



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

**ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ ΦΩΤΙΟΣ, (Συντονιστής), Καρδιολόγος, Εκπρόσωπος του Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου (Π.Ι.Σ.).

ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, Καρδιολόγος, Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ».

ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο».

ΒΟΥΔΡΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ, Συντονιστής Καρδιολογικού Τομέα, Διευθυντής Καρδιολόγος, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.)

ΕΦΡΑΙΜΙΔΗΣ ΜΙΧΑΗΛ, Καρδιολόγος, Συντονιστής Καρδιολογικού Τομέα, Διευθυντής Τμήματος Ηλεκτροφυσιολογίας & Βηματοδότησης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ, Γενικός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., , Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.

ΚΟΧΙΑΔΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, Καθηγητής Καρδιολογίας, Διευθυντής της Καρδιολογικής Κλινικής του Πα.Γ.Ν. Ηρακλείου, Πρόεδρος Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας.

ΚΟΡΩΝΙΩΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, Καρδιολόγος, Εκπρόσωπος του Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου (Π.Ι.Σ.)

ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, Καθηγητής Παθολογίας, ΕΚΠΑ

ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΜΠΟΝΙΟΣ ΜΙΧΑΗΛ, Καρδιολόγος, Επιμελητής Β΄ Καρδιολογικού Τομέα, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).

ΠΑΡΙΣΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, Καθηγητής Καρδιολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΣΚΟΥΜΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, Καρδιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ. Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ».

ΣΑΡΑΦΙΔΗΣ ΠΑΝΤΕΛΗΜΩΝ, Αν. Καθηγητής Νεφρολογίας, Νεφρολογική κλινική, Α.Π.Θ, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»

ΣΤΕΡΓΙΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, Παθολόγος, Καθηγητής Παθολογίας – Αρτηριακής Υπέρτασης, ΕΚΠΑ.

ΤΣΙΟΥΦΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, Καρδιολόγος, Καθηγητής ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

ΦΙΛΙΠΠΑΤΟΣ ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ, Καθηγητής Καρδιολογίας, ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».

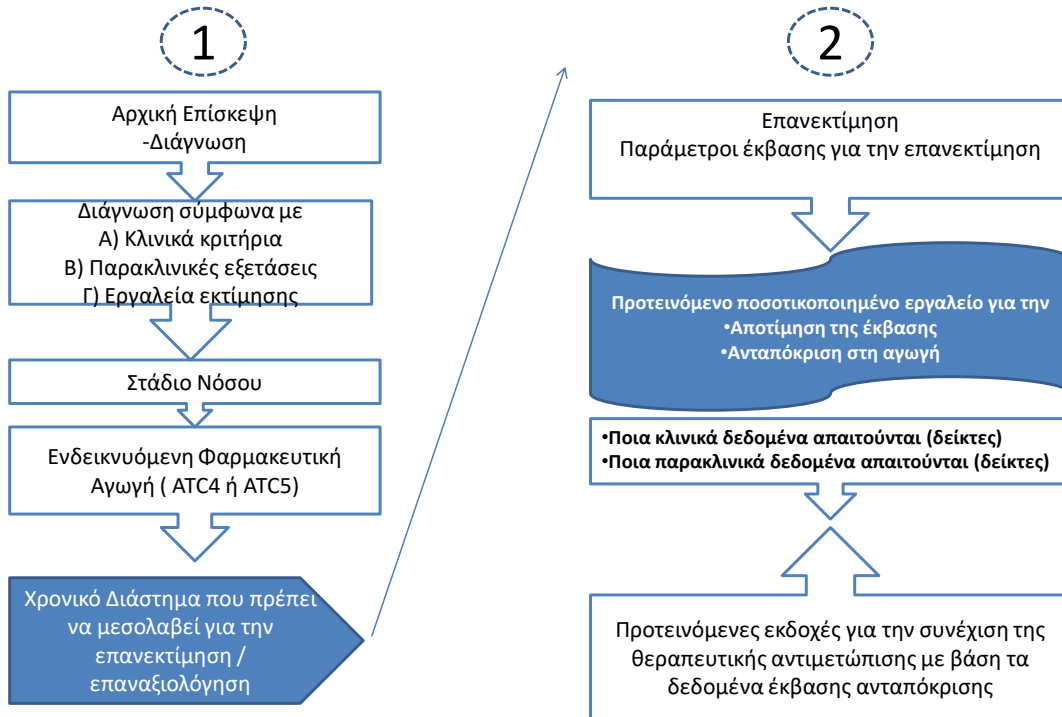
ΧΡΥΣΟΧΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑ, Καρδιολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ».

