

Πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων επί κοιλιακής μαρμαρυγής

Η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί τη συχνότερη κλινικά σημαντική αρρυθμία, η οποία συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η συχνότητα της ΚΜ στο γενικό πληθυσμό είναι 1% και αυξάνει με την ηλικία, από 0,5% σε ασθενείς <59 ετών έως >5% σε ασθενείς ηλικίας >70 ετών. Με την παράταση της επιβίωσης του γενικού πληθυσμού αναμένεται ότι και η ΚΜ θα παρουσιάσει αύξηση και θα αποτελέσει αυξανόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Η ΚΜ συνδέεται με σημαντικό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, από τα οποία τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΙΑΕΕ) είναι τα κλινικώς σημαντικότερα. Τα ΙΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ είναι γενικώς σοβαρότερα απ' ό,τι σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, είναι συχνότερα θανατηφόρα και μεταξύ των επιζώντων εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπής και υπολειμματικής νευρολογικής νόσου. Την τελευταία δεκαετία επιτεύχθηκε σημαντική πρόοδος όσον αφορά στην πρόληψη των ΙΑΕΕ, με ιδιαίτερα σημαντική την εφαρμογή της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΜ. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή είναι αποτελεσματική, μειώνοντας τα ΙΑΕΕ κατά 68% στους ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ (ΜΒΚΜ) και ακόμη περισσότερο στους ασθενείς με βαλβιδική ΚΜ. Η σχετική αποτυχία της θεραπείας και της πρόληψης αυτής της δυσρυθμίας, που είναι γνωστή για περισσότερο από 100 χρόνια, οφείλονται στη μη πλήρη ακόμη κατανόηση της παθοφυσιολογίας και των παραγόντων κινδύνου που την επιταχύνουν. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες Κ συνιστάται κυρίως σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή εμβολή, όπως ηλικία >65 ετών, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτης και προηγηθέν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Παρόλα αυτά, η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή υποχρησιμοποιείται σε ασθενείς με ΚΜ. Μόνο το 25–50% των ασθενών με ΚΜ με ή χωρίς επιπρόσθετους κινδύνους για ΙΑΕΕ βρίσκονται υπό αντιπηκτική αγωγή. Τα εμπόδια στη χρήση των ρυθμιζόμενων δόσεων αντιβιταμινών Κ περιλαμβάνουν πρακτικές δυσκολίες που συνδέονται με τον ασθενή, το γιατρό και το σύστημα υγείας (πολύπλοκες φαρμακοκινητικές ιδιότητες των αντιβιταμινών Κ, ανάγκη συνεχούς ελέγχου του χρόνου προθρομβίνης και ρύθμιση της δόσης του φαρμάκου, αιμορραγικά επεισόδια, μη συμμόρφωση των ασθενών, αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα, αυξημένο κόστος του ελέγχου-ρύθμισης της αγωγής). Πιθανές λύσεις των προβλημάτων αυτών περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ενημέρωση ασθενών και ιατρών, τη δημιουργία ιατρικών κλινικοεργαστηριακής ρύθμισης της αντιπηκτικής αγωγής, αλλά και τις νεότερες φαρμακευτικές και μη θεραπείες, που αναπτύσσονται με ταχύ ρυθμό τα τελευταία χρόνια.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί τη συχνότερη αρρυθμία που απαντάται στην καθημερινή κλινική πράξη και συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησι-

μότητα (διπλάσια περίπου απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό) από καρδιαγγειακές διαταραχές.¹⁻³

Ο υψηλός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων επί ΚΜ, σχετιζόμενης με στένωση μιτροειδούς ή προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, είναι γνωστός από παλιά, ενώ

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2005, 22(5):467–484
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2005, 22(5):467–484

Ι. Σπηλιωτοπούλου,
Ε. Γρουζή

Τμήμα Αιμοδοσίας,
Νοσοκομείο «ΚΑΤ», Αθήνα

Prevention of thromboembolic
events in atrial fibrillation

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή
Αρρυθμία
Κοιλιακή μαρμαρυγή
Παράγοντες κινδύνου
Πρόληψη
Ximelagatran

Υποβλήθηκε 5.5.2004

Εγκρίθηκε 4.11.2004

μέχρι πρόσφατα στη μη βαλβιδική ΚΜ (ΜΒΚΜ) δεν είχε δοθεί ιδιαίτερη προσοχή. Τα τελευταία όμως χρόνια η ΜΒΚΜ έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), ιδίως στα ηλικιωμένα άτομα.^{4,5}

Σε στένωση της μιτροειδούς, ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων όταν συνυπάρχει ΚΜ είναι 3πλάσιος έως 7πλάσιος απ' ό,τι όταν υπάρχει μόνο στένωση μιτροειδούς. Με τη βοήθεια του υπερηχοκαρδιογραφήματος διαπιστώθηκε θρόμβος αριστερού κόλπου σε ποσοστό 16% των ασθενών με στένωση της μιτροειδούς και ΚΜ, ενώ το ποσοστό αυτό ήταν μόνο 1% σε ασθενείς με στένωση μιτροειδούς και φλεβοκομβικό ρυθμό. Επειδή οι ασθενείς με μη διορθωμένη στένωση της μιτροειδούς παρουσιάζουν συχνά ΚΜ, ιδίως αν συνυπάρχει ανεπάρκεια αορτής, θρόμβος στον αριστερό κόλπο ή προηγηθέν συστηματικό εμβολικό επεισόδιο, θα πρέπει να υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή ακόμη και αν βρίσκονται σε φλεβοκομβικό ρυθμό, λόγω του πολύ υψηλού κινδύνου περαιτέρω συστηματικών εμβολικών επεισοδίων.

Η ΚΜ αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας και θεωρείται η επιδημία της τρέχουσας χιλιετίας.³ Η συχνότητά της στο γενικό πληθυσμό είναι 1%, αλλά αρχίζει να αυξάνεται και στα δύο φύλα από την ηλικία των 40 ετών και άνω, παρουσιάζοντας ταχύτερη αύξηση μετά την ηλικία των 65 ετών, φθάνοντας επίπτωση 10% στα άτομα >80 ετών.^{6,7}

Η μέση ηλικία της ΚΜ είναι περίπου η ηλικία των 75 ετών, με μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες. Επειδή όμως ο αριθμός των γυναικών υπερβαίνει αυτόν των ανδρών στις μεγάλες ηλικίες, ο απόλυτος αριθμός γυναικών και ανδρών με ΚΜ είναι περίπου ίδιος. Η ΚΜ εκτιμάται ότι αφορά σε 6.000.000 ασθενείς στην Ευρώπη και περίπου 3.500.000 στις ΗΠΑ, όπου έχει υπολογιστεί ότι τα επόμενα 50 χρόνια θα υπάρξει αύξηση περίπου 2,5 φορές και το έτος 2050 ο αριθμός των ατόμων με ΚΜ στις ΗΠΑ θα φθάσει τα 5,6 εκατομμύρια, κυρίως λόγω αύξησης του ηλικιωμένου ποσοστού του πληθυσμού με υποκείμενα καρδιαγγειακά νοσήματα.⁸⁻¹⁰

Παρότι τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι δύσκολο να συγκριθούν, φαίνεται ότι η επίπτωση της ΚΜ είναι ίδια σε Ευρώπη και ΗΠΑ, ενώ ίσως είναι μικρότερη στην Ασία.¹¹

Η ΚΜ αποτελεί συχνή αιτία ΑΕΕ, ευθυνόμενη για το 10-15% του συνόλου των ΑΕΕ και σχεδόν το 25% των

επεισοδίων σε άτομα >80 ετών. Η πρωτοπαθής πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ (ΙΑΕΕ) σε ασθενείς με ΚΜ έχει ιδιαίτερη σημασία, επειδή τα επεισόδια αυτά τείνουν να είναι γενικά πιο βαριά και να έχουν πτωχότερη έκβαση απ' ό,τι σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό.¹² Η θνησιμότητα ή η υπολειπόμενη νευρολογική νόσος και ανικανότητα φθάνει το 71%.

Η ΚΜ παρουσιάζει ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και βαρύτητας. Παροξυσμική, εμμένουσα ή μόνιμη, απαιτεί πολύ εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση. Η συχνότητα ΙΑΕΕ σε άτομα με ΜΒΚΜ, χωρίς αντιθρομβωτική θεραπεία, εκτιμάται σε 5% ανά έτος, εξαπλάσια απ' ό,τι σε άτομα με φλεβοκομβικό ρυθμό, με ευρείες, κλινικά σημαντικές διακυμάνσεις, σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Αν η ΚΜ συνδέεται με στένωση μιτροειδούς, ο κίνδυνος είναι 17πλάσιος.

Αν και τα σχετιζόμενα με ΚΜ ισχαιμικά επεισόδια μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, είναι συχνότερα στα ηλικιωμένα άτομα. Στη μελέτη Framingham, ο κίνδυνος ΑΕΕ επί ΚΜ αυξάνει από 1,5% στην ηλικία των 50-59 ετών σε 23,5% στην ηλικία των 80-89 ετών.

Η σημαντική πρόοδος που επιτεύχθηκε τις τελευταίες δύο δεκαετίες στην πρόληψη των ΑΕΕ αποδίδεται σε πολύ σημαντικό ποσοστό στην εφαρμογή αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με ΚΜ.¹³

2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΕΠΙ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Ο μηχανισμός του αυξημένου κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΜΒΚΜ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Πιστεύεται όμως ότι είναι συνέπεια της στάσης στον αριστερό κόλπο.¹⁴ Η μείωση της καρδιακής παροχής και η διαταραχή της κυκλοφορίας στον εγκέφαλο προδιαθέτουν σε θρόμβωση των αγγείων του εγκεφάλου, οδηγώντας και σε μη καρδιοεμβολικά ΑΕΕ.¹⁵

Επί ΚΜ, η ταχεία κολπική ώση μεταφέρεται στις κοιλίες με ποικίλλοντα βαθμό κολποκοιλιακού αποκλεισμού, δημιουργώντας ευρείες από παλμό σε παλμό διακυμάνσεις της διάρκειας του κάθε καρδιακού κύκλου και του όγκου παλμού. Η συσταλτικότητα του αριστερού κόλπου είναι περιορισμένη και συμμετέχει πολύ λίγο στη διαστολική πλήρωση της κοιλίας, διευκολύνοντας έτσι τη στάση του αίματος. Η στάση του αίματος στον αριστερό κόλπο γίνεται εμφανής ως αυτόματη αντίθεση στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η αυτόματη αντίθεση είναι συχνότερη σε ασθενείς με ΚΜ που εμφάνισαν

πρόσφατο ισχαιμικό επεισόδιο απ' ό,τι στους ασθενείς με ΚΜ χωρίς πρόσφατο θρομβοεμβολικό επεισόδιο.

Οι διακυμάνσεις της καρδιακής παροχής και της συστολικής πίεσης του αίματος έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της αιμάτωσης του εγκεφάλου τόσο εν ηρεμία όσο και κατά την άσκηση. Η κλινική συνέπεια της μείωσης της ταχύτητας ροής αίματος στον εγκέφαλο δεν είναι ακριβώς γνωστή, φαίνεται όμως ότι προδιαθέτει σε ΑΕΕ, επειδή ενεργοποιεί το μηχανισμό πήξης του αίματος και το σύστημα αιμοπεταλίων.

3. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Σε ασθενείς με ΚΜ έχουν περιγραφεί διαταραχές της αιμόστασης, της ινωδόλυσης, του ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων, οι οποίες –δημιουργώντας προθρομβωτική κατάσταση– ευνοούν την εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών και άλλων θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Σε ασθενείς με ΚΜ έχουν ανευρεθεί σημαντικά υψηλότερα επίπεδα παράγοντα von Willebrand, παράγοντα VIII:C, ινωδογόνου, D-dimers, συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης (ΤΑΤ), προθρομβινικού κλάσματος F_{1+2} και δεικτών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (beta-thromboglobulin, PF_4 , αυξημένη έκφραση Ρ-σελεκτίνης και $CD63$).^{16,17}

Σε ασθενείς με ΚΜ έχει αναφερθεί ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, η οποία οδηγεί σε αύξηση της προσκόλλησης λευκών και παραγωγή προπηκτικών και αγγειοκινητικών μορίων, κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, με αποτέλεσμα δυσλειτουργία και τελικά βλάβη του ενδοθηλίου.¹⁸ Η δυσλειτουργία και η βλάβη του ενδοθηλίου αποτελεί τον έναν από τους γνωστούς μηχανισμούς θρόμβωσης της τριάδας του Virchow.¹⁹

Η θεραπεία της ΚΜ με αντιβιταμίνες Κ προκαλεί σημαντική μείωση του προθρομβινικού κλάσματος F_{1+2} , όπως και βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, η οποία αποδεικνύεται με την επίσης σημαντική μείωση της διαλυτής Ε-σελεκτίνης.²⁰

Η μελέτη Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III έδειξε ότι οι υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΚΜ για θρομβοεμβολικά επεισόδια (συστολική πίεση >16 mmHg, προηγηθέν θρομβοεμβολικό επεισόδιο, πρόσφατη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και γυναίκες >75 ετών) έχουν υψηλότερα επίπεδα ΡΑΡ (συμπλέγματος πλασμίνης- α_2 -αντιπλασμίνης) από τους χαμηλού κινδύνου ασθενείς, που πιθανόν να μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες κινδύνου για ΑΕΕ.²¹

Η παρατηρούμενη υπερπηκτική κατάσταση επί ΚΜ μπορεί να λειτουργήσει προσθετικά παρουσία κλινικών και υπερηχοκαρδιογραφικών παραγόντων κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.²²

Στις περισσότερες εργασίες μελέτης δεικτών της αιμόστασης σε ασθενείς με ΚΜ, είναι πολύ δύσκολη η ανάδειξη του γεγονότος ότι οι ανευρισκόμενες διαταραχές αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για ΑΕΕ, που συμβάλλει άμεσα στην εμφάνισή τους, και ότι δεν αποτελούν επιφανόμενο (λόγω προχωρημένης ηλικίας, καρδιακής ανεπάρκειας, υπέρτασης κ.λπ.).²³

Οι διαταραχές αυτές της αιμόστασης μπορούν να ερμηνευτούν στα πλαίσια αγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΚΜ ή να επάγονται από τη διαταραχή του ρυθμού αυτού καθαυτού. Η διόρθωση μερικών από τις ανωτέρω διαταραχές με την αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού δείχνει ότι η αρρυθμία αυτή προκαλεί διαταραχές που ευνοούν τη θρόμβωση.

Έτσι, συγκεκριμένες, καλά καθορισμένες διαταραχές της αιμόστασης, που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ, δεν έχουν καθοριστεί ακόμη.

4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΕΠΙ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Μέχρις ότου αποδειχθεί ότι κάποιος ή κάποιοι θεραπευτικοί παράγοντες αξιόπιστα, αποτελεσματικά και με ασφάλεια μπορεί να προλάβουν τις υποτροπές της ΚΜ, τα δύο σημαντικότερα κλινικά προβλήματα που συνδέονται με τη δυσρυθμία αυτή είναι η πρόληψη της επαγόμενης από την ταχυκαρδία μυοκαρδιοπάθειας και η πρόληψη των ΙΑΕΕ. Παρότι η επαγόμενη από την ταχυκαρδία μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να προληφθεί σχεδόν πάντα, η πρόληψη των ΙΑΕΕ παραμένει μεγάλη πρόκληση.²⁴

Ο κίνδυνος των ΙΑΕΕ που σχετίζονται με τη ΜΒΚΜ δεν είναι πάντα ενιαίος σε όλους τους ασθενείς. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΜ δεν θα παρουσιάσουν ποτέ ΑΕΕ. Η συχνότητα ΑΕΕ ποικίλλει ευρύτατα (>20 φορές), από 0,5% ανά έτος στους νεαρούς ασθενείς χωρίς οργανική καρδιακή νόσο έως 12% ανά έτος σε ασθενείς με ΚΜ και προηγηθέν ΑΕΕ. Εκτός από την ΚΜ αυτή καθαυτή, έχουν προσδιοριστεί και διάφορες άλλες επιπρόσθετες κλινικές και ηχοκαρδιογραφικές παράμε-

τροι που συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο. Ο καθορισμός των παραμέτρων αυτών θα επιτρέψει την εξατομίκευση της αντιθρομβωτικής προφύλαξης ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση των αποτελεσμάτων των 6 μεγάλων κλινικών μελετών (AFASAK, BAATAF, SPINAF, SPAF I-II, CAFA και EAFTA) ανέδειξε 4 ανεξάρτητες κλινικές καταστάσεις που προσδιορίζουν τους ασθενείς με ΚΜ και αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ. Αυτές περιλαμβάνουν την υπέρταση, την αυξημένη ηλικία, το προηγηθέν παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και το σακχαρώδη διαβήτη. Χωρίς αντιπηκτική αγωγή, οι ασθενείς με οποιονδήποτε από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου παρουσιάζουν επίσης κίνδυνο για ΑΕΕ 4%.²⁵

Ειδικότερα, η ανάλυση των αποτελεσμάτων της ομάδας AFI (Atrial Fibrillation Investigators) και SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) έδειξε λεπτομερέστερα τη συμμετοχή των παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ επί ΚΜ: Προηγηθέν ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (σχετικός κίνδυνος 2,9), ηλικία (σχετικός κίνδυνος 1,8 ανά 10ετία), ιστορικό υπέρτασης (σχετικός κίνδυνος 2), συστολική αρτηριακή πίεση >160 mmHg (σχετικός κίνδυνος 2,3), γυναίκες (σχετικός κίνδυνος 1,6), κατανάλωση οινοπνεύματος >14 ποτήρια εβδομαδιαίως (σχετικός κίνδυνος 2,9), σακχαρώδης διαβήτης (σχετικός κίνδυνος 1,6). Μεταξύ των γυναικών, η θεραπεία υποκατάστασης με ορμονικά σκευάσματα αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου (σχετικός κίνδυνος 3,2).

Η συσχέτιση υπέρτασης και ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ είναι ισχυρή.²⁶ Η υπέρταση σε ασθενείς με ΚΜ συνδέεται με μειωμένη ταχύτητα ροής αίματος στο ωτίο του αριστερού κόλπου, αυτόματη αντίθεση στον αριστερό κόλπο και σχηματισμό θρόμβου. Το εάν ο συστηματικός έλεγχος της υπέρτασης μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων επί ΚΜ αποτελεί μεγάλο ερωτηματικό, γιατί είναι γνωστό ότι η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που συνδέεται με την υπέρταση είναι πολυπαραγοντική και αναστρέφεται δύσκολα.

Η μεγάλη ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ επί ΚΜ για πολλούς λόγους: Αυξάνει το μέγεθος του αριστερού κόλπου, μειώνει την ταχύτητα ροής στο ωτίο του αριστερού κόλπου, εμφανίζει αυτόματη αντίθεση στον αριστερό κόλπο, διαταραχές που όλες προδιαθέτουν στο σχηματισμό θρόμβου στον αριστερό κόλπο. Επιπλέον, η ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την αθηρωματική νόσο, αλλά και προθρομβωτική κατάσταση στο γενικό πληθυσμό, όπως δείχνει η αύξηση του κλάσματος προθρομβίνης F_{1+2} , που αποτελεί δείκτη *in vivo* παραγωγής θρομβίνης. Ουσιαστικά, ασθενείς >65 ετών ή και όσοι

έχουν οποιονδήποτε από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου αντιμετωπίζουν σημαντικό κίνδυνο ΑΕΕ. Ο κίνδυνος αυτός μειώνεται σε περίπου 1,5% ανά έτος με ρυθμιζόμενες δόσεις αντιβιταμινών Κ.

Ανάλυση των υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων από την ομάδα AFI έδειξε ότι η μέτρια έως σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου, ενώ η διάμετρος του αριστερού κόλπου δεν φαίνεται να παίζει ιδιαίτερο ρόλο.²⁷

Η ΚΜ αναπτύσσεται σε 10–15% των ασθενών με θυρεοτοξίκωση και ιδίως ≥60 ετών, αντικατοπτρίζοντας προφανώς τη μείωση της ουδού ανάπτυξης ΚΜ με την πάροδο της ηλικίας. Από την άλλη πλευρά, η επίπτωση της θυρεοτοξίκωσης σε ασθενείς με ΚΜ ανέρχεται σε 2–5%. Η θυρεοτοξική ΚΜ αποτελεί τον ίδιο παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ όπως κάθε άλλη αιτία ΚΜ.

Σκοπός της ταξινόμησης των ασθενών με ΚΜ είναι ο καθορισμός υποομάδων ασθενών με διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, δηλαδή σε αυτούς όπου ο κίνδυνος είναι τόσο μεγάλος ώστε συνιστάται σαφώς από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες Κ, εκτός και αν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι πολύ μεγάλος, και σε αυτούς όπου ο κίνδυνος ΑΕΕ είναι σημαντικά χαμηλός, στους οποίους δεν συνιστάται η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου παρουσιάζουν κίνδυνο ΑΕΕ >7% ανά έτος, οι μετρίου κινδύνου >2,5% ανά έτος και οι χαμηλού περίπου 1% ανά έτος.

Παρότι υπάρχουν ασθενείς που εύκολα ταξινομούνται σε αυτές τις ομάδες, υπάρχουν και άλλοι που η ταξινόμησή τους είναι δύσκολη και η επιλογή της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής με αντιβιταμίνες Κ έναντι της ασπιρίνης είναι περισσότερο δυσχερής.

Η ταξινόμηση των ασθενών σε υψηλού, μέσου ή χαμηλού κινδύνου για ΑΕΕ βασίζεται κυρίως στην κλινική εκτίμηση. Η μελέτη των ασθενών με ΚΜ με τις νεότερες και υψηλής ακρίβειας καρδιολογικές τεχνικές, εφόσον είναι διαθέσιμες, θα βοηθήσει την εκτίμηση του κινδύνου εμβολικών επεισοδίων και θα βελτιώσει την αντιμετώπιση των ασθενών.

Το μέγεθος του αριστερού κόλπου μπορεί να εκτιμηθεί με σημαντική ακρίβεια με το διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα. Το διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα (ΔΟΙ-ΥΚ) παρέχει εξαιρετική απεικόνιση του αριστερού κόλπου, του ωτίου του και της θωρακικής αορτής. Το Doppler ηχοκαρδιογράφημα καθιστά δυνατή τη μέτρηση της ταχύτητας ροής του αίματος στο ωτίο του αριστερού κόλπου και εκτιμά την αυτόματη αντίθεση (δείκτης της στά-

σης του αίματος).²⁸⁻³⁰ Η αυτόματη αντίθεση και η παρουσία θρόμβου στον αριστερό κόλπο αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ κατά 2-4 φορές. Η παρουσία στο ΔΟΙΥΚ αθηρωματικής πλάκας στην αορτή διαμέτρου ≥ 4 mm, ευκίνητης, εξελκωμένης και μισχωτής, συνδέεται με πολύ αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ. Το σημαντικό πλεονέκτημα του υπερηχοκαρδιογραφήματος είναι η δυνατότητα καθορισμού των ασθενών με ΚΜ που πρέπει να τεθούν σε αντιπηκτική αγωγή και που δεν έχουν κανέναν κλινικό παράγοντα κινδύνου.³¹

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για αντιθρομβωτική αγωγή στην ΚΜ βασίζονται σε καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες της τελευταίας 10ετίας, οι οποίες εκτιμούν την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και αρκετές την ασπιρίνη, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των διαφόρων αντιθρομβωτικών παραγόντων στην πρόληψη των ΑΕΕ, των συστηματικών εμβολικών επεισοδίων, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού θανάτου, ενώ προσδιόρισαν και τα χαρακτηριστικά των ασθενών που πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία.

5. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

5.1. Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή έναντι εικονικού φαρμάκου

Η αποτελεσματικότητα της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής (oral anticoagulation, ΟΑΚ) με αντιβιταμίνες Κ σε ασθενείς με ΜΒΚΜ για την πρωτοπαθή πρόληψη των ΑΕΕ μελετήθηκε σε 5 μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες κατά τη διάρκεια των ετών 1985-1990 με τους παρακάτω στόχους INR:

- CAFA (Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study) → INR 2,8-4,2
- SPINAF (Stroke Prevention In Non-rheumatic Atrial Fibrillation Study) → INR 1,4-2,8
- SPAF-1 (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) → INR 2,0-4,5
- AFASAK-1 (Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation) → INR 2,8-4,2
- BAATAF (Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation) → INR 1,5-2,7.

Τα τελευταία χρόνια δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα των μελετών αυτών,³²⁻³⁶ όπου και οι 5 τερματίστηκαν πριν από το σχεδιασμένο χρόνο μετά τη διαπίστωση της ευνοϊκής επίδρασης της αντιπηκτικής αγωγής στην πρό-

ληψη των ΑΕΕ. Παρότι ο στόχος του INR διέφερε μεταξύ των μελετών (εύρος 1,4-4,5), τα αποτελέσματά τους έδειξαν αξιοσημείωτη σταθερότητα και η συνολική ανάλυση των αποτελεσμάτων τους επέτρεψε τη σύγκριση των αντιθρομβωτικών στρατηγικών με αντιβιταμίνες Κ ή ασπιρίνη. Οι ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν ετήσια συχνότητα ΙΑΕΕ 4,5%, ενώ αυτοί που βρίσκονταν σε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες Κ παρουσίασαν ετήσια συχνότητα ΙΑΕΕ 1,4%, που αντιστοιχεί σε μείωση του κινδύνου κατά 68%. Αυτό σημαίνει ότι η θεραπεία με αντιβιταμίνες Κ 1000 ασθενών για 12 μήνες προλαμβάνει 30 ΙΑΕΕ. Παρόμοια μείωση του σχετικού κινδύνου για δευτεροπαθή προφύλαξη μεταφράζεται στην πρόληψη 80 ΙΑΕΕ ετησίως για 1000 ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή.

Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες Κ μείωσε τον κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων σε όλες τις ηλικίες, εκτός από τους ασθενείς ηλικίας <65 ετών χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου, όπου σε αυτή την ομάδα ασθενών η συχνότητα ΑΕΕ ήταν 1% ανά έτος με ή χωρίς αντιθρομβωτική θεραπεία.

5.2. Ασπιρίνη έναντι εικονικού φαρμάκου

Η ασπιρίνη θεωρήθηκε ως εναλλακτική των αντιβιταμινών Κ θεραπεία, επειδή είναι ασφαλέστερη και πολύ ευκολότερη στη λήψη της.

Σε δύο από τις μελέτες πρωτοπαθούς πρόληψης, την AFASAK και τη SPAF, οι οποίες χρησιμοποίησαν ασπιρίνη 75 mg και 325 mg ημερησίως, αντίστοιχα, παρατηρήθηκε μείωση των ΑΕΕ σε σχέση με εικονικό φάρμακο, η οποία όμως ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στη μελέτη SPAF. Στην AFASAK η μείωση ήταν 18%, ενώ στη SPAF 44%. Τα χαμηλότερα ποσοστά της αποτελεσματικότητας της ασπιρίνης από τη μελέτη AFASAK αποδίδονται στις χαμηλότερες δόσεις ασπιρίνης και στη μεγαλύτερη ηλικία των ασθενών. Τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι η μείωση του σχετικού κινδύνου για ΑΕΕ ήταν 22% με θεραπεία με ασπιρίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.³⁷

5.3. Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή έναντι ασπιρίνης

Οι παραπάνω μελέτες έδωσαν απάντηση και στο σημαντικό ερώτημα της συγκριτικής αποτελεσματικότητας της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής με αντιβιταμίνες Κ έναντι της ασπιρίνης. Στη μελέτη SPAF-2 έγινε συγκριτική μελέτη της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής (INR 2,0-4,5) με ασπιρίνη 325 mg ημερησίως

για την πρόληψη ΙΑΕΕ και συστηματικής εμβολής σε δύο παράλληλες τυχαιοποιημένες ομάδες, που περιελάμβαναν 715 ασθενείς ≤ 75 ετών (μέση ηλικία 65 έτη) και 385 ασθενείς > 75 ετών (μέση ηλικία 80 έτη).³⁸ Στην ομάδα των ασθενών ≤ 75 ετών, η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μείωσε τη συχνότητα ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής από 1,8% με ασπιρίνη σε 1,2%. Μεταξύ των ασθενών > 75 ετών, η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μείωσε τη συχνότητα ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής από 4,8% ανά έτος με ασπιρίνη σε 3,3%. Σε αυτή την τελευταία ομάδα, η συχνότητα τόσο των ισχαιμικών όσο και των αιμορραγικών ΑΕΕ με υπολειμματική νόσο ήταν 4,3% ανά έτος με ασπιρίνη και 4,5% ανά έτος με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.

Καμία από τις μελέτες AFASAK, SPAF, SPAF-2 δεν διευκρίνισε πλήρως την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης για την πρόληψη των ΑΕΕ επί ΚΜ.

5.4. Χαμηλής έντασης από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής επί κολπικής μαρμαρυγής

Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, πολλοί ιατροί αρνούνται ή διστάζουν να υποβάλλουν τους ασθενείς με ΚΜ –ιδίως τους ηλικιωμένους, που είναι και οι πλέον αυξημένου κινδύνου για ΑΕΕ– σε από του στόματος κλασική αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες Κ, κυρίως λόγω του φόβου των αιμορραγικών επεισοδίων, αλλά και των πρακτικών δυσκολιών που συνεπάγεται η ρύθμιση της θεραπείας και της μη επαρκούς συμμόρφωσης των ασθενών σε αυτήν. Το 25–50% των ασθενών με ΚΜ δεν παίρνει κανενός είδους αντιθρομβωτική αγωγή.^{31,39–45}

Όμως, η συχνότητα των ΙΑΕΕ χωρίς θεραπεία με αντιβιταμίνες Κ είναι σημαντικά μεγαλύτερη από αυτήν των ενδοκρανιακών αιμορραγιών λόγω της αντιπηκτικής αγωγής. Η προσεκτική ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής, ώστε ο INR να διατηρείται σε θεραπευτικά επίπεδα (2–3), μεγιστοποιεί το όφελός της, ενώ ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο των αιμορραγικών επεισοδίων.⁴⁶

Παρόλα αυτά, σχεδιάστηκαν μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των χαμηλών δόσεων αντιπηκτικών φαρμάκων. Η τυχαιοποιημένη μελέτη AFASAK-2 σχεδιάστηκε στις αρχές του 1993 και για 6 χρόνια, ενώ περιελάμβανε 677 ασθενείς μέσης ηλικίας 74 ετών, που έλαβαν τις ακόλουθες θεραπείες: (α) βαρφαρίνη 1,25 mg ημερησίως, (β) βαρφαρίνη 1,25 mg/ημέρα+ασπιρίνη 300 mg ημερησίως, (γ) ασπιρίνη 300 mg ημερησίως, (δ) ρυθμιζόμενες δόσεις βαρφαρίνης με στόχο INR 2–3. Ένα χρόνο μετά, η συχνότητα ΑΕΕ ή συστη-

ματικών εμβολών ήταν 5,8% στην ομάδα με τις χαμηλές δόσεις βαρφαρίνης, 7,2% στην ομάδα με τις χαμηλές δόσεις βαρφαρίνης+ασπιρίνης, 3,6% στην ομάδα με ασπιρίνη και 2,8% στην ομάδα με τις ρυθμιζόμενες δόσεις βαρφαρίνης, ενώ τα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια ήταν σπάνια σε όλες τις ομάδες. Αν και οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, η μελέτη διακόπηκε πριν από τη συμπλήρωση 3 ετών, λόγω της δημοσίευσης των αποτελεσμάτων της μελέτης SPAF-3 αλλά και άλλων, που έδειξαν ότι αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες Κ και στόχο INR < 2 δεν είναι επαρκής προφύλαξη. Στη μελέτη SPAF-3, οι ρυθμιζόμενες δόσεις των από του στόματος αντιπηκτικών με στόχο INR 2–3 μείωσαν τον κίνδυνο των ΑΕΕ κατά 77%, ενώ οι σταθερές χαμηλές δόσεις ή η χαμηλής έντασης από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με στόχο INR 1,2–1,5 σε συνδυασμό με 325 mg ασπιρίνης ήταν αναποτελεσματικές (συχνότητα ΙΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής 1,9% έναντι 7,9%, αντίστοιχα), και πάλι χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα αιμορραγικών επεισοδίων (2,1% έναντι 2,4%, αντίστοιχα).⁴⁷

6. ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ, ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΙΣΟΔΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Οι από του στόματος άμεσοι ανασταλτές της θρομβίνης αναπτύχθηκαν ως δυναμικά δραστικά φάρμακα για τη θεραπεία και την πρόληψη της θρόμβωσης. Η θρομβίνη έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της θρομβογένεσης, μετατρέποντας το ινωδογόνο σε ινώδες και ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια και αρκετούς παράγοντες πήξης.⁴⁸ Η εμπλοκή της θρομβίνης και η σημασία της αντιπηκτικής αγωγής στην ΚΜ αποδείχθηκαν σε μελέτη όπου η βαρφαρίνη βρέθηκε αποτελεσματική στη μείωση των δεικτών θρομβογένεσης στο πλάσμα και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ΚΜ, ενώ ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης δεν είχε επίδραση στους δείκτες αυτούς.⁴⁹

Η κύρια δράση των ανασταλτών θρομβίνης είναι η άμεση αναστολή της δράσης της θρομβίνης, χωρίς την απαίτηση συμπαραγόντων, όπως η αντιθρομβίνη. Οι ισχυροί ανασταλτές της θρομβίνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν επιπρόσθετα την παραγωγή θρομβίνης μέσω αναστολής του μηχανισμού παλίνδρομης αλληλορύθμισης της ενεργοποίησης.^{50–52}

Ο από του στόματος άμεσος ανασταλτής της διαλυτής και δεσμευμένης με την ινική θρομβίνης ximelagatran

απορροφάται γρήγορα και βιομετατρέπεται στη δραστική του μορφή melagatran, με μικρές μεταξύ των διαφόρων ατόμων διαφορές.⁵³ Η melagatran είναι ισχυρή υδρόφιλη ουσία στο pH του εντέρου και συνεπώς έχει μικρή απορρόφηση. Η ximelagatran αναπτύχθηκε ως προφάρμακο με την προσθήκη υδροξυ- και αιθυλο-προστατευτικής ομάδας, η οποία την κάνει 90% λιγότερο υδρόφιλη σε επίπεδα pH >6,2. Η melagatran αποτελεί ισχυρό άμεσο ανασταλτή της ανθρωπίνης α-θρομβίνης.

