους και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε κάθε ασθενή. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η πρώιμη διακοπή της ασπιρίνης εκθέτει τους ασθενείς σε υψηλότερους

ισχαιμικούς κινδύνους δεν είναι εξακριβωμένοι. Σαν γεγονός και μόνο, μας υπενθυμίζει τη σημασία της αναστολής της κυκλοξυγενάσης-1 (COX-1) στην πρόληψη των καρδιαγγειακών ισχαιμικών επεισοδίων.³⁶ Από την άλλη, εικάζεται ότι η απόσυρση της ασπιρίνης μπορεί να εκθέσει τους ασθενείς με πτωχή ή μη ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη σε ανεπαρκή αναστολή του P2Y12 νωρίς μετά την PCI ή το ΟΣΣ.³⁷ Το εάν η χρήση της τικαγρελόρης ή της πρασουγρέλης στο πλαίσιο ΔΑΑ μπορεί να ελαχιστοποιήσει τους ισχαιμικούς κινδύνους διατηρώντας παράλληλα το όφελος της αιμορραγίας σε σύγκριση με την ΤΑΑ παραμένει ένα μείζον θέμα προς περαιτέρω έρευνα.

Συμπέρασμα

Η διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI παραμένει μια μεγάλη πρόκληση. Η βέλτιστη στρατηγική θεραπείας για αυτούς τους ασθενείς είναι ασαφής, καθώς η τρέχουσα γνώση δεν υποστηρίζει ένα ενιαίο σχέδιο ή σύσταση για κάθε ασθενή. Η ακριβής ισορροπία των κινδύνων είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή. Ο αιμορραγικός και ο ισχαιμικός/θρομβωτικός κίνδυνος θα πρέπει να αξιολογούνται κατά περίπτωση εξατομικευμένα, γιατί τελικά αυτά θα μας καθορίσουν τον τύπο και τη διάρκεια των σχημάτων αντιθρομβωτικής αγωγής.³⁸ Η ασπιρίνη, αν και όπως φάνηκε από τη μελέτη AUGUSTUS, αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο σε ασθενείς με ΚΜ και PCI, παράλληλα κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στην πρόληψη ισχαιμικών συμβάντων, ειδικά στη αρχική φάση μετά το ΟΣΣ/PCI.³⁹ Επομένως, εν αναμονή νέων δεδομένων, η παραμονή της ασπιρίνης (ΤΑΑ) για μια αρχική περίοδο τουλάχιστον μιας εβδομάδας φαίνεται αρκετή σε ασθενείς με χαμηλό ισχαιμικό/θρομβωτικό κίνδυνο ή/και υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Μεγαλύτερη παραμονή της ασπιρίνης (ΤΑΑ για τέσσερις εβδομάδες ή και παραπάνω;) φαίνεται πως επιβάλλεται σε ασθενείς με αυξημένο ισχαιμικό/θρομβωτικό κίνδυνο (**Πίνακας 4**) ή/και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας.

Βιβλιογραφία

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35:2950-2959. doi: 10.1093/eurheartj/ehu299.
- Krlev 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*. 2011;6:e24964. doi: 10.1371/journal.pone.0024964
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Chaikriangkrai K, Valderrabano M, Bala SK, et al. Prevalence and Implications of Subclinical Coronary Artery Disease in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015; 116:1219-1223. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.041
- Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1433-1441. doi: 10.1001/archinternmed.2010.271.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, 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;381:1107-1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG,

- Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.
10. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.
 11. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, 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* 2019;394:1335–1343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0).
 12. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
 13. Bhatt DL. O PIONEERS! The beginning of the end of full-dose triple therapy with warfarin? *Circulation*. 2017;135:334–337. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.116.025923.
 14. Capodanno D, Huber K, Mehran R, Lip GYH, Faxon DP, Granger CB, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing PCI: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. (2019) 74:83–99. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.016
 15. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, et al. Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2020;5:582–589. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.6175>.
 16. Capodanno D, Di Maio M, Greco A, Bhatt DL, Gibson CM, Goette A, et al. Safety and efficacy of double antithrombotic therapy with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017212>.
 17. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;2019;40:3757–3767. doi:10.1093/eurheartj/ehz732
 18. 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* (2020) 0, 1–9. doi:10.1093/europace/euz345
 19. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):e1-e157. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.013.
 20. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010 Oct;12(10):1360-420. doi: 10.1093/europace/euq350.
 21. ACC/AHA Task Force Members, January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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 practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130:e199–267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040
 22. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
 23. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS

- Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
24. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2016 Oct;32(10):1170-1185. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.591.
 25. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Nov;154(5):1121-1201. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.040.
 26. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
 27. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, 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*. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
 28. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Cannon CP, Eikelboom JW, Gibson CM, Goodman SG, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective: 2021 Update. *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):583-596. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438.
 29. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019 Jul 16;140(3):240-261. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167.
 30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
 31. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2016 Oct;32(10):1170-1185. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.591. Epub 2016 Sep 6. Erratum in: *Can J Cardiol*. 2017 Apr;33(4):552-553. PMID: 27609430.
 32. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
 33. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
 34. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, Eikelboom JW, Price MJ, Moliterno DJ, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective-2018 Update. *Circulation*. 2018 Jul 31;138(5):527-536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.
 35. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, et al. Risk/benefit trade-off of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: insights from AUGUSTUS. *Circulation* 2020;141:1618–1627. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534>.
 36. Gargiulo G, Windecker S, Vranckx P, Gibson CM, Mehran R, Valgimigli M. A Critical Appraisal of Aspirin in Secondary Prevention: Is Less More? *Circulation*. 2016 Dec 6;134(23):1881-1906. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023952.
 37. Valgimigli M, Campo G, de Cesare N, Meliga E, Vranckx P, Furgieri A, et al. Tailoring Treatment With Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel (3T/2R) Investigators. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study. *Circulation* 2009;119:3215–3222. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.833236
 38. Lopes RD, Hong H, Alexander JH. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: finding the sweet spot. *Eur Heart J*. 2019 Dec 7;40(46):3768-3770. doi: 10.1093/eurheartj/ehz823.
 39. Pop C, Ținț D, Petris A. Management of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Sep 24;22(3):659-675. doi: 10.31083/j.rcm2203076.

Has aspirin any role in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention?

Christos Mantis, Nikolaos Kafkas

General Hospital of Attica, "KAT", Cardiology Department

Abstract: Approximately 10% of patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation have atrial fibrillation. Optimal antithrombotic therapy in such patients remains one of the most challenging and difficult scenarios in Cardiology. Triple antithrombotic therapy, consisting of dual antiplatelet therapy with aspirin and P2Y12 inhibitor plus oral anticoagulant, is the combination used for decades to reduce ischemic and thromboembolic events, although significantly increases the risk of severe bleeding. Recently, several clinical trials suggest that aspirin withdrawal and the use of dual antithrombotic therapy, consisting of a P2Y12 inhibitor plus oral anticoagulant, reduce the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI while maintaining the same level of efficiency. On the other hand, some meta-analyses showed an increased risk of thrombotic events by dropping aspirin, such as stent thrombosis and myocardial infarction. In this review, we aim to investigate in which patients the early withdrawal of aspirin is beneficial and in whom aspirin retention is required and what is the exact time point for this to occur.

Key words: Antithrombotic therapy, atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, aspirin.