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

ΤΣΑΠΑΡΙΚΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



Το παρόν θεραπευτικό πρωτόκολλο αναφέρεται στην αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ). Στόχος του κειμένου που ακολουθεί είναι η συνοπτική περιγραφή των δόκιμων και διαθέσιμων στη χώρα μας θεραπευτικών στρατηγικών για τη μείωση του αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου των ασθενών με ΚΜ.

Η ανάγκη ανανέωσης του συνοδευτικού κειμένου του 2018 προέκυψε λόγω της συσσώρευσης επιστημονικών δεδομένων που επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών (NOACs) αλλά και των πρόσφατων δεδομένων που περιορίζουν τη χρήση των NOACs σε ασθενείς με υποκλινική ΚΜ (subclinical AF).

Ορισμός - Ταξινόμηση

Στο πρωτόκολλο αυτό ακολουθούμε τον γενικά αποδεκτό ορισμό της Κολπικής Μαρμαρυγής (ΚΜ) που περιλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (βιβλιογραφική αναφορά 1), που έχει ως εξής:

«Η Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι μια υπερκοιλιακή ταχυκαρδία που χαρακτηρίζεται από μη οργανωμένη κολπική δραστηριότητα και κατά συνέπεια μη αποτελεσματική συστολική λειτουργία των κόλπων. Η ΚΜ έχει τα κάτωθι ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά: α) Άρρυθμα RR διαστήματα (όταν υπάρχει κολποκοιλιακή αγωγή). β) Απουσία διακριτών κυμάτων P και γ) Μη κανονική κολπική εκπόλωση»

Επειδή η διάγνωση της ΚΜ βασίζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα θα πρέπει να τονιστεί ότι σε περίπτωση καταγραφής σε μια και μόνο απαγωγή (π.χ. μόνιτορ παρακολούθησης, φορητές ηλεκτρονικές συσκευές με δυνατότητα καταγραφής ηλεκτροκαρδιογραφήματος σε μια απαγωγή, κ.α.) η συνεχής καταγραφή θα πρέπει να διαρκεί > 30 δευτερόλεπτα και να επιβεβαιώνεται η διάγνωση από ιατρό. Ομοίως θα πρέπει να επιβεβαιώνεται από ιατρό και η τυπική ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση της ΚΜ, που στηρίζεται σε πλήρες ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών. Στις περιπτώσεις αυτές αναφερόμαστε στην **Κλινική Κολπική Μαρμαρυγή**. Σε περίπτωση αυτόματης καταγραφής επεισοδίων ταχείας κολπικής δραστηριότητας (AHREs) από εμφυτεύσιμη συσκευή διαχείρισης του ρυθμού, αναφερόμαστε σε **Μη Κλινική Κολπική Μαρμαρυγή** (Subclinical AF).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση Κολπικής Μαρμαρυγής

Παροξυσμική Κολπική Μαρμαρυγή	Κολπική Μαρμαρυγή που ανατάσσεται αυτόματα ή μετά από ιατρική παρέμβαση εντός 7 ημερών
Εμμένουσα Κολπική Μαρμαρυγή	Κολπική Μαρμαρυγή που εμμένει για περισσότερο από 7 ημέρες και συμπεριλαμβάνει επεισόδια ΚΜ που ανατάχθηκαν μετά από ιατρική παρέμβαση πέραν των 7 ημερών
Από Μακρού Εμμένουσα Κολπική Μαρμαρυγή	Κολπική Μαρμαρυγή που διαρκεί περισσότερο από 12 μήνες σε ασθενείς που αποφασίζουμε να ακολουθήσουμε στρατηγική ελέγχου του ρυθμού
Μόνιμη Κολπική Μαρμαρυγή	Συνεχής Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ) σε ασθενείς που έχει αποφασιστεί ότι δεν θα γίνει καμία προσπάθεια τερματισμού της κι έχει αποφασιστεί να ακολουθηθεί η στρατηγική ελέγχου συχνότητας.