Η ximelagatran, χρησιμοποιούμενη σε σταθερή δόση (36 mg σε δύο ημερήσιες δόσεις από του στόματος), χωρίς έλεγχο της πηκτικότητας, έχει βρεθεί αποτελεσματική για την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος και για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης.⁵⁴⁻⁶⁰ ενώ στη μεγάλη μελέτη ESTEEM σε συνδυασμό με ασπιρίνη αποδείχθηκε πλέον αποτελεσματική από μόνη την ασπιρίνη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.⁶¹

Η melagatran αποβάλλεται από τους νεφρούς και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3 ώρες.^{62,63} Το φαρμακοκινητικό προφίλ του φαρμάκου είναι προβλέψιμο και σταθερό, δεν επηρεάζεται από το σωματικό βάρος, την ηλικία, το φύλο και τη φυλή του ασθενούς,⁶⁴⁻⁶⁶ έχει ταχεία έναρξη δράσης, μικρή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα, δεν φαίνεται να έχει σχέση με τη διατροφή, ο μεταβολισμός του φαρμάκου είναι ανεξάρτητος του ενζυμικού συστήματος P450 και δεν απαιτεί εργαστηριακό έλεγχο-ρύθμιση της δόσης.⁶⁷

Στη φάση II τυχαίοποιημένη μελέτη, που περιελάμβανε 257 ασθενείς με ΚΜ και τουλάχιστον έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ, οι συνήθειες ρυθμιζόμενες δόσεις βαρφαρίνης (INR 2-3) συγκρίθηκαν με ximelagatran σε 1 από τις 3 δόσεις των 20 mg, 40 mg και 60 mg 2 φορές την ημέρα, για 12 εβδομάδες. Από τους 187 ασθενείς που έλαβαν ximelagatran σε ένα από τα παραπάνω δοσολογικά σχήματα, ένας εμφάνισε ΙΑΕΕ, ενώ από τους 67 ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη κανένας δεν παρουσίασε ΙΑΕΕ. Η συχνότητα των ελασσόνων αιμορραγικών επεισοδίων ήταν χαμηλή και ίδια σε όλες τις ομάδες ασθενών. Ένας από τους ασθενείς που ελάμβαναν βαρφαρίνη παρουσίασε μείζον αιμορραγικό επεισόδιο.⁶⁸

Η μελέτη SPORTIF III (Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in patients with atrial Fibrillation) επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα της ximelagatran σε σχέση με τη βαρφαρίνη στην πρόληψη των ΑΕΕ και της συστηματικής εμβολής σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΚΜ. Η τυχαίοποίηση 3410 ασθενών με ΚΜ και έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ

που έλαβαν βαρφαρίνη (στόχος INR 2-3) ή ximelagatran σε σταθερή δόση (36 mg 2 φορές την ημέρα) έδειξε συχνότητα ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής στην ομάδα με βαρφαρίνη 2,3% ανά έτος, έναντι 1,6% ανά έτος στην ομάδα με ximelagatran (απόλυτη μείωση του κινδύνου 0,7% και σχετικού κινδύνου 29%), ενώ η συχνότητα μείζονων αιμορραγιών ήταν η ίδια και στις δύο ομάδες.⁶⁹

Η διπλή-τυφλή μελέτη SPORTIF V στις ΗΠΑ και τον Καναδά, η οποία περιελάμβανε 3922 ασθενείς, έδωσε τα ίδια με τη SPORTIF III ευρήματα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της ximelagatran.^{70,71}

Παρότι η ximelagatran φαίνεται ότι υπόσχεται πολλά για την πρόληψη των ΑΕΕ επί ΚΜ, απαιτούνται μεγαλύτερες και μακροχρόνιες μελέτες για την απόδειξη της ασφάλειας του φαρμάκου. Η αύξηση των τρανσαμινασών ορού (ALT \geq 3πλάσια της ανώτερης φυσιολογικής τιμής) στο 6% περίπου των ασθενών που εκτίθενται στην ximelagatran επιβάλλει τον έλεγχο των τρανσαμινασών για αρκετούς μήνες, τουλάχιστον τους πρώτους 6 μήνες μετά από την έναρξη του φαρμάκου. Παρότι σχεδόν όλες οι παρατηρηθείσες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας είναι παροδικές, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Ο μηχανισμός της αύξησης αυτής παραμένει αδιευκρίνιστος. Παρόμοια εμπειρία αναφέρεται και με τη χορήγηση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης αλλά και των χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρινών.⁷²

Ίσως αποδειχθεί ότι το σημαντικό πλεονέκτημα των άμεσων ανασταλτών της θρομβίνης, όπως η ximelagatran, είναι η ασφάλειά τους όσον αφορά στην αντιμετώπιση ασθενών με το συχνό πολυμορφισμό του γονιδίου που κωδικοποιεί το ηπατικό μικροσωματικό ένζυμο CYP2C9⁷³ και των ασθενών με τη μεταλλαγή της ALA-10 του προπεπτιδίου του FIX,^{74,75} οι οποίοι είναι αυξημένου κινδύνου για αιμορραγικά επεισόδια με τη λήψη αντιβιταμινών Κ.

Τέλος, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι μακροχρόνιες επιδράσεις των άμεσων ανασταλτών της θρομβίνης, και ευνοϊκών και δυσμενών, γιατί η θρομβίνη δεν αντιδρά μόνο με το ινωδογόνο και τα αιμοπετάλια, αλλά και με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα, εμπλεκόμενη στον πολλαπλασιασμό αυτών, στην αγγειογένεση, στη φλεγμονή και ίσως στη διασπορά των νεοπλασματικών κυττάρων.⁷⁶

Άλλοι παράγοντες που μελετώνται για την πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ είναι ο νέος FXa-ειδικός πεντασακχαρίτης, ο idraparinux, που μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως μία φορά την εβδομάδα και ήδη συγκρί-

νεται με τη βαρφαρίνη στη μελέτη AMADEUS, η οποία περιλαμβάνει 5700 ασθενείς.⁷⁷

Ο ήδη γνωστός από τη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου ανταγωνιστής των ADP υποδοχέων των αιμοπεταλίων clopidogrel, δοκιμάζεται σε 6500 ασθενείς στη μελέτη ACTIVE.

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ επί ΚΜ είναι η απολίνωση του ωτίου του αριστερού κόλπου, με τη χρήση καθετήρων,⁷⁸ αλλά και η πλέον επιθετική προσέγγιση με τη χειρουργική εκτομή του ωτίου του αριστερού κόλπου,⁷⁹ προσεγγίσεις που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με αντενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή.

7. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με προηγμένη ΑΕΕ έχουν μεγάλη πιθανότητα υποτροπής, που υπολογίζεται σε 10–20% κατά τη διάρκεια του 1ου έτους μετά το 1ο επεισόδιο. Σύμφωνα με μερικές μελέτες, η συχνότητα υποτροπών φθάνει έως 15% τον πρώτο μήνα. Η αξία της αντιθρομβωτικής αγωγής για δευτεροπαθή πρόληψη σε αυτούς τους ασθενείς εκτιμήθηκε στη μελέτη European Atrial Fibrillation Trial (EAFT), όπου 1007 ασθενείς με ΜΒΚΜ και ιστορικό παροδικού ΙΑΕΕ ή ήπιου ΑΕΕ τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα λήψης από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής με αντιβιταμίνες Κ και στόχο INR 2,5–4 ή σε διπλή-τυφλή λήψη ασπιρίνης 300 mg ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου.⁸⁰ Οι ασθενείς με αντένδειξη σε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη ασπιρίνης ή εικονικού φαρμάκου. Ο ετήσιος κίνδυνος ΑΕΕ στην ομάδα με εικονικό φάρμακο ήταν 12%. Στην ομάδα με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, ο κίνδυνος ΑΕΕ μειώθηκε περίπου κατά 70% (σε 4% ανά έτος) και ο κίνδυνος μείζονων αγγειακών επεισοδίων κατά 50%.

Οπωσδήποτε, όμως, το μεγάλο πλεονέκτημα της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής με αντιβιταμίνες Κ συνδεόταν και με την εμφάνιση μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων (ως μείζονα αιμορραγικά επεισόδια θεωρούνται η ενδοκρανιακή αιμορραγία ή η αιμορραγία που χρειάζεται μετάγγιση τουλάχιστον 2 μονάδων αίματος ή άλλη αιμορραγία που απαιτεί νοσοκομειακή νοσηλεία).

Η μείωση των ΑΕΕ με την ασπιρίνη δεν ήταν στατιστικά σημαντική, επειδή κυμαινόταν από 12% σε 10%. Συνεπώς, η δευτεροπαθής προφύλαξη με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, όπως η ασπιρίνη, είναι αναποτελεσμα-

τική. Έτσι, η έρευνα για ασφαλέστερη και αποτελεσματική αγωγή, εναλλακτική των αντιβιταμινών Κ, εξακολουθεί να παρουσιάζει ενδιαφέρον.

Η indobufen, αναστρέψιμος αναστολέας της δραστηκότητας της αιμοπεταλιακής κυκλο-οξυγενάσης, έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός αντιθρομβωτικός παράγοντας για την πρόληψη της απόφραξης του μωσχεύματος μετά από εγχείρηση στεφανιαίας παράκαμψης, όπως και για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε άλλες καρδιακές νόσους με κίνδυνο για παρόμοια επεισόδια. Η μελέτη Studio Italiano Fibrillazione Atriale (SIFA) σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της indobufen έναντι των αντιβιταμινών Κ σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και πρόσφατο παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ.⁸¹ Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έπαιρνε για 1 χρόνο indobufen 200 mg δύο φορές την ημέρα ή βαρφαρίνη με στόχο INR 2–3. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση ΑΕΕ, εμφράγματος μυοκαρδίου, πνευμονικής εμβολής ή θανάτου από άλλη αγγειακή νόσο μεταξύ των δύο ομάδων (10,6% στην ομάδα θεραπείας με indobufen, 9% στην ομάδα με από του στόματος αντιπηκτικά), ενώ η συχνότητα των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων ήταν 0% στην 1η ομάδα και 0,9% στη 2η ομάδα. Παρότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της indobufen χρειάζεται περαιτέρω επιβεβαίωση, οι υπεύθυνοι της Ιταλικής ομάδας εισηγούνται τη χορήγησή της ως εναλλακτικής θεραπείας όταν αντενδείκνυται οι αντιβιταμίνες Κ.

Η χορήγηση άλλων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, όπως η διπυριδαμόλη, η κλοπιδογρέλη και η τικλοπιδίνη, σε ασθενείς με ΜΒΚΜ χρειάζεται περαιτέρω εκτίμηση και κλινικές μελέτες πριν από τη χρήση τους στην καθημερινή ιατρική πράξη.

Στη 2η μελέτη European Stroke Prevention Study (ESPS-2), οι ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΑΕΕ εντός των προηγούμενων 3 μηνών τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες: (α) εικονικό φάρμακο, (β) ασπιρίνη 50 mg, (γ) διπυριδαμόλη 400 mg και (δ) ασπιρίνη 50 mg+διπυριδαμόλη 400 mg. Στην ομάδα με ασπιρίνη+διπυριδαμόλη παρατηρήθηκε μια ευνοϊκή τάση για δευτεροπαθή προφύλαξη.⁸²

8. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Οι αιμορραγίες αποτελούν τη συνηθέστερη επιπλοκή της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής και περιορίζουν την αποτελεσματικότητά της σε μακροχρόνια λήψη. Οι μελέτες που έχουν γίνει για την εκτίμηση της αποτε-

λεσματικότητας και της ασφάλειας της μακροχρόνιας από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής στη θεραπεία διαφόρων θρομβοεμβολικών καταστάσεων είναι πολλές και παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες.

Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για αιμορραγίες σε μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή είναι η ένταση της αντιπηκτικής αγωγής, με σημαντικά μικρότερη συχνότητα αιμορραγιών επί INR 2-3, σε σχέση με INR 3-4,5. Οι ενδοκρανιακές αιμορραγίες αποτελούν τη σοβαρότερη επιπλοκή της αντιπηκτικής αγωγής, επειδή συχνά είναι θανατηφόρες. Ο κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας αυξάνει δραματικά σε τιμές INR >4-5.

Τα συνολικά αποτελέσματα των 5 μεγάλων μελετών πρωτοπαθούς πρόληψης έδειξαν ετήσια συχνότητα μειζόνων αιμορραγιών 1% στις ομάδες ελέγχου (με 0,1% ενδοκρανιακές αιμορραγίες) και 1,3% στους ασθενείς υπό αγωγή με βαρφαρίνη (με 0,3% ενδοκρανιακές).¹³ Τα περισσότερα ΙΑΕΕ συμβαίνουν σε ασθενείς με INR <2, ενώ, από την άλλη πλευρά, οι περισσότερες αιμορραγίες σε ασθενείς με INR >3.

Χαρακτηριστικά των ασθενών που συνδέονται με κίνδυνο αιμορραγιών είναι η ηλικία (>65 ετών), το ιστορικό ΑΕΕ, η προηγηθείσα αιμορραγία πεπτικού και τα σοβαρά συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρή αναιμία. Η συχνότητα μειζόνων αιμορραγιών στη μελέτη EAFT ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες Κ (2,9% ανά έτος), απ' ό,τι στις μελέτες πρωτοπαθούς πρόληψης, χωρίς όμως εγκεφαλικές αιμορραγίες. Στη μελέτη SPAF-2, η συχνότητα αιμορραγιών παρουσίαζε άμεση συσχέτιση με την ηλικία. Στους ασθενείς με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες Κ, η συχνότητα μειζόνων αιμορραγιών ήταν 1,7% ανά έτος στους ασθενείς ≤75 ετών και 4,2% ανά έτος στους ασθενείς ηλικίας >75 ετών. Η συχνότητα αιμορραγιών στους ασθενείς με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες Κ είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στους ασθενείς υπό αγωγή με ασπιρίνη, 1,6% ανά έτος έναντι 0,9% ανά έτος, αντίστοιχα.

9. ΑΡΙΣΤΗ ΕΝΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΕΠΙ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Παρά τις πολύ σημαντικές και με μεγάλο αριθμό ασθενών μελέτες που έχουν γίνει για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιπηκτικής αγωγής επί ΚΜ, τα δεδομένα που υπάρχουν αναφορικά με την άμεση

σύγκριση των διαφορετικών εντάσεων αντιπηκτικής αγωγής είναι περιορισμένα. Φαίνεται όμως ότι επίπεδα INR >2 προσφέρουν μικρή επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα, ενώ ο κίνδυνος των ΙΑΕΕ αυξάνει όταν τα επίπεδα INR είναι <2, π.χ. ο σχετικός κίνδυνος ΑΕΕ διπλασιάζεται επί INR 1,7, τριπλασιάζεται επί INR 1,5 και αυξάνει πολύ σημαντικά επί INR <1,5, σε σύγκριση με INR 2.⁸³

Μελέτες σύγκρισης ρυθμιζόμενων δόσεων βαρφαρίνης με χαμηλές ή σταθερές δόσεις αυτής, μόνης ή σε συνδυασμό με ασπιρίνη, έδειξαν ότι οι ρυθμιζόμενες δόσεις με στόχο INR 2-3 υπερτερούν εμφανώς του συνδυασμού σταθερών χαμηλών δόσεων βαρφαρίνης με ασπιρίνη.⁴⁷

Το άριστο επίπεδο αντιπηκτικής αγωγής επί ΚΜ είναι το επίπεδο εκείνο που διατηρεί την αποτελεσματικότητα όσον αφορά στην πρόληψη των ΙΑΕΕ, ενώ εκθέτει τον ασθενή στον ελάχιστο δυνατό κίνδυνο μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων, ιδίως των ενδοκρανιακών αιμορραγιών. Προς επίτευξη του σκοπού αυτού θα πρέπει σε κάθε ασθενή με ΚΜ να γίνεται προσεκτική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ ή αιμορραγίες πριν από τη λήψη απόφασης για προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή.

10. ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΕΠΙ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Διάφορες επιστημονικές οργανώσεις έχουν δημοσιεύσει συστάσεις για την αντιθρομβωτική θεραπεία επί ΚΜ προς πρόληψη των ΑΕΕ^{6,84,85} και ομόφωνα αποδέχονται ότι οι αντιβιταμίνες Κ είναι (α) αποτελεσματικές για την πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ και (β) αποτελεσματικότερες από την ασπιρίνη μόνο. Προκειμένου να μην εκτίθενται στον αυξημένο κίνδυνο των αιμορραγικών επεισοδίων της αντιπηκτικής αγωγής ασθενείς με κίνδυνο ΑΕΕ <1-2% ανά έτος, συνιστούν όπως:

- Ασθενείς με ΚΜ που έχουν έναν οποιονδήποτε από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγηθέν ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή, είναι >75 ετών, έχουν συστηματική υπέρταση που απαιτεί θεραπεία, φέρουν προσθετική καρδιακή βαλβίδα (μεταλλική ή ιστική), ρευματική βαλβιδοπάθεια μιτροειδούς ή μέτρια έως σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ και πρέπει να αρχίσουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με στόχο INR 2,5 (2-3), εκτός αν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι πολύ μεγάλος.

Φυσικά, οι ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου βρίσκονται σε σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο από αυτούς που έχουν μόνο έναν παράγοντα κινδύνου.⁸⁶

- Ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο για ΑΕΕ (π.χ. ασθενείς <60 ετών ή χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου) τίθενται σε αγωγή με ασπιρίνη 325 mg ημερησίως.

Η ταξινόμηση των ασθενών ηλικίας 65–75 ετών και των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ή με στεφανιαία νόσο απουσία δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας είναι περισσότερο δύσκολη. Αν όμως συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός από αυτούς τους «λιγότερο σοβαρούς» παράγοντες κινδύνου, συνιστάται η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.

Στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου, που βρίσκονται σε αγωγή μόνο με ασπιρίνη, απαιτείται περιοδική επακτίμηση για την πιθανότητα ανάπτυξης παραγόντων υψηλού κινδύνου, οπότε θα πρέπει να γίνει έναρξη της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής.

Για ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια υψηλού ή χαμηλού κινδύνου, η απόφαση της θεραπείας απαιτεί εξατομίκευση και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, εκτός από τον κίνδυνο αιμορραγίας, και η προτίμηση του ασθενούς.

11. ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Το εάν η παροξυσμική ή η διαλείπουσα ΚΜ αντιπροσωπεύει για τον ασθενή τον ίδιο κίνδυνο για ΑΕΕ όπως η μόνιμη, εξακολουθεί να αποτελεί σοβαρό κλινικό ερώτημα. Η παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή (ΠΚΜ) αποτελεί διαταραχή με μεγάλη διακύμανση της βαρύτητας της, ανάλογα με τη συχνότητα και τη διάρκεια των προσβολών, που ποικίλλουν ευρέως μεταξύ των διαφόρων ασθενών αλλά και στον ίδιο ασθενή. Οι περίοδοι φλεβοκομβικού ρυθμού μειώνουν τον κίνδυνο ΑΕΕ, ενώ η μετάβαση από ΚΜ σε φλεβοκομβικό ρυθμό τον αυξάνει σημαντικά με τον ίδιο τρόπο όπως και η ανάταξη.

Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η ΠΚΜ αποτελεί ενδιάμεσο κίνδυνο για ΙΑΕΕ σε σύγκριση με τη χρονία ΚΜ και το φλεβοκομβικό ρυθμό.⁸⁷ Αντίθετα, τα στοιχεία των μελετών SPAF και ΒΑΑΤΑΦ δεν διαχωρίζουν την παροξυσμική από τη χρονία ΚΜ ούτε την ΚΜ από τον κοιλιακό πτερυγισμό όσον αφορά στον κίνδυνο για ΑΕΕ.^{88–91}

Οι ασθενείς με ΠΚΜ είναι συνήθως νεότεροι και με χαμηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακών διαταραχών απ’

ό,τι όσοι έχουν μόνιμη ΚΜ και, συνεπώς, ο απόλυτος κίνδυνος ΑΕΕ πιθανόν να είναι μικρότερος, χωρίς όμως να είναι αμελητέος. Σε ασθενείς με ΠΚΜ έχουν ανευρεθεί διαταραχές της αιμόστασης, που φαίνεται ότι σχετίζονται με τη διάρκεια του παροξυσμού και από το εάν η λήψη του δείγματος έγινε κατά τη διάρκεια αυτού.^{92,93} Μετά από την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής ή την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό έχει παρατηρηθεί σημαντική μεταβολή των δεικτών της αιμόστασης, γεγονός που υποδηλώνει μείωση της υπερπηκτικής κατάστασης.⁹⁴

Στους ασθενείς με σπάνια και σύντομα επεισόδια ΚΜ, το όφελος της αντιπηκτικής αγωγής αντισταθμίζεται από τις πρακτικές δυσκολίες της και τον κίνδυνο των αιμορραγικών επεισοδίων, ενώ στους ασθενείς με συχνά και παρατεταμένα επεισόδια ΠΚΜ ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου πλησιάζει αυτόν της χρονίας ΚΜ, ιδίως αν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου.

Οι συστάσεις, συνεπώς, είναι η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής με αντιβιταμίνες Κ, εκτός αν υπάρχει αντένδειξη της αντιπηκτικής αγωγής ή υπάρχουν ασφαλή δεδομένα που βεβαιώνουν ότι πρόκειται για ιδιοπαθή ΠΚΜ (ΚΜ χωρίς υποκείμενη δομική βλάβη της καρδιάς), οπότε σε αυτούς τους ασθενείς αρκεί η χορήγηση ασπιρίνης.⁸⁷

12. ΑΝΑΤΑΞΗ ΚΟΛΠΙΚΟΥ ΠΤΕΡΥΓΙΣΜΟΥ

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε σχέση με την ανάταξη του κοιλιακού πτερυγισμού (ΚΠ) δεν έχει αποδειχθεί σαφώς, όπως ο σχετιζόμενος με την ανάταξη της ΚΜ, που είναι καλά καθορισμένος. Περιορισμένες μελέτες, είτε με μικρό αριθμό ασθενών είτε αναδρομικές, έδειχναν μικρό κίνδυνο.^{89,95}

Η διοισοφάγεια ηχοκαρδιογραφία, επιτρέποντας την εκτίμηση της μηχανικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου και καθιστώντας δυνατή την ανίχνευση της παρουσίας ή μη θρόμβων στον αριστερό κόλπο ή στο ωτίο του ή την αυτόματη αντίθεση, έδωσε νέες πληροφορίες για τον υποκείμενο των θρομβοεμβολικών επεισοδίων μηχανισμό, που επιπλέκει την ανάταξη των καρδιακών αρρυθμιών, και έδειξε ότι η παρουσία προσχηματισμένων θρόμβων δεν περιορίζεται μόνο στην ΚΜ.^{96–98} Σε δύο μελέτες, η συχνότητα θρόμβων στον αριστερό κόλπο σε ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε ηλεκτρική ανάταξη για ΚΠ με την τεχνική αυτή φάνηκε ότι κυμαίνεται από 20–30%.

