



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ
(ΦΕΚ 505/ΥΟΔΔ/13.10.2017)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

ΜΑΙΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ.....	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.....	5
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ.....	6
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	7
Α. ΟΡΙΣΜΟΣ.....	7
Β. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	7
Γ. ΙΑΤΡΙΚΕΣ, ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ.....	8
Δ. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	8
Ε. ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ (NOACs).....	12
ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	15

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Πατσουράκος Φώτιος (Συντονιστής). Καρδιολόγος-Αρχίατρος ε.α. Πρόεδρος Ένωσης Ελευθεροεπαγγελματιών Καρδιολόγων Ελλάδος. Εκπρόσωπος Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου

Ανδρικόπουλος Γεώργιος. Καρδιολόγος, Δ/ντής Καρδιολογικής Κλινικής. "Ερρίκος Ντυνάν Hospital center", Πρόεδρος Ινστιτούτου για τη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική αγωγή (ΙΜΕΘΑ)

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος. Καρδιολόγος, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Β΄ Παν. Καρδ/κή Κλινικής Π.Γ.Ν.«ΑΤΤΙΚΟΝ»

Θηραΐος Ελευθέριος. Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Κορωνιώτης Γεώργιος. Καρδιολόγος, Ειδικός γραμματέας Ελευθεροεπαγγελματιών Καρδιολόγων Ελλάδος Υποστράτηγος υγ/κου ΕΛ ΑΣ εα.

Λυμπερόπουλος Ευάγγελος. Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Νταβλούρος Περικλής. Καρδιολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών

Ντουνιάς Γεώργιος. Δ/ντής Επαγγελματικής και Βιομηχανικής Υγιεινής της Ε.Σ.Δ.Υ

Παρίσης Ιωάννης. Αναπλ. Καθηγητής Καρδιολογίας, Β΄ Παν/κή Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Πατσιλιάνος Σωτήριος. Καρδιολόγος, Δ/ντής Ε.Σ.Υ. Γ.Ν. Νέας Ιωνίας «ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΕΙΟ»

Σκούμας Ιωάννης. Καρδιολόγος, Δ/ντής ΕΣΥ Α΄ Παν. Κλινικής Γ.Ν. Αθηνών «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Στεργίου Γεώργιος. Καθηγητής Παθολογίας & Υπέρτασης. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Τσιούφης Κωνσταντίνος. Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ, Πρόεδρος Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ΕΚΕ)

Υφαντής Γεώργιος. Καρδιολόγος, Δ/ντής ΕΣΥ Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Φιλιππάτος Γεράσιμος. Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χρυσόχου Χριστίνα. Καρδιολόγος, Επιμελήτρια Α ΕΣΥ, Α΄ Παν/κή Κλινική Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραΐος Ελευθέριος. Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD, PhD. Παθολόγος. Συνεργάτης Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης. Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή

Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι από τις πλέον συχνές παθήσεις που προσβάλλουν τον άνθρωπο και η σημαντικότερη αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών και ανδρών στην Ευρώπη. Ευθύνονται για το 50% από όλους τους θανάτους στην Ευρώπη, προκαλώντας πάνω από 4,35 εκατομμύρια θανάτους κάθε έτος στα 52 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής ζώνης της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, πάνω από 1,9 εκατομμύρια θανάτους στην Ευρωπαϊκή Ένωση κάθε χρόνο και 17,7 εκατομμύρια παγκοσμίως ετησίως (το 31% όλων των θανάτων παγκοσμίως τα επόμενα 15 χρόνια).

Αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι να αυξάνεται και η δαπάνη για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την έλευση νέων θεραπειών με φάρμακα αλλά και επεμβατικών μεθόδων. Σημειωτέον ότι το 2016 το 27% της φαρμακευτικής δαπάνης στην Ελλάδα ήταν για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η ομάδα εργασίας που ανέλαβε την σύνταξη διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων στα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελείται από επιφανείς επιστήμονες της Πανεπιστημιακής κοινότητας, του Εθνικού συστήματος Υγείας και των Ελευθεροεπαγγελματιών Καρδιολόγων.