Σημείωση: Ο όρος Χρόνια Κολπική Μαρμαρυγή που χρησιμοποιείται συχνά (Chronic Atrial Fibrillation), δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πλέον γιατί δεν αναφέρεται σε κάποια συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Επιδημιολογία

Η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής στο γενικό πληθυσμό (επιπολασμός της νόσου) βαίνει αυξανόμενη κυρίως ως αποτέλεσμα των δημογραφικών αλλαγών στις κοινωνίες του βιομηχανοποιημένου κόσμου. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι 1 στους 4 Ευρωπαίους θα αναπτύξει κολπική μαρμαρυγή και κάθε έτος εμφανίζονται 120.000 – 215.000 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Συνολικά τα Ευρωπαϊκά δεδομένα δείχνουν ότι 3% των ενηλίκων στην Ευρώπη πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή και το ποσοστό αυτό έχει επιβεβαιωθεί και στη χώρα μας σε ένα μεγάλο δείγμα υγιών εθελοντών από το Ελληνικό Ίδρυμα Καρδιολογίας. Με βάση τα παραπάνω θα μπορούσαμε να υπολογίσουμε σε 330.000 τον αριθμό των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή στη χώρα μας, αλλά είναι σαφές ότι δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ένδειξη για δια βίου αντιπηκτική αγωγή.

Ιατρικές, Κοινωνικές και Οικονομικές επιπτώσεις της κολπικής μαρμαρυγής

A. Ιατρικές: Η κολπική μαρμαρυγή 5πλασιάζει την πιθανότητα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) κι ευθύνεται για περισσότερα από το 1/3 του συνόλου των ΑΕΕ. Να σημειωθεί ότι στη χώρα μας συμβαίνουν 35.000 ΑΕΕ/έτος ενώ τα εμφράγματα του μυοκαρδίου δεν ξεπερνούν τα 20.000 κατ' έτος. Η βαρύτητα των ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι μεγαλύτερη από τα υπόλοιπα ισχαιμικά ΑΕΕ. Αυτό πιθανά οφείλεται στο αυξημένο μέγεθος των θρόμβων που σχηματίζονται εντός του ωτίου του αριστερού κόλπου αλλά και στο γεγονός ότι αυτοί συχνά εμβολίζονται στη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Η θνητότητά τους φτάνει το 25% και προκαλούν αναπηρία στο 50% των ασθενών. Ο απόλυτος κίνδυνος εκδήλωσης ΑΕΕ είναι από 0.5 ως >10% ανά έτος ανάλογα με τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο του ασθενούς, η εκτίμηση του οποίου θα αναπτυχθεί παρακάτω. Πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα (Απρίλιος 2024) από τη Δανία σε πληθυσμό 3.5 εκατομμυρίων ατόμων έδειξε ότι η συχνότερη σοβαρή επιπλοκή της ΚΜ είναι η εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας (δια βίου κίνδυνος 42%). Ο αντίστοιχος κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 20% και για έμφραγμα μυοκαρδίου 9.8 ως 13.7% (βιβλιογραφική αναφορά 2)

Β. Κοινωνικές: Αν και η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνότερη σε μεγάλες ηλικίες απαντά συχνά και σε άτομα κοινωνικά και οικονομικά ενεργά. Η μεγάλη αύξηση της νοσηρότητας που προκαλούν οι παροξυσμοί της κολπικής μαρμαρυγής αλλά και η ανάγκη για συχνή ιατρική παρακολούθηση δημιουργούν ένα επιπρόσθετο κοινωνικό κόστος αυξάνοντας μεταξύ άλλων και την απώλεια σε ημέρες εργασίας. Ακόμα είναι σαφές ότι η κολπική μαρμαρυγή επιβαρύνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών περιορίζοντας τις κοινωνικές δραστηριότητες και τα ταξίδια, ιδίως στην φάση της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής.