Ο σχετιζόμενος όμως με την ανάταξη χρόνιου ΚΠ κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων δεν περιορίζε-

ται μόνο στους ασθενείς με προϋπάρχοντες θρόμβους, αλλά και με το σχηματισμό νέων και συνεπώς υπάρχει ανάγκη αντιπηκτικής αγωγής κατά την ανάταξη και μετά, μέχρις ότου επανέλθει η φυσιολογική λειτουργία του κόλπου. Ο χρόνος αυτός εξαρτάται από τη χρονιότητα της αρρυθμίας και την έκταση της υποκείμενης καρδιακής νόσου.

Ένας άλλος παράγοντας που δυνητικά αποτελεί κίνδυνο θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ΚΠ είναι η, σε μερικές περιπτώσεις, αστάθεια της αρρυθμίας. Ασθενείς με αποδεδειγμένο ΚΠ μπορεί να εμφανίσουν επεισόδια ΚΜ σε συχνότητα μέχρι 25%.

Ο πραγματικός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΚΠ και η αναγκαιότητα αντιπηκτικής αγωγής κατά την ανάταξή του θα αποδειχθούν με τη διεξαγωγή μεγάλων προοπτικών μελετών.

Μέχρι τότε, οι ασθενείς με ΚΠ, ιδίως όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου, όπως ιστορικό ΚΜ ή θρομβοεμβολικού επεισοδίου ή συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, δηλαδή με αντιπηκτική αγωγή πριν, κατά και μετά από την ανάταξη του περυσισμού.⁹⁹

Αν με το διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα αποδειχθεί ότι ο κόλπος είναι ελεύθερος θρόμβων, θα μπορούσε να παραλειφθεί η αντιπηκτική αγωγή πριν από την ανάταξη. Ακόμη και σε αυτή την περίπτωση, όμως, χρειάζεται αντιπηκτική αγωγή κατά και μετά την ανάταξη.

13. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗ ΑΝΑΤΑΞΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Μια από τις επιπλοκές της ανάταξης της ΚΜ, ηλεκτρικής ή και φαρμακευτικής, είναι τα εμβολικά επεισόδια. Η προηγηθείσα αντιπηκτική αγωγή φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο εμβολικών επεισοδίων.

Σε παλιά προδρομική μελέτη βρέθηκε ότι η ανάταξη της ΚΜ χωρίς αντιπηκτική αγωγή έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη κλινικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων με συχνότητα 5,3%, ενώ η συχνότητα των επεισοδίων αυτών ήταν 0,8% στους ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή.¹⁰⁰ Παρότι η μελέτη αυτή παρουσίαζε προβλήματα σχεδιασμού (δεν ήταν τυχαίοποιημένη, οι ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ήταν υψηλότερου κινδύνου), ακολούθησαν διάφορες άλλες σειρές, τα αποτελέσματα των οποίων δείχνουν την ευνοϊκή επίδραση των ρυθμιζόμενων δόσεων της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής με αντιβιταμίνες Κ πριν από την ανάταξη της ΚΜ.¹⁰¹

Αν και μερικά θρομβοεμβολικά επεισόδια μπορεί να συμβούν έως και εβδομάδες μετά από την ανάταξη και παρά τη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού, τα περισσότερα επισυμβαίνουν τις πρώτες 72 ώρες και αποδίδονται στην παρουσία θρόμβων στον αριστερό κόλπο ή το ωτίο του, τη στιγμή της ανάταξης.¹⁰² Μετά από ηλεκτρική ανάταξη μπορεί να σχηματιστούν νέοι θρόμβοι, γεγονός που υποδεικνύει τη σημασία της αντιπηκτικής αγωγής την περίοδο της ανάταξης.

Γενικά, πιστεύεται ότι ο νεοσχηματισμένος θρόμβος οργανώνεται και προσκολλάται στο τοίχωμα του αριστερού κόλπου εντός δύο εβδομάδων από το σχηματισμό του και ότι ακόμη και μετά από επιτυχή ηλεκτρική ανάταξη η φυσιολογική συσταλτικότητα του αριστερού κόλπου δεν αποκαθίσταται άμεσα, αλλά σε μερικές εβδομάδες.^{103,104}

Συνεπώς, θεωρείται φρόνιμο να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από την ανάταξη.

Παρότι η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής πριν από την ανάταξη δεν έχει σαφώς καθοριστεί, οι περισσότεροι ειδικοί συνηγορούν την προφύλαξη με ρυθμιζόμενες δόσεις από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής με αντιβιταμίνες Κ, 3-4 εβδομάδες πριν και άλλες τόσες μετά από την ανάταξη ΚΜ άγνωστης διάρκειας ή διάρκειας >48 ωρών.¹⁰⁵

Τα περισσότερα στοιχεία που είναι διαθέσιμα για τη συχνότητα των θρομβοεμβολικών επεισοδίων αφορούν στην ηλεκτρική ανάταξη της ΚΜ, ενώ τα στοιχεία μετά από φαρμακευτική ή αυτόματη ανάταξη είναι περιορισμένα. Σε μια μελέτη 400 ασθενών υπό θεραπεία με κινιδίνη για ανάταξη, η συχνότητα των εμβολικών επεισοδίων ήταν 1,5%.

Σε μια σειρά ασθενών με οξεία ΜΒΚΜ βρέθηκε αυξημένη συγκέντρωση επιπέδων συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης (ΤΑΤ) και ινωδοπεπτιδίου Α στο πλάσμα στην πρώιμη περίοδο μετά από φαρμακευτική ανάταξη ΚΜ, που προοδευτικά επανήλθαν στα βασικά επίπεδα ένα μήνα μετά την αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού.

Συνεπώς, θεωρείται φρόνιμη και η αντιμετώπιση της φαρμακευτικής ανάταξης με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, όπως και επί ηλεκτρικής ανάταξης.

Με την ευρεία πλέον χρήση των νεότερων καρδιολογικών τεχνικών και των δυνατοτήτων τις οποίες παρέχουν, μερικοί προτιμούν την παράλειψη της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής επί 4 εβδομάδες πριν

από την ανάταξη, με την προϋπόθεση φυσικά ότι το ΔΟιΥΚ είναι αρνητικό για παράγοντες κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σε αυτή την περίπτωση, εφαρμόζουν άμεση μετά το αρνητικό ΔΟιΥΚ ηλεκτρική ανάταξη (υπό γενική αναισθησία) συγχρόνως με θεραπευτικές δόσεις ηπαρίνης, κλασικής ή μικρού μοριακού βάρους, και ακολούθως αντιβιταμινών Κ και επανάληψη του ΔΟιΥΚ, ώστε να επανεκτιμηθεί η κολπική λειτουργία και οι προθρομβωτικοί παράγοντες κινδύνου,^{106,107} αλλά με συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής για ένα μήνα, αναγνωρίζοντας τη μη 100% ευαισθησία του ΔΟιΥΚ, στη διαπίστωση πολύ μικρών θρόμβων του αριστερού ωτίου, αλλά και της πιθανότητας σχηματισμού νέων θρόμβων λόγω της παροδικής δυσλειτουργίας του αριστερού κόλπου ή και άλλων μηχανισμών κατά ή μετά από την περίοδο ανάταξης.¹⁰⁸

Αν στο ΔΟιΥΚ εμφανιστούν θρόμβοι στον αριστερό κόλπο, γεγονός που συμβαίνει στο 15% περίπου των ασθενών, χορηγείται αντιπηκτική αγωγή και η ανάταξη καθυστερεί για λίγες εβδομάδες. Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα (μελέτη ACUTE) φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα της κατευθυνόμενης με ΔΟιΥΚ ανάταξης είναι τουλάχιστον ίδια με το κλασικό σχήμα της ανάταξης.¹⁰⁹

Μια άλλη αλλαγή από το καθιερωμένο μέχρι σήμερα σχήμα είναι η μακροχρόνια (διά βίου), μετά από την ανάταξη, συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής, δεδομένου ότι η συχνότητα υποτροπών της ΚΜ είναι πολύ μεγάλη –ανεξαρτήτως αιτιολογίας– και συνήθως είναι ασυμπτωματικές (π.χ. κατά τη διάρκεια του ύπνου). Στα ίδια αποτελέσματα, δηλαδή στη μη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής μετά την αποκατάσταση και τη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού, καταλήγουν και οι πρόσφατες μελέτες AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) και RACE (Rate Control versus Electrical cardioversion).¹¹⁰

Σε ασθενείς με οξεία ΚΜ, διάρκειας <48 ωρών, η συνήθης κλινική πρακτική είναι η εφαρμογή ανάταξης χωρίς ΔΟιΥΚ ή χωρίς την πριν από την ανάταξη περίοδο της αντιπηκτικής αγωγής.

Η τακτική αυτή τέθηκε υπό αμφισβήτηση, όταν αναφέρθηκαν μελέτες που έδειξαν, με τη βοήθεια ΔΟιΥΚ, θρόμβους στον αριστερό κόλπο σε 13% των περιπτώσεων ΚΜ διάρκειας <72 ωρών.

Έτσι, θεωρείται φρόνιμο ακόμη και σε αυτούς τους ασθενείς να χορηγείται ηπαρίνη κατά την ανάταξη, ενώ σε μερικούς μπορεί να χρειαστεί αντιπηκτική αγωγή και μετά από την ανάταξη.

14. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΝΑΤΑΞΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Η επείγουσα ανάταξη ΚΜ εφαρμόζεται για τον τερματισμό κολπικής ταχυαρρυθμίας με ταχεία κοιλιακή απάντηση, που προκαλεί στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση ή συγκοπή.

Σε ασθενείς με κοιλιακή δυσλειτουργία μπορεί να επέλθει κλινική επιδείνωση εντός λεπτών ή ωρών από την έναρξη της αρρυθμίας και συχνά απαιτείται επείγουσα φαρμακευτική ή ηλεκτρική ανάταξη.

Σε αυτή την περίπτωση η αντιπηκτική αγωγή είναι υπό συζήτηση. Η ηπαρινοθεραπεία τη στιγμή της ανάταξης μπορεί να εμποδίσει το σχηματισμό θρόμβων λόγω περαιτέρω δυσλειτουργίας του ωτίου του αριστερού κόλπου μετά από την ανάταξη.⁶

15. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΠΡΟΣΦΑΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Κατά την οξεία αντιμετώπιση ΑΕΕ, η υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης στη μελέτη IST 97 (International Stroke Trial) και CAST 97 (Chinese Acute Stroke Trial) μείωσε τη συχνότητα υποτροπών των ισχαιμικών επεισοδίων, αλλά αύξησε τη συχνότητα αιμορραγικών μετατροπών.^{109,111}

Η χορήγηση ασπιρίνης και στις δύο μελέτες συνοδεύτηκε από οριακή μόνο βελτίωση της θνησιμότητας, η οποία ήταν ακόμη μικρότερη στην περίπτωση που οι ασθενείς κατά την εμφάνιση του επεισοδίου είχαν ΚΜ.^{112,113}

Σε εγκατεστημένο θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε ασθενείς χωρίς υπέρταση και μικρά έως μέσου μεγέθους έμφρακτα και αφού η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία 48 ώρες ή περισσότερο από την έναρξη των συμπτωμάτων επιβεβαιώσει την απουσία ενδοκρανιακής αιμορραγίας, χορηγείται ενδοφλεβίως ηπαρίνη και ακολουθεί από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες Κ και στόχο INR 2–3.¹¹⁴ Η αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με μεγάλα θρομβοεμβολικά έμφρακτα μπορεί να καθυστερήσει 1 ή και 2 εβδομάδες, λόγω του κινδύνου αιμορραγικής μετατροπής του εμφράκτου.¹⁰⁵

16. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΚΜ αποτελεί τη συχνότερη αρρυθμία στην κλινική πράξη και τον ισχυρότερο ανεξάρτητο παράγοντα κιν-

δύνου για ΑΕΕ. Το όφελος όσον αφορά στη μείωση του κινδύνου ΑΕΕ με τη θεραπεία με αντιβιταμίνες Κ έχει βεβαιωθεί σε πολλές μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, η μετα-ανάλυση των οποίων δείχνει μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 68% συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Πολλές δημοσιευμένες γενικές αρχές συνιστούν μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς με ΜΒΚΜ και έναν ή περισσότερους επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Επίσης, η ασπιρίνη σε δόσεις 75 ή 325 mg ημερησίως μειώνει, σε μικρότερο όμως, σε σχέση με τις αντιβιταμίνες Κ, βαθμό τον κίνδυνο ΑΕΕ σε ασθενείς με ΜΒΚΜ (μείωση του σχετικού κινδύνου 22% συγκριτικά με εικονικό φάρμακο) και συνιστάται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (<65 ετών ή χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου).