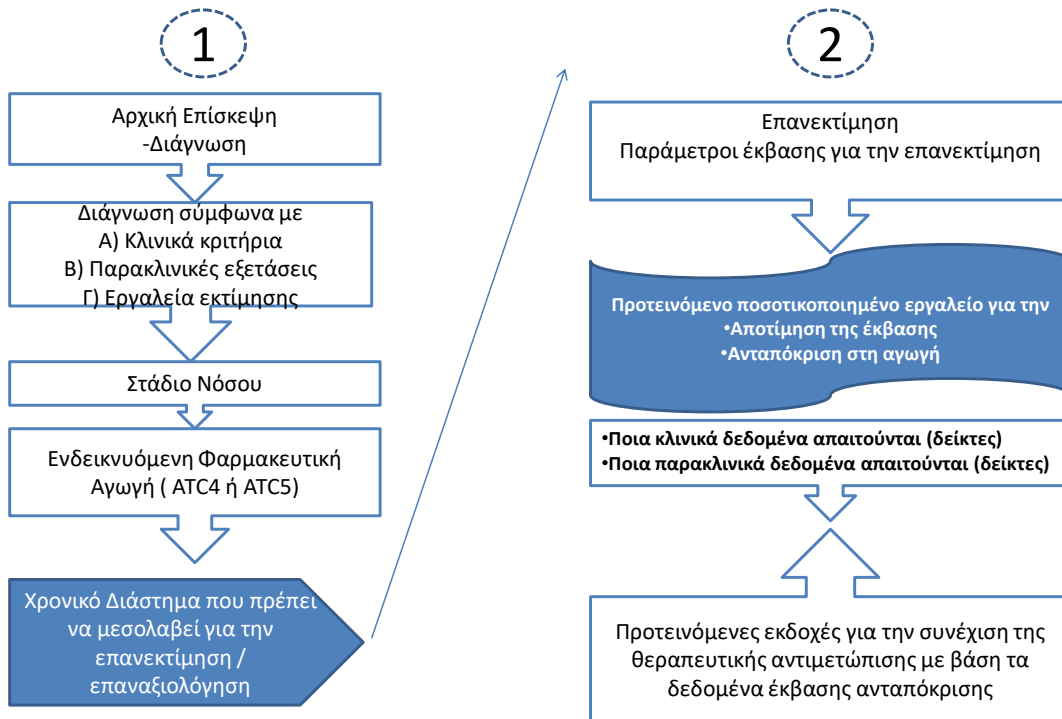
Βασικός στόχος και σκοπός των πρωτοκόλλων τα οποία είναι εναρμονισμένα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες και η διαχρονική επικαιροποίησή τους, είναι η ενημέρωση και εκπαίδευση των ιατρών στην άσκηση της ορθής Ιατρικής. Παράλληλα μέσω αυτών και της σωστής εφαρμογής των θα περιοριστεί και θα εξαλειφθεί η μη ορθή συνταγογράφηση προς όφελος κυρίως των πολιτών αλλά και των ιατρών.

Τέλος θα υπάρξει περιορισμός της φαρμακευτικής δαπάνης αλλά και περιττών διαγνωστικών εξετάσεων με την ορθή εφαρμογή τους με τελικό αποδέκτη τον Έλληνα πολίτη, αφού τα κονδύλια αυτά θα διοχετευθούν σε άλλες παθήσεις και ομάδες ασθενών. Καθήκον όλων μας είναι η σωστή εφαρμογή τους και συνεργασία όλης της Ιατρικής κοινότητας για την διαφύλαξη του μέγιστου αγαθού που είναι η Υγεία.