Γ. Οικονομικές: Η κολπική μαρμαρυγή είναι εξαιρετικά δαπανηρή νόσος για τα συστήματα υγείας στο βιομηχανοποιημένο κόσμο. Υπολογίζεται ότι απορροφά το 1% του συνόλου των δαπανών υγείας στη Μ. Βρετανία, ενώ αποτελεί τη συχνότερη αρρυθμιολογική αιτία νοσηλείας στο Δυτικό κόσμο. Το κόστος της διαχείρισης της ΚΜ θα αυξηθεί με γεωμετρική πρόοδο τα επόμενα έτη καθώς αυξάνει σημαντικά ο αριθμός των ασθενών αλλά και η ανάγκη των ασθενών για νοσηλεία. Είναι γεγονός ότι ο κυριότερος παράγων που καθορίζει το κόστος της διαχείρισης της νόσου είναι οι ημέρες νοσηλείας και οι δαπάνες που σχετίζονται με την αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και καρδιακή ανεπάρκεια). Πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα από τις ΗΠΑ υπολογίζουν το ετήσιο κόστος της διαχείρισης της ΚΜ σε 12,789 \$ οφειλόμενο κυρίως στις συχνές νοσηλείες (βιβλιογραφική αναφορά 3)

Βασικές αρχές αντιμετώπισης του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή

Η αντιμετώπιση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και κυρίως η πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι η κύρια θεραπευτική προτεραιότητα των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή λόγω του σημαντικού ιατρικού, κοινωνικού και οικονομικού κόστους των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Είναι γενικά αποδεκτό από το σύνολο των ιατρικών ενώσεων αλλά και των συναφών ρυθμιστικών αρχών παγκοσμίως ότι η απόφαση για την έναρξη και το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής πρέπει να λαμβάνεται από το συγκεκριμένο

του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού και του κινδύνου εμφάνισης μείζονος αιμορραγικού συμβάντος.

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, αλλά και οι περισσότερες ιατρικές εταιρείες στον κόσμο, συστήνουν τη χρήση του CHA₂DS₂-VASc score για την εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου των ασθενών με κολλική μαρμαρυγή (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Υπολογισμός και συνιστώσες του CHA₂DS₂-VASc score (Πίνακας από τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας 2020, όπως παρουσιάζεται στη βιβλιογραφική παραπομπή αριθμός 1)

Table 8 CHA₂DS₂-VASc score³³⁴

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

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

Πίνακας 2. Υπολογισμός των κλινικά σημαντικών παραγόντων αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς υπό θεραπείας με αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όπως προτείνονται στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, (Πίνακας από τη βιβλιογραφική παραπομπή αριθμός 1)

Table 9 Risk factors for bleeding with OAC and antiplatelet therapy

Non-modifiable	Potentially modifiable	Modifiable	Biomarkers
Age >65 years	Extreme frailty ± excessive risk of falls ^a	Hypertension/elevated SBP	GDF-15
Previous major bleeding	Anaemia	Concomitant antiplatelet/NSAID	Cystatin C/CKD-EPI
Severe renal impairment (on dialysis or renal transplant)	Reduced platelet count or function	Excessive alcohol intake	cTnT-hs
Severe hepatic dysfunction (cirrhosis)	Renal impairment with CrCl <60 mL/min	Non-adherence to OAC	von Willebrand factor (+ other coagulation markers)
Malignancy	VKA management strategy ^b	Hazardous hobbies/occupations	
Genetic factors (e.g. CYP 2C9 polymorphisms)		Bridging therapy with heparin	
Previous stroke, small-vessel disease, etc.		INR control (target 2.0 - 3.0), target TTR >70% ^c	
Diabetes mellitus		Appropriate choice of OAC and correct dosing ^d	
Cognitive impairment/dementia			

CKD-EPI= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CrCl = creatinine clearance; cTnT-hs = high-sensitivity troponin T; CYP = cytochrome P; GDF-15 = growth differentiation factor-15; INR = international normalized ratio; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; OAC = oral anticoagulant; SBP = systolic blood pressure; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.