Η μη ευρεία ενημέρωση του γενικού πληθυσμού, οι δυσκολίες έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς συνήθως ηλικιωμένους και με άλλα συνυπάρχοντα προβλήματα, καθώς επίσης η απουσία οργανωμένων κέντρων κλινικοεργαστηριακής παρακολούθησης-ρύθμισης της αντιπηκτικής αγωγής, ευθύνονται για τη μη εφαρμογή αντιπηκτικής αγωγής στην πρωτοπαθή ή και

δευτεροπαθή πρόληψη των καρδιοεμβολικών επεισοδίων στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή.

Ο συστηματικός έλεγχος του πληθυσμού, η ευρεία ενημέρωση και η ευαισθητοποίηση του κοινού, η οργάνωση ιατρικών αντιπηκτικής αγωγής και η συνεργασία ιατρών πρωτοβάθμιας περίθαλψης, καρδιολόγων και νευρολόγων, είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό των υψηλού κινδύνου ασθενών και την πρόληψη των ισχαιμικών επεισοδίων.

Η ximelagatran, από του στόματος άμεσος ανασταλτής της θρομβίνης, που αναστέλλει το τελικό στάδιο της διαδικασίας της πήξης και κυρίως τη μετατροπή του ινωδογόνου σε αδιάλυτη ινική από τη θρομβίνη, μετατρέπόμενη στη δραστική μορφή της, τη melagatran, έχει σταθερές φαρμακοκινητικές ιδιότητες, που την καθιστούν ιδιαίτερα ενδιαφέροντα παράγοντα για την πρόληψη των εμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΚΜ, αφού μπορεί να χορηγηθεί σε σταθερές δόσεις, χωρίς την ανάγκη ελέγχου-ρύθμισης.

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα, το κόστος και κυρίως η ασφάλειά της χρειάζονται περαιτέρω προσεκτική εκτίμηση.

ABSTRACT

Prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation

I. SPILIOPOULOU, E. GROUZI

Transfusion Service, "KAT" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(5):467-484

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia of clinical importance, and is associated with increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. The prevalence in the general population is 1% and increases with age from 0.5% in patients below 59 years of age to more than 5% in patients over 70 years. With an increasingly elderly population, AF is likely to become more common and to constitute a significant public health problem. Atrial fibrillation is associated with a substantial risk of thromboembolic events of which ischemic stroke is clinically the most important. Ischemic strokes are generally more severe in patients with AF than in patients with sinus rhythm, they are more likely to be fatal, and among survivors recurrence of stroke is more frequent and neurological deficits more severe. Over the past decade, great advances have been made in stroke prevention, among the most potent of which is the use of anticoagulation therapy for patients with AF. Oral anticoagulation therapy (OAC) with antivitamin K is effective in reducing ischemic stroke by 68% in patients with non-valvular AF, and by even more in patients with valvular AF. The relative lack of success in the treatment and prevention of this arrhythmia, which has been recognised for over 100 years, may be due to incomplete understanding of its pathophysiology and the risk factors which precipitate its occurrence. OAC therapy is recommended particularly if additional risk factors for stroke or embolism are present, such as age >65 years, arterial hypertension, diabetes, and previous stroke. Nevertheless, OAC is still underused and only a quarter to a half of patients who have AF, with or without additional risk factors for stroke, are actually given anticoagulants. Numerous barriers to the use of dose-adjusted antivitamin K exist, which are practical, patient-, physician-, and healthcare system-related. These include the complex pharmacokinetics of antivitamin K, the need for continuous prothrombin time monitoring and dose adjustments, bleeding events, noncompliance, drug

interactions, and the increased costs of monitoring and therapy. Possible solutions to these problems include improved education of patient and physician, the institution of anticoagulation clinics and the use of newer pharmacological and non-pharmacological therapies that are rapidly being developed.

Key words: Arrhythmia, Atrial fibrillation, Oral anticoagulation therapy, Prevention, Risk factors, Ximelagatran

Βιβλιογραφία

- REARDON M, CAMM AJ. Atrial fibrillation in the elderly. *Clin Cardiol* 1996, 19:765–775
- RYDER KM, BENJAMIN EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999, 84:131R–138R
- BENJAMIN EJ, WOLF PA, D'AGOSTINO RB, SILBERSCHATZ H, KANNEL WB, LEVY D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham heart study. *Circulation* 1998, 98:946–952
- WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke* 1991, 22:983–988
- ALBERTS GW, EASTON JD, SACCO RL, TEAL P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 1998, 114(Suppl 5):683S–698S
- ALBERTS GW, DALEN JE, LAUPACIS A, MANNING WJ, PETERSEN P, SINGER DE. Antithrombotic in atrial fibrillation. *Chest* 2001, 119(Suppl 1):194S–206S
- FEINBERG WM, BLACKSHEAR JL, LAUPACIS A, KRONMAL R, HART RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995, 155:469–477
- SAVELIEVA I, CAMM AJ. Clinical trends in atrial fibrillation at the turn of the millennium. *J Intern Med* 2001, 250:369–372
- GO AS, HYLEK EM, PHILLIPS KA, CHANG Y, HENAULT LE, SELBY JV ET AL. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001, 285:2370–2375
- WANG TJ, MASSARO JM, LEVY DL, VASAN RS, WOLF PA, D'AGOSTINO RB ET AL. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new onset of atrial fibrillation in the community. The Framingham heart study. *JAMA* 2003, 290:1049–1056
- LIP GYH, GOLDING DJ, NAZIR M, BEEVERS DG, CHILD DL, FLETCHER RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: The West Birmingham atrial fibrillation project. *Br J Gen Pract* 1997, 47:285–289
- LECKEY R, AGUILAR EG, PHILLIPS SJ. Atrial fibrillation and the use of warfarin in patients admitted to an acute stroke unit. *Can J Cardiol* 2000, 16:481–485
- ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic treatment in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994, 154:1449–1457
- GOLGMAN ME, PEARCE LA, HART RG, ZABALGOITIA M, ASINGER RW, SAFFORD R ET AL. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation: Reduced flow velocity in left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr* 1999, 12:1080–1087
- HART RG, HALPERIN JL. Atrial fibrillation and stroke. *Stroke* 2001, 32:803–808
- GUSTAFSSON C, BLOMBACK M, BRITTON M, HAMSTEN A, SVENSSON J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in non-valvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990, 21:47–51
- LIP GY, LOWE GD, RUMLEY A, DUNN FG. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: Evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J* 1996, 131:724–730
- BLANN AD. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: Separate entities or mutual terms. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000, 11:623–630
- LIP GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995, 346:1313–1314
- ROLDAN V, MARIN F, BLANN AD, GARCIA A, MARCO P, SOGORB F ET AL. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003, 24:1373–1380
- FEINBERG WN, MACY E, CORNELL ES, NIGHTINGALE SD, PEARCE LA, TRACY RP ET AL. Plasmin-alpha 2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 1999, 82:100–103
- HART RG, PEARCE LA, McBRIDE R, ROTHBART RM, ASINGER RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: Analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) investigators. *Stroke* 1999, 30:1223–1229
- FEINBERG WN, PEARCE LA, HART RG, CUSHMAN M, CORNELL ES, LIP GY ET AL. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1999, 30:2547–2558
- WALDO AL. Stroke prevention in atrial fibrillation. *JAMA* 2003, 290:1093–1095
- MORLEY J, MARINCHAK R, RIAS SJ, KOWEY P. Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am J Cardiol* 1996, 77:38A–44A
- THE SPAF III WRITING COMMITTEE FOR STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Patients with non-valvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke prevention in atrial fibrillation III investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:1622–1626

27. ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A prospective study of 1066 patients from three clinical trials. *Arch Intern Med* 1998, 158:1316–1320
28. POLLICK C, TAYLOR D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography: Implications for the development of thrombus. *Circulation* 1991, 84:223–231
29. FATKIN D, KELLY RP, FENELEY MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk *in vivo*. *J Am Coll Cardiol* 1994, 23:961–969
30. SHINOKAWA N, HIRAI T, TAKASHIMA S, KAMEYAMA K, NAKAGAWA K, ASANOI H ET AL. Transesophageal echocardiographic study on risk factors for stroke in elderly patients with atrial fibrillation. *Chest* 2001, 120:840–846
31. SUDLOW M, THOMSON R, THWAITES B, RODGERS H, KENNY RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet* 1998, 325:1167–1171
32. PETERSEN P, BOYSEN G, GODTFREDSSEN J, ANDERSEN ED, ANDERSEN B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989, i:175–179
33. STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION STUDY. Final results. *Circulation* 1991, 84:527–539
34. THE BOSTON AREA ANTICOAGULATION TRIAL FOR ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990, 323:1505–1511
35. EZEKOWITZ MD, BRIDGERS SL, JAMES KE, CARLINER NH, COLLING CL, CORNICK CC ET AL. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation: Veterans affairs stroke prevention in non-rheumatic atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med* 1992, 327:1406–1412
36. CONNOLLY SL, LAUPACIS A, GENT M, ROBERTS RS, CAIRNS JA, JOYNER C. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991, 18:349–355
37. HART RG, BENAVENTE O, McBRIDE R, PEARCE LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999, 131:492–501
38. STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet* 1994, 343:687–691
39. STAFFORD RD, SINGER DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996, 156:2537–2541
40. CONNOLLY SJ. Anticoagulation for patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke. *Br Med J* 2000, 320:1219–1220
41. KALRA I, PEREZ I, MELBOURN A. Risk assessment and anticoagulation for primary stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 1999, 30:1218–1222
42. BO S, CICCONE G, SCAGLIONE L, TALIANO C, PIOBBICI M, MERLETTI F ET AL. Warfarin for atrial fibrillation: Still underused in the 21st century. *Heart* 2003, 89:553–554
43. MAN-SONG-HING M, LAUPACIS A, O'CONNOR AM, BIGGS J, DRAKE E, YETISIR E ET AL. A patient decision regarding antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999, 282:737–743
44. BUCKINGHAM TA, HATALA R. Anticoagulants for atrial fibrillation: why is the treatment rate so low? *Clin Cardiol* 2002, 25:447–454
45. GLADER EL, STEGMAYR B, NORRVING B, TERENT A, HULTER-ASBERG K, WESTER PO ET AL. Large variations in the use of oral anticoagulants in stroke patients with atrial fibrillation: A Swedish national perspective. *J Intern Med* 2004, 255:22–32
46. PERRET-GUILLAUME C, WAHL DG. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose; a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004, 91:394–402
47. STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996, 348:633–638
48. FENTON JW, OFOSU FA, BREZNIAC DV, HASSOUNA HI. Thrombin and antithrombotics. *Semin Thromb Hemost* 1998, 24:87–91
49. KAMATH S, BLANN AD, CHIN BS, LIP GY. A prospective randomized trial of aspirin-clopidogrel combination therapy and dose-adjusted warfarin on indices of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:484–490
50. HAUPTMANN J, STURZEBECKER J. Synthetic inhibitors of thrombin and factor Xa; from bench to bedside. *Thromb Res* 1999, 93:203–241
51. PRASA D, SVENDSEN L, STURZEBECKER J. The ability of thrombin inhibitors to reduce the thrombin activity generated in plasma on extrinsic and intrinsic activation. *Thromb Haemost* 1997, 77:498–503
52. SARICH TC, ERICSSON UG, MATTSSON C, WOLZT M, FRISON L, FAGER G ET AL. Inhibition of thrombin generation by the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in shed blood from healthy male subjects. *Thromb Haemost* 2002, 87:300–305
53. GUSTAFSSON D, NYSTROM J, CARLSSON S, BREDBERG U, ERIKSSON U, GYZANDER E ET AL. The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H 376/95: Intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects. *Thromb Res* 2001, 101:171–181
54. ERIKSSON BI, ARFWIDSSON AC, FRISON L, ERIKSSON UG, BYLOCK A, KABELO P ET AL. A dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, and its subcutaneous form melagatran, compared with dalteparin in the prophylaxis of thromboembolism after total hip or knee replacement: METHRO I. Melagatran for thrombin inhibition in orthopaedic surgery. *Thromb Haemost* 2002, 87:231–237
55. FRANCIS CW, DAVIDSON BL, BERKOWITZ SD, LOTKE PA, GINSBERG JS, LIEBERMAN JR ET AL. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002, 137:648–655