Φ.Ν. Πατσουράκος
Καρδιολόγος-Αρχίατρος ε.α.
Πρόεδρος Ελευθεροεπαγγελματιών Καρδιολόγων Ελλάδος
Συντονιστής Ομάδας Εργασίας

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Α.ΟΡΙΣΜΟΣ

Η Κολπική Μαρμαρυγή είναι η συχνότερη διαταραχή του ρυθμού και μια από τις κυριότερες αιτίες εισαγωγών και δαπανών των συστημάτων υγείας στο βιομηχανοποιημένο κόσμο. Παρά την έλλειψη ενός καλά τεκμηριωμένου ορισμού είναι γενικά αποδεκτό ότι η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να τεθεί όταν σε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών δεν υπάρχει εμφανής, σαφής και οργανωμένη κολπική δραστηριότητα (κύματα P) ενώ η κοιλιακή εκπόλωση (συμπλέγματα QRS) είναι συνήθως ασύγχρονη. Σε παλαιότερες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας είχε καθοριστεί ότι επί απουσίας ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών η διάγνωση μπορεί να τεθεί σε συνεχή καταγραφή του ρυθμού διάρκειας τουλάχιστον 30 δευτερολέπτων. Η διάρκεια της καταγραφής που απαιτείται σε συνεχή καταγραφή του ρυθμού (Holter ρυθμού) αποτελεί συχνά αφορμή υπερδιάγνωσης της νόσου γιατί βραχείας διάρκειας υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες χαρακτηρίζονται ως περίοδοι «κολπικής μαρμαρυγής» χωρίς να πληρούνται τα παραπάνω διαγνωστικά κριτήρια.

Επειδή η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής συνοδεύεται από ανάγκη τροποποίησης της θεραπευτικής αγωγής και συχνά από την ανάγκη λήψης δια βίου αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να αποφεύγεται τόσο η ελλιπής διάγνωση όσο και η υπερδιάγνωση της νόσου. Οι παθήσεις με τις οποίες πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση πριν τεθεί η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής είναι η κολπική ταχυκαρδία και δη η πολυεστιακή κολπική ταχυκαρδία, η παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με ποικίλλουσα κολποκοιλιακή αγωγή, οι τυπικοί και άτυποι κολπικοί πτερυγισμοί καθώς και όλες οι καταστάσεις που συνοδεύονται από αμβληγρά κύματα P στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας. Σε αντίθεση με το Holter ρυθμού όπου η κολπική μαρμαρυγή συχνά υπερδιαγιγνώσκεται, η διάγνωση της αρρυθμίας γίνεται με ακρίβεια και αποτελεσματικότητα από τις συσκευές διαχείρισης ρυθμού (βηματοδότες, απινιδωτές και ILRs) αλλά η ακριβής επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής που διαγιγνώσκεται με αυτό τον τρόπο στην πρόγνωση των ασθενών παραμένει εισέτι μη σαφώς καθορισμένη.

Β.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

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, υπάρχουν 120.000 – 215.000 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς κατ' έτος στην Ευρωπαϊκή Ένωση όπου ως το 2013 ο συνολικός αριθμός ατόμων με κολπική μαρμαρυγή θα είναι 14-17 εκατομμύρια. 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.

Γ. ΙΑΤΡΙΚΕΣ, ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

1. 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 στις 30 ημέρες 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.

2. 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 τις απώλειες ημερών 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.

3. 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 κατά το 2008 απορρόφησε 6-26 δισεκατομμύρια δολάρια στις Η.Π.Α. Το κόστος αυτός 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).

Δ. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

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 συγκερασμό 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 κολπική μαρμαρυγή (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Υπολογισμός του CHA₂DS₂-VASc score (Πίνακας από τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, όπως παρουσιάζεται στη βιβλιογραφική παραπομπή αριθμός 9)

Table 11 Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack, and systemic embolism in the CHA₂DS₂-VASc score

CHA ₂ DS ₂ -VASc risk factor	Points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left-ventricular ejection fraction	+1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
Age 75 years or older	+2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	+2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
Age 65–74 years	+1
Sex category (female)	+1

CHA₂DS₂-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

Πίνακας 2. Υπολογισμός των κλινικά σημαντικών παραγόντων αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου όπως προτείνονται στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, (Πίνακας από τη βιβλιογραφική παραπομπή αριθμός 9)