^aWalking aids; appropriate footwear; home review to remove trip hazards; neurological assessment where appropriate.

^bIncreased INR monitoring, dedicated OAC clinics, self-monitoring/self-management, educational/behavioural interventions.

^cFor patients receiving VKA treatment.

^dDose adaptation based on patient's age, body weight, and serum creatinine level.

© ESC 2020.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, που αποτελούν οδηγό και άλλων ιατρικών εταιρειών, τα βασικά σημεία της αντιμετώπισης του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή έχουν ως εξής:

- **Με εξαίρεση τους ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες και τους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs) προτείνονται σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs).**
- **Οι ασθενείς χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου (CHADS-VASc score = 0 για τους άνδρες ή 1 για τις γυναίκες) ΔΕΝ πρέπει να υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή.**
- **Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν οι άντρες ασθενείς με CHADS-VASc score ≥ 2 και οι γυναίκες ασθενείς με CHADS-VASc score ≥ 3.**

- Οι άντρες ασθενείς με CHADS-VASc score = 1 και οι γυναίκες ασθενείς με CHADS-VASc score = 2 πρέπει να υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή λαμβάνοντας υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και την προτίμησή τους
- Ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα και μέτρια ή σημαντική στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας πρέπει να αντιμετωπίζονται με ανταγωνιστές της βιταμίνης K και στόχο INR 2 ως 3 ή υψηλότερο ανάλογα με τα λοιπά χαρακτηριστικά τους.
- Όταν ένας ασθενής ξεκινάει από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και λαμβάνει ανταγωνιστές της βιταμίνης K πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην επίτευξη υψηλού χρόνου παραμονής εντός των θεραπευτικών ορίων (TTR)(class I recommendation, level of evidence A).
- Όταν ένας ασθενής τίθεται σε αγωγή με NOACs πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή της ορθής δόσης αλλά και της καλής συμμόρφωσης στην αγωγή.

Οι συστάσεις που ακολουθούν περιγράφουν θεραπευτικές παρεμβάσεις που αποθαρρύνονται από τις οδηγίες (class III recommendation, harm) ως μη επωφελείς για τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή:

- Η μονοθεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά πρέπει να αποφεύγεται ανεξάρτητα από τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Τα NOACs (arixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) δεν συνιστώνται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας και σε ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα.

Εναλλακτικές αλλά όχι εξίσου αποτελεσματικές θεραπείες για ασθενείς που δεν ανέχονται ή δεν μπορούν να λάβουν από του στόματος είναι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη (παρά την απουσία ουσιαστικής τεκμηρίωσης σε περιβάλλον ειδικά σχεδιασμένης κλινικής μελέτης, αφού στη μελέτη ACTIVE-W ο ετήσιος κίνδυνος ήταν 5.6% έναντι 3.9% στην ομάδα της αντιπηκτικής αγωγής) και ο συνδυασμός τριφλουζάλης με ανταγωνιστές της βιταμίνης και στόχο INR 1.5-2.0 (που στη μελέτη NASPE-AF απεδείχθη το ίδιο αποτελεσματικός και ασφαλής με την κλασική αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης K).

Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με Μη Κλινική Κολπική Μαρμαρυγή (Subclinical AF).