56. FRANCIS CW, BERKOWITZ SD, COMP PC, LIEBERMAN JR, GINSBERG JS, PAIEMENT G ET AL. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003, 349:1703–1712
57. SCHULMAN S, WAHLANDER K, LUNDSTROM T, CLASON SB, ERIKSSON H. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelegatran. *N Engl J Med* 2003, 349:1713–1721
58. ERIKSSON H, WAHLANDER K, GUSTAFSSON D, WELIN LT, FRISON L, SCHULMAN S ET AL. A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelegatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost* 2003, 1:41–47
59. PETERSEN P, GRIND M, ADLER J, FOR THE SPORTIF II INVESTIGATORS. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: SPORTIF II – a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:1445–1451
60. ERIKSSON BI, BERGQVIST D, KALEBO P, DAHL OE, LINDBRATT S, BYLOCK A ET AL. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: The METHRO II randomized trial. *Lancet* 2002, 360:1441–1447
61. WALLENTIN L, WILCOX RG, WEAVER WD, EMANUELSSON H, GOODVIN A, NYSTROM P ET AL. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: The ESTEEM randomized controlled trial. *Lancet* 2003, 362:789–797
62. ERIKSSON UG, FRISON L, GUSTAFSSON D, MANDEMA J, KARLSSON MO, ERIKSSON B. Pharmacokinetics of melagatran, the active form of the oral, direct thrombin inhibitor H 376/95, in orthopedic surgery patients treated to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2000, 96:93B
63. JOHANSSON L, ERIKSSON UG, FRISON L, FAGER G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of H 376/95 after oral dosing, in healthy male subjects of different ethnic origin. *Blood* 2000, 96:56A
64. ERIKSSON UG, BREDBERG U, GISLEN K, JOHANSSON LC, FRISON L, AHNHOFF M ET AL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003, 59:35–43
65. SARICH TC, TENG R, PETERS GR, WOLLBRATT M, HOMOLKA R, SVENSSON M ET AL. No influence of obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42:485–492
66. JOHANSSON LC, ANDERSSON M, FAGER G, GUSTAFSSON D, ERIKSSON UG. No influence of ethnic origin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran following oral administration of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, to healthy male volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42:475–484
67. BREDBERG E, ANDERSSON TB, FRISON L, THURESSON A, JOHANSSON S, ERIKSSON-LEPKOWSKA M ET AL. Ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, has low potential for cytochrome P450-mediated drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42:765–777
68. PETERSEN P. First experience with the oral direct thrombin inhibitor H 376/95 compared to warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf). *J Gen Intern Med* 2001, 16(Suppl):164S
69. EXECUTIVE STEERING COMMITTEE ON BEHALF OF THE SPORTIF III INVESTIGATORS. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): Randomized controlled trial. *Lancet* 2003, 36:1691–1698
70. HALPERIN JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003, 146:431–438
71. CONNOLLY SJ, HAMILTON FR. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation: Current treatments and new concepts. *Am Heart J* 2003, 145:418–423
72. CARLSON MK, GLEASON PP, SEN S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: Case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy* 2001, 21:108–113
73. FURUYA H, FERNANDEZ-SALGUERO P, GREGORY W, TABER H, STEWARD A, GONZALEZ FJ ET AL. Genetic polymorphism of CYP2C9 and its effect on warfarin maintenance dose requirement in patients undergoing anticoagulation therapy. *Pharmacogenetics* 1995, 5:389–392
74. OLDENBURG J, QUENZEL EM, HARBRECHT U, FREGIN A, KRESS W, MULLER CR ET AL. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: An insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997, 98:240–244
75. GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E. Improving antithrombotic treatment in patients after myocardial infarction. *Lancet* 2003, 362:757
76. SHAPIRO SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med* 2003, 349:1762–1764
77. VERHEUGT FWA. Can we pull the plug on warfarin in atrial fibrillation? *Lancet* 2003, 362:1686–1687
78. REISMAN M, GRAY W, SIEVERT H. An endovascular approach to stroke prevention in atrial fibrillation: Results of the multicenter PLAATO (percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion) feasibility trial [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:301A
79. GILLINOV AM, BLACKSTONE EH, MCCARTHY PM. Atrial fibrillation: Current surgical options and their assessment. *Ann Thorac Surg* 2002, 74:2210–2217
80. EAFT (EUROPEAN ATRIAL FIBRILLATION) STUDY GROUP. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993, 342:1255–1262

81. MOROCUTTI C, AMABILE G, FATTAPPOSTA F, NICOLOSI A, MATTEOLI S, TRAPPOLINI M ET AL, FOR THE SIFA (STUDIO ITALIANO FIBRILLAZIONE ATRIALE) INVESTIGATORS. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997, 28:1015–1021
82. DIENER HC, CUNHA L, FORBES C, SIVENIUS J, SMETS P, LOWENTHAL A. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996, 143:1–13
83. HYLEK EM, SKATTS SJ, SHEEHAN MA, SINGER DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996, 335:540–545
84. CONNOLLY SJ, TURPIE AGG. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: ACC consensus conference on atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 1996, 12:17–20A
85. FUSTER V, RYDEN LE, ASINGER RW, CANNOM DS, CRIJNS HJ, FRYE RL ET AL. ACC/AHA/ESC guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for practice guidelines and policy conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2001, 38:1–70
86. KOEFOED BG, GULLOV AL, PETERSEN P. Prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation. The AFASK 2 study center. *Thromb Haemost* 1997, 78:377–381
87. LI-SAW-HEE FL, LIP GYH. Atrial fibrillation, thromboembolism and antithrombotic therapy. *Int J Clin Pract* 1999, 53:110–117
88. HART RG, PEARCE LA, ROTHBART RM, McANULTY JH, ASINGER RW, HALPERIN JL, FOR THE STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Stroke with intermittent atrial fibrillation: Incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35:183–187
89. SEIDL K, HAUER B, SCHWICK NG, ZELLNER D, ZAHN R, SENGES J. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998, 82:580–583
90. BIBLO LA, YUAN Z, QUAN KJ, MACKALL JA, RIMM AA. Risk of stroke in patients atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001, 87:346–349
91. STODDARD MF. Risk of thromboembolism in acute atrial fibrillation or atrial flutter. *Echocardiography* 2000, 17:393–405
92. LIP GYH. Does paroxysmal atrial fibrillation confer a paroxysmal thromboembolic risk? *Lancet* 1997, 349:1565–1566
93. SOHARA H, AMITANI S, KUROSE M, MIYAHARA K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: A study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29:106–112
94. LIP GYH, RUMLEY A, DUNN FG, LOWE GD. Plasma fibrinogen and fibrin D-dimer levels in atrial fibrillation; effect of cardioversion to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1995, 51:245–253
95. LANZAROTTI CJ, OLSHANSKY B. Thromboembolism in chronic atrial flutter: Is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:1506–1511
96. SANTIAGO D, WARSHOFKY M, LIMANDRI G, DI TULLIO M, COROMILAS J, REIFFEL J ET AL. Left atrial appendage function and thrombus formation in atrial fibrillation-flutter: A transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 1994, 24:159–164
97. WOOD KA, EISENBERG SJ, KALMAN JM, DREW BJ, SAXON LA, LEE RJ ET AL. Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter. *Am J Cardiol* 1997, 79:1043–1047
98. MEHTA D, BARUCH L. Thromboembolism following cardioversion of common atrial flutter: Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996, 110:1001–1003
99. IRANI WN, GRAYBURN PA, AFRIDI I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter: A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997, 95:962–966
100. BJERKELUND CL, ORNING OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969, 23:208
101. ARNOLD AZ, MICK MJ, MAZUREK RP, LOOP FD, TROHMAN RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992, 19:851–855
102. BERGER M, SCHWEITZER P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: A retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998, 82:1545–1547
103. MANNING WJ, SILVERMAN DI, KATZ SE, RILEY MF, COME PC, DOHERTY RM ET AL. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion; relationship to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994, 23:1535–1540
104. GRIMM RA, LEUNG DY, BLACK IW, STEWART WJ, THOMAS JD, KLEIN AL. Left atrial appendage “stunning” after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995, 130:174–176
105. LAUPACIS A, ALBERS GW, DALEN JE, DUNN M, FEINBERG W, JACOBSON A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995, 108(Suppl):352S–359S
106. STELLBRINK C, NIXDORFF U, HOFMANN T, LEHMACHER W, DANIEL WG, HANRATH P ET AL. ACE (anticoagulation in cardioversion using enoxaparin). Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of non-valvular atrial fibrillation: The anticoagulation in cardioversion using enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004, 109:997–1003
107. WODLINGER AM, PIEPER JA. Low-molecular-weight heparin in transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation. *Pharmacotherapy* 2003, 23:57–63
108. SILVERMAN DI, MANNING WJ. Role of echocardiography in patients undergoing elective cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1998, 98:479–486

109. KLEIN AL, GRIMM RA, BLACK IW, LEUNG DY, CHUNG MK, VAUGHN SE ET AL. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: The ACUTE (assessment of cardioversion using transesophageal echocardiography) pilot study, a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997, 126:200–209
110. REIFFEL JA. Will direct thrombin inhibitors replace warfarin for preventing embolic events in atrial fibrillation? *Curr Opin Cardiol* 2004, 19:58–63
111. INTERNATIONAL STROKE TRIAL COLLABORATIVE GROUP. The international stroke trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997, 349:1569–1581
112. CAST (CHINESE ACUTE STROKE TRIAL) COLLABORATIVE GROUP. CAST: Randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997, 349:1641–1649
113. LIP GYH, BEEVERS DG. Interpretation of IST (international stroke trial) and CAST (Chinese acute stroke trial). *Lancet* 1997, 350:443–444
114. SHERMAN DG, DYKEN ML, GENT M, HARRISON JG, HART RG, MOHR JP. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders; an update. *Chest* 1995, 108(Suppl):444S–456S

Corresponding author:

I. Spiliotopoulou, 3 Manis street, GR-152 36 Nea Pendeli, Greece
e-mail: ioanna6@otenet.gr