Table 12 Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients based on bleeding risk scores

Hypertension (especially when systolic blood pressure is > 160 mmHg) ^{abc}
Labile INR or time in therapeutic range <60% ^a in patients on vitamin K antagonists
Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs ^{bd}
Excess alcohol (≥8 drinks/week) ^{bd}
Anaemia^{bc,d}
Impaired renal function ^{abc,d}
Impaired liver function ^{ab}
Reduced platelet count or function ^b
Age^a (>65 years)^a (≥75 years)^{bc,d}
History of major bleeding ^{abc,d}
Previous stroke ^{ab}
Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant ^{bc}
Cirrhotic liver disease ^a
Malignancy ^b
Genetic factors ^b
Biomarker-based bleeding risk factors
High-sensitivity troponin ^a
Growth differentiation factor-15 ^a
Serum creatinine/estimated CrCl ^b

ABC = age, biomarkers, clinical history; ATRIA = AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation; CKD = chronic kidney disease; CrCl = creatinine clearance; HAS-BLED = hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years), drugs/alcohol concomitantly (1 point each); HEMORR₂HAGES = hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy, older (age >75), reduced platelet count or function, rebleeding risk (prior bleed; 2 points), hypertension (uncontrolled), anaemia, genetic factors (CYP 2C9 polymorphisms), excessive fall risk (including neuropsychiatric disease), and stroke; INR = international normalized ratio; ORBIT = Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.

^aDerived from the HAS-BLED score.³⁸⁴

^bDerived from the HEMORR₂HAGES score.³⁸³

^cDerived from the ATRIA score.³⁸⁵

^dDerived from the ORBIT score.³⁸⁸

^eDerived from the ABC bleeding score.³⁸⁷

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

- Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν όλοι οι άντρες ασθενείς με CHA2DS2-VASc ≥ 2 και όλες οι γυναίκες ασθενείς με CHA2DS2-VASc ≥ 3 (class I recommendation, level of evidence A).
- Οι άντρες ασθενείς με CHA2DS2-VASc =1 και οι γυναίκες ασθενείς με CHA2DS2-VASc =2 πρέπει να υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή λαμβάνοντας υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και την προτίμησή τους (class IIa recommendation, level of evidence B).
- 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 (class I recommendation, level of evidence B).
- Όταν ένας ασθενής ξεκινάει από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και μπορεί να λάβει νεότερα αντιπηκτικά (NOACs), αυτά είναι προτιμότερα από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (class I recommendation, level of evidence A).
- 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).
- Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που βρίσκονται ήδη σε αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης K που δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά (χαμηλό TTR) ή που επιθυμούν να αλλάξουν αγωγή και δεν έχουν αντένδειξη στα NOACs (π.χ. προσθετική μεταλλική βαλβίδα) είναι υποψήφιοι για αγωγή με NOACs (class IIa recommendation, level of evidence A).

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:

- Συνδυασμοί αντιπηκτικών με αντιαιμοπεταλιακά χωρίς συνοδό ένδειξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πρέπει να αποφεύγονται λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου
- Η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να αποφεύγεται τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες που δεν έχουν επιπρόσθετους παράγοντες αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου
- Η μονοθεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά πρέπει να αποφεύγεται ανεξάρτητα από τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Τα NOACs (apixaban, 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 αντιπηκτική αγωγή 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). Δόκιμος ακόμα είναι 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).

Πολύ φτωχό είναι το επίπεδο τεκμηρίωσης για την διαδερμική επεμβατική σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου και για το λόγο αυτό δεν προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (class IIa recommendation, level of evidence B μόνο για ασθενείς που δεν έχουν δυνατότητα λήψης οιασδήποτε αντιπηκτικής αγωγής). Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα καθώς και μελέτες έναντι φαρμακευτικής αγωγής με NOACs προκειμένου να εξαχθούν αξιόπιστα δεδομένα για την κλινική αξία των παρεμβάσεων αυτών.

E. ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ (NOACs)

1. Επιλογή ασθενών

Είναι γεγονός ότι η εισαγωγή στη θεραπευτική των NOACs έχει συμβάλει στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή αλλά και στη σημαντική αύξηση των ασθενών που θεραπεύονται με αντιπηκτική αγωγή και όχι με αντιαιμοπεταλιακά όπως αποδεδειγμένα συνέβαινε παλαιότερα στον Ελληνικό πληθυσμό (μελέτες MANAGE-AF, RAFTING και ODYSSEY). Η εκτεταμένη διεθνής εμπειρία από τη σχεδόν δεκαετή χρήση τους και οι μετεγκριτικές μελέτες του FDA και του EMA έχουν δείξει ότι η αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους στην κλινική πράξη είναι τουλάχιστον σε συνάφεια με τα αποτελέσματα των μεγάλων εγκριτικών μελετών (RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE και ENGAGE-AF). Επιπλέον, η διεθνής εμπειρία έχει δείξει ότι η εξάπλωση της χρήσης τους όπου αυτή υποστηρίζεται από τα συστήματα υγείας είναι πολύ μεγάλη κι εντός 3-5 ετών υποσκελίζουν τη θέση των ανταγωνιστών της βιταμίνης K ως θεραπεία επιλογής για την προστασία από το θρομβοεμβολικό κίνδυνο που συνοδεύει την κολπική μαρμαρυγή. Το απλό δοσολογικό σχήμα, η απουσία ανάγκης συχνής παρακολούθησης του χρόνου προθρομβίνης, οι μειωμένες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και η μη εξάρτηση της δοσολογίας από τη διατροφή είναι μερικοί από τους σημαντικότερους λόγους που συντελούν στο προαναφερθέν γεγονός.

Από την άλλη πλευρά όμως η υιοθέτηση των NOACs ως θεραπεία πρώτης γραμμής επιβαρύνει τα συστήματα υγείας με ένα σημαντικά υψηλότερο αρχικό κόστος αν και είναι γενικά αποδεκτό ότι κατά την πάροδο των ετών το κόστος αυτό αποσβένεται από την καλύτερη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας σε σχέση με τις εναλλακτικές θεραπείες. Για τους παραπάνω λόγους σε πολλά συστήματα υγείας έχουν προταθεί και υιοθετηθεί τρόποι που αποσκοπούν στην καλύτερη επιλογή των ασθενών για την χρήση των NOACs ως αρχική θεραπεία επιλογής. Μια αρχική προσέγγιση που είχε χρησιμοποιηθεί σε κάποιες χώρες ήταν η χρήση των NOACs σε ασθενείς που δεν παρουσίαζαν υψηλές τιμές TTR (<65%) κατά τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K, δηλαδή τους ασθενείς που

αποτυγχάνουν να θεραπευθούν ικανοποιητικά με τα παλαιότερα αντιπηκτικά. Η πρακτική αυτή δεν είναι ευρέως αποδεκτή γιατί, όπως απεδείχθη και σε πολλές κλινικές μελέτες, η υποβέλτιστη ρύθμιση του INR συνοδεύεται από σημαντικό κλινικό κόστος σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και δημιουργεί κοινωνικούς και ηθικούς προβληματισμούς αφού μεγάλο μέρος όσων έχουν την οικονομική δυνατότητα καταφεύγει εξ αρχής στη θεραπεία με NOACs. Μια πιο συνετή προσέγγιση είναι η χρησιμοποίηση δεικτών και κριτηρίων που προβλέπουν την απάντηση των ασθενών στη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Ο πιο καλά τεκμηριωμένος δείκτης για το σκοπό αυτό είναι το SAMe-TT₂R₂ score (Πίνακας 3)

Πίνακας 3. Περιγραφή παραγόντων που καθορίζουν την τιμή του SAMe-TT₂R₂ score όπως αυτό περιγράφεται στη βιβλιογραφική αναφορά με αριθμό 13.