Η ανάπτυξη κι εξάπλωση αλγόριθμων καταγραφής και ποσοτικοποίησης της ΚΜ από τις συσκευές παρακολούθησης του ρυθμού έχουν αυξήσει τα τελευταία χρόνια τον αριθμό των ασθενών που τίθενται σε αντιπηκτική αγωγή. Η καταγραφή της ΚΜ γίνεται κυρίως από εμφυτευμένες συσκευές παρακολούθησης του ρυθμού (ILRs) και από συσκευές διαχείρισης του ρυθμού (βηματοδότες και απινιδωτές). Το ζήτημα της ορθής αντιμετώπισης των ασθενών που δεν έχουν καταγεγραμμένη σε ΗΚΓμα ΚΜ αλλά ΜΟΝΟ καταγραφή από τις προαναφερθείσες συσκευές έθεσαν 2 μεγάλες μελέτες η μελέτη NOAH-AFNET 6 και η μελέτη ARTESiA (βιβλιογραφικές αναφορές 5 και 6).

Στις 2 αυτές μελέτες συμπεριελήφθησαν ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και διάρκεια επεισοδίων ΚΜ μεγαλύτερη από 6 λεπτά. Και οι 2 μελέτες αλλά και η μεταανάλυση τους, έδειξαν ότι η χορήγηση edoxaban και arixaban αντίστοιχα ΔΕΝ βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών λόγω της αύξησης των αιμορραγικών συμβάντων. Μάλιστα, στη NOAH-AFNET 6 τα αποτελέσματα ήταν το ίδιο ισχυρά ακόμα και για τους ασθενείς με διάρκεια ΚΜ ≥ 24 h. Παρά τη διατύπωση μεγάλου αριθμού υποθέσεων και ερμηνειών τα δεδομένα ΔΕΝ μας επιτρέπουν σήμερα να επεκτείνουμε την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με Μη Κλινική Κολπική Μαρμαρυγή (Subclinical AF). Συμπερασματικά,

- ***ΔΕΝ πρέπει να χορηγείται από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με Μη Κλινική Κολπική Μαρμαρυγή (Subclinical AF) ανεξάρτητα από τη διάρκεια των επεισοδίων της καταγεγραμμένης από συσκευή διαχείρισης ρυθμού Κολπικής Μαρμαρυγής.***

Περισσότερα δεδομένα αναμένονται και η ενδελεχής προσπάθεια καταγραφής ηλεκτροκαρδιογραφήματος με ΚΜ σε ασθενείς με AHREs και υψηλό καρδιοεμβολικό κίνδυνο, αποτελεί τη μόνη δόκιμη προσέγγιση σήμερα.

Μη Φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή

Απόφραξη του Ωτίου του Αριστερού Κόλπου

Αναμένονται σημαντικές μελέτες για την προστασία που παρέχει η διαδερμική επεμβατική σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου αλλά με τα υπάρχοντα δεδομένα:

Η διαδερμική επεμβατική σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου δεν προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής (class IIb recommendation, level of evidence B για ασθενείς που δεν έχουν δυνατότητα λήψης οιασδήποτε αντιπηκτικής αγωγής).

ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ (NOACs)

A. ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΜΟΝΙΜΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΛΛΑ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΕΠΙΛΕΚΤΙΚΗ ΑΝΑΤΑΞΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ.

- Προτείνεται η πρόσκαιρη αντιπηκτική αγωγή με NOAC ή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (στόχος INR 2.5-3) για 3 εβδομάδες πριν και 4 εβδομάδες μετά την ανάταξη.

B. ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΜΟΝΙΜΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΛΛΑ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΚΑΤΑΛΥΣΗΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ.

- Προτείνεται η αντιπηκτική αγωγή για 2 μήνες μετά την επέμβαση με NOAC ή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (στόχος INR 2.5-3). Να σημειωθεί ότι μετά το διάστημα των 2 μηνών η ανάγκη για μόνιμη από του στόματος αντιπηκτική αγωγή καθορίζεται από το βασικό, προ της επέμβασης, θρομβοεμβολικό κίνδυνο.

2. Επιλογή δόσεων

Τα δεδομένα που έχουν συγκεντρωθεί από τη χρήση των NOACs στην Ευρώπη αλλά και τα δεδομένα από την ηλεκτρονική συνταγογράφηση στη χώρα μας αναδεικνύουν ένα μεγάλο πρόβλημα από τη χρήση των NOACs στην κλινική πράξη. Πολύ συχνά χορηγούνται σε χαμηλότερες των συνιστομένων δόσεων. Με βάση το γεγονός ότι οι δόσεις που έχουν εγκριθεί έχουν επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες κι έχουν λάβει την έγκριση του EMA και του ΕΟΦ πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η χρησιμοποίηση διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων είναι αδόκιμη και συνοδεύεται από ηθικές, ιατρικές και νομικές ευθύνες. Επιπλέον σειρά δημοσιεύσεων έχουν δείξει ότι η υιοθέτηση χαμηλότερων δόσεων συνοδεύεται από απώλεια της αποτελεσματικότητας των NOACs και χαρακτηρίζεται από αυξημένα θρομβοεμβολικά

συμβάντα. Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται οι προϋποθέσεις χορήγησης των μειωμένων δόσεων των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών όπως αυτές αναφέρονται στα αντίστοιχα εγκεκριμένα φύλλα οδηγιών των φαρμάκων.

Πίνακας 5. Προϋποθέσεις χορήγησης των μειωμένων δόσεων των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (dabigatran 110 mg, rivaroxaban 15mg και apixaban 2,5 mg), όταν χορηγούνται για την πρόληψη του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή

Dabigatran 110 mg (δισ ημερησίως)	1. Ηλικία \geq 80 έτη 2. Συγχορήγηση βεραπαμίλης 3. Τεκμηριωμένα υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος (π.χ. HAS-BLED \geq 3)*‡
Rivaroxaban 15 mg (άπαξ ημερησίως)	Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 ως και 49 ml/min *†‡
Apixaban 2,5 mg (δισ ημερησίως)	Ασθενείς με τουλάχιστον 2 εκ των 3 κάτωθι χαρακτηριστικών: 1. Ηλικία \geq 80 έτη 2. Κρεατινίνη \geq 1.5 mg/dl † 3. Σωματικό βάρος \leq 60 kg

* Το HAS-BLED score δεν προτείνεται στο φύλλο οδηγιών και είναι γεγονός ότι δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς για τα μη κουμαρινικά αντιπηκτικά. Η χρήση του προτείνεται επί τη απουσία καλύτερα τεκμηριωμένης αλλά και αντικειμενικής εκτίμησης του υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

† Για τον υπολογισμό της κάθαρσης κρεατινίνης έχει χρησιμοποιηθεί και προτείνεται ο τύπος των Cockcroft και Gault

‡ Στην Ευρώπη, σε αντίθεση με τις ΗΠΑ, δεν προτείνεται η χρησιμοποίηση των νεότερων αντιπηκτικών σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης $<$ 30 ml/min.

3. Επιλογή αντιπηκτικών

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να επιτρέπουν την άμεση σύγκριση των NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban). Να σημειωθεί ότι στη χώρα μας δεν κυκλοφορεί το edoxaban.

Ομοίως, δεν υπάρχουν δεδομένα που να επιτρέπουν τη σύγκριση της βαρφαρίνης με την ασενοκουμαρόλη. Στη χώρα μας είναι διαθέσιμες και οι δυο ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

Βιβλιογραφία

1. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42(5);373-498
2. Vinter N., et al. Temporal trends in lifetime risks of atrial fibrillation and its complications between 2000 and 2022: Danish, nationwide, population based cohort study. *BMJ* 2024; 385:e077209.
3. Peigh G., et al. Impact of Atrial Fibrillation Burden on Health Care Costs and Utilization. *JACC Clin Electrophysiol*, 2024 Apr;10(4):718-730.
4. Andrikopoulos G, et al. MANAGE-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in Greece: the MANAGE-AF study. *Hellenic J Cardiol*. 2014 Jul-Aug;55(4):281-7.
5. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, Camm AJ, Diener HC, Becher N, et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with atrial high-rate episodes. *N Engl J Med* 2023;389: 1167–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303062>
6. Healey JS, Lopes RD, Granger CB, Alings M, Rivard L, McIntyre WF, et al. Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2024;390:107–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310234>.