Table 1 SAMe-TT₂R₂ score

	Definitions	Points
S	Sex (female)	1
A	Age (< 60 years)	1
Me	Medical history ^a	1
T	Treatment (interacting drugs, e.g. amiodarone for rhythm control)	1
T	Tobacco use (within 2 years)	2
R	Race (non-Caucasian)	2
Maximum points		8

^aMore than two of the following: hypertension, diabetes, coronary artery disease/ myocardial infarction, peripheral arterial disease, congestive heart failure, previous stroke, pulmonary disease, and hepatic or renal disease.

Ο NICE, ο οργανισμός που αξιολογεί τις θεραπείες που χρησιμοποιούνται στο NHS στη Μ. Βρετανία, έχει προτείνει τη χρήση NOACs σε όλους τους ασθενείς που έχουν SAMe-TT₂R₂ score >2 με το σκεπτικό ότι οι ασθενείς αυτοί είναι εξαιρετικά πιθανό ότι θα καταφύγουν τελικά σε αυτή τη θεραπεία αφού οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ συχνά αποτυγχάνουν να προσφέρουν ικανοποιητική μακροχρόνια θεραπεία.

Με βάση τα παραπάνω προτείνεται ο παρακάτω θεραπευτικός αλγόριθμος:

A. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΗΔΗ ΣΕ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΑΤΜΙΝΗΣ Κ Η ΝΟΑCs ΧΩΡΙΣ ΝΑ ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ Η ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΚΑΛΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΩΓΗ
 Προτείνεται η συνέχιση της αυτής αντιπηκτικής αγωγής

A1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΗΔΗ ΣΕ ΔΟΚΙΜΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΝΟΑC ΚΙ ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ Η ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ

Προτείνεται η δυνατότητα αλλαγής της αντιπηκτικής αγωγής σε άλλο ΝΟΑC ή σε ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ με πολύ καλό έλεγχο της θεραπείας (TTR ≥ 65%)

A2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΗΔΗ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ ΚΙ ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ Η ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΜΕ ΚΑΛΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ INR (TTR ≥ 65%)

Προτείνεται η δυνατότητα αλλαγής της αντιπηκτικής αγωγής σε κάποιο NOAC

A3. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΗΔΗ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ, ΔΕΝ ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ Η ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΑΛΛΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΚΑΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ (TTR < 65%)

Προτείνεται η δυνατότητα αλλαγής της αντιπηκτικής αγωγής σε κάποιο NOAC εφόσον αποδεδειγμένα το TTR του ασθενούς είναι χαμηλότερο από 65%

B. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΤΟΣΟ ΜΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ ΟΣΟ ΚΑΙ ΜΕ NOACs Η ΔΕΝ ΑΝΕΧΟΝΤΑΙ ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Προτείνονται οι κάτωθι θεραπευτικές επιλογές:

- VKA με στόχο INR 1.5-2.0 και συγχορήγηση τριφλουζάλης
- Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Γ. ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

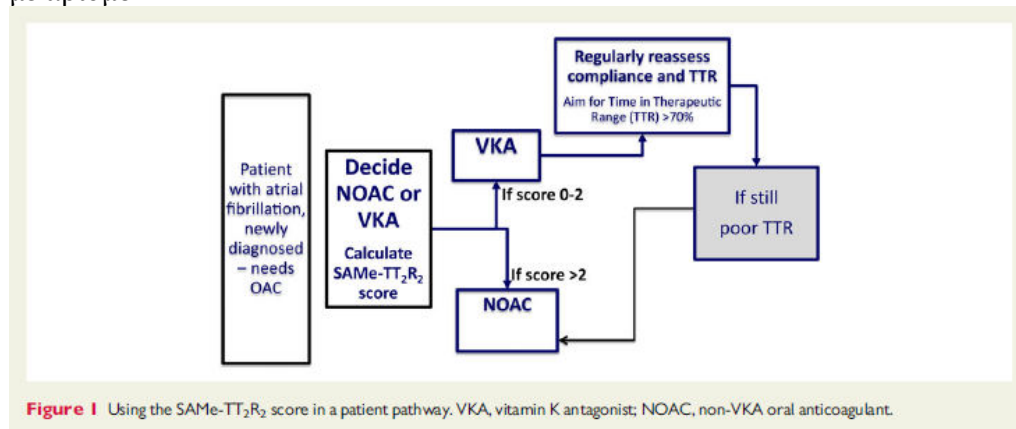
Γ1. Προτείνεται η έναρξη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής εφόσον το CHA2DS2-VASc score είναι ≥1 στους άντρες και ≥2 στις γυναίκες με:

i) VKA και στόχο TTR ≥ 65%

ή

ii) NOAC εφόσον το SAMeTT2R2 score >2 (Πίνακας 4)

Πίνακας 4. Σχηματική παρουσίαση προτεινόμενου θεραπευτικού αλγορίθμου για ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα κοιλιακή μαρμαρυγή όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφική αναφορά με αριθμό 17.



Γ2. ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΜΟΝΙΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ 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.

Γ3. ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΜΟΝΙΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ 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 K (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 κυριότερες προϋποθέσεις χορήγησης των μειωμένων δόσεων των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών όπως αυτές αναφέρονται στα αντίστοιχα εγκεκριμένα φύλλα οδηγιών των φαρμάκων. Η πέραν των αναφερομένων σε αυτόν τον πίνακα χρήση των μειωμένων δόσεων οφείλει να απαιτεί επαρκή κλινική τεκμηρίωση και βέβαια απευθύνεται σε εξαιρετικά μικρό αριθμό ασθενών.

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 κολπική 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 καθαρή κρεατινίνη 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 καθαράς κρεατινίνης έχει χρησιμοποιηθεί στην εγκριτική μελέτη του rivaroxaban ο τύπος των Cockcroft και Gault

‡ Στην Ευρώπη δεν προτείνεται η χρησιμοποίηση των νεότερων αντιπηκτικών σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με καθαρή κρεατινίνη $<$ 30 ml/min.

3. Επιλογή αντιπηκτικών

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες 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 K αλλά κυρίως χρησιμοποιείται η ασενοκουμαρόλη.

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847.
2. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142–1147.
3. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–953.
4. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.
5. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735–742.e2.
6. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014;37:277–284.
7. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286–292.
8. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:313–320.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the

management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.Europace. 2016 Nov;18(11):1609-1678. Epub 2016 Aug 27.

10. Urbaniak AM, Strøm BO, Krontveit R, Svanqvist KH. Prescription Patterns of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Across Indications and Factors Associated with Their Increased Prescribing in Atrial Fibrillation Between 2012-2015: A Study from the Norwegian Prescription Database. *Drugs Aging*. 2017 Aug;34(8):635-645. doi: 10.1007/s40266-017-0476-4.

11. Andrikopoulos G, Pastromas S, Mantas I, Sakellariou D, Kyrpizidis C, Makridis P, Goumas G, Stakos D, Gotsis A, Kartalis A, Kazianis G, Babalis D, Toli K, Tzeis S, Papavasileiou M, Kalogeropoulos P, Vardas P; MANAGE-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in Greece: the MANAGE-AF study. *Hellenic J Cardiol*. 2014 Jul-Aug;55(4):281-7.

12. Vardas P, Andrikopoulos G, Baroutsou B; A Greek Prospective Observational Study of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation ODYSSEY Investigators *Hellenic J Cardiol* 2015 Nov-Dec;56(6):475-94.

13. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest* 2013;144:1555–1563.

14. NICE. Atrial fibrillation (update) final scope. <http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave0/638/Scoping/Scope/pdf/English>.

15. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, Mataix L; NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004 Oct 19;44(8):1557-66.

16. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. 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;367:1903–1912.

17. Proietti M1, Lip GY2. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015 Jul;1(3):150-2.