



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
**"ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ"**

Υπό

ΚΟΝΤΑΞΗ Γ. ΒΑΣΙΛΙΚΗ
Διασώστρια- Πλήρωμα Ασθενοφόρου
Απόφοιτος Α.Τ.Ε.Ι Νοσηλευτικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Βασίλειος Βασιλικός - Καθηγητής Καρδιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Βασίλειος Βασιλικός - Καθηγητής Καρδιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης
2. Κωνσταντίνος Παππάς - Καρδιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική,
ΠΓΝ Ιωαννίνων
3. Παναγιώτης Κοραντζόπουλος - Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας ΠΙ

Αναπληρωματικό Μέλος

1. Χρήστος Πάντζιος – Επιμελητής Β, Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“MECHANICS TROMBOGENESIS OF ATRIAL FIBRILLATION”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής αυτής εργασίας με θέμα:
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ,
θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή και επιστημονικό υπεύθυνο κ.
Κωνσταντίνο Παππά για την συνεχή του συμβολή και συνεργασία σε όλα τα στάδια
εκπόνησης της.

Η επιστημονική του προσέγγιση και καθοδήγηση ήταν καθοριστική για την
ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στους κ. Βασίλειο Βασιλικό, κ. Παναγιώτη Κοραντζόπουλο
και κ. Χρήστο Πάντζιο, οι οποίοι ανέλαβαν το έργο της εξέτασης και του ελέγχου των
επιστημονικών δεδομένων που περιλαμβάνονται στην εργασία αυτή. Με αυτή την
διπλωματική εργασία φτάνει στο τέλος ένα δύσκολο αλλά ταυτόχρονα ενδιαφέρον
ταξίδι στα μονοπάτια της καρδιολογίας. Δεν ήταν όλες οι στιγμές εύκολες. Η πίεση ήταν
μεγάλη και ο χρόνος τόσο λίγος μεταξύ δουλειάς, οικογένειας και υπολοίπων
υποχρεώσεων.

Αλλά στο τέλος όλα ...



Περιεχόμενα

Περίληψη	5
Abstract	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
Κεφάλαιο 2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	10
2.1 Στόχος μελέτης	10
2.2 Στρατηγική αναζήτησης	10
Λέξεις-κλειδιά αναζήτησης	10
2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού Κριτήρια εισαγωγής μελετών	11
Κριτήρια αποκλεισμού μελετών	11
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	12
3.1 Επιλογή μελετών	12
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων	22
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	29
Κεφάλαιο 5	32
Συμπεράσματα	32
Βιβλιογραφία:	34

Περίληψη

Σκοπός: Η διερεύνηση των μηχανισμών θρομβογένεσης στην κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), δεδομένου ότι η κατανόηση της προθρομβωτικής κατάστασης στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ευνοεί την επιλογή της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης για τον εκάστοτε ασθενή και, ως εκ τούτου, την επίτευξη καλύτερων κλινικών αποτελεσμάτων.

Μέθοδος: Συστηματική ανασκόπηση της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας που αφορά στους μηχανισμούς θρομβογένεσης στην ΚΜ. Αναζήτηση σχετικών μελετών στις βάσεις Google Scholar και PubMed με τη χρήση κατάλληλων λέξεων-κλειδιών και την εφαρμογή προκαθορισμένων κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν οχτώ (8) μελέτες. Η χορήγηση προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με τη συνδυαστική χορήγηση βαρφαρίνης - ασπιρίνης ή ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης για την πρόληψη θρομβογένεσης στους ασθενείς με ΚΜ. Επιπλέον, οι μηχανισμοί θρομβογένεσης και ινωδόλυσης διαφοροποιούνται σημαντικά ανάμεσα σε ασθενείς που λαμβάνουν διαφορετική αντιθρομβωτική αγωγή. Τέλος, επιβεβαιώθηκε η υπεροχή της κατάλυσης της ΚΜ με μπαλόνη κρυο-ενέργειας (cryoballoon) σε σχέση με τον καθετήρα ραδιοσυχνότητας όσον αφορά στην πρόκληση βλαβών στο μυοκάρδιο.

Συμπεράσματα: Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής για ασθενείς με ΚΜ ώστε να προληφθεί ο κίνδυνος θρομβογένεσης αποτελεί μία πολύπλοκη διαδικασία, στην οποία πρέπει να αξιοποιούνται όλοι οι παράγοντες που εμπλέκονται στο σχηματισμό θρόμβων, είτε αφορούν στα προσωπικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, είτε στα χαρακτηριστικά της θεραπείας που τους χορηγείται.

Λέξεις- κλειδιά: κολπική μαρμαρυγή, θρομβογένεση, ινωδόλυση, υπερπηκτικότητα, αντιθρομβωτική αγωγή

Abstract

Purpose: To investigate the mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation (AF), given that understanding the prothrombotic state in patients with atrial fibrillation favors the selection of the optimal therapeutic approach for each patient and, therefore, the achievement of better clinical outcomes.

Method: Systematic review of the recent international literature concerning the mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation. Search for relevant studies in the Google Scholar and PubMed databases using appropriate keywords and applying inclusion and exclusion criteria.

Results: Eight (8) studies were included. The administration of an adjusted dose of warfarin is more effective than the combined administration of warfarin-aspirin or aspirin-clopidogrel for the prevention of thrombogenesis in patients with AF. Furthermore, the mechanisms of thrombogenesis and fibrinolysis differ significantly between patients receiving different antithrombotic therapy. Finally, the superiority of cryoballoon ablation of AF over radiofrequency catheter in terms of causing myocardial damage was confirmed.

Conclusions: The choice of the appropriate therapeutic treatment for patients with MS to prevent the risk of thrombogenesis is a complex process, in which all the factors involved in the formation of clots must be used, whether they concern the personal clinical characteristics of the patients, or the characteristics of the treatment given to him.

Key words: atrial fibrillation, thrombogenesis, fibrinolysis, hypocoagulability, antithrombotic treatment

Κεφάλαιο 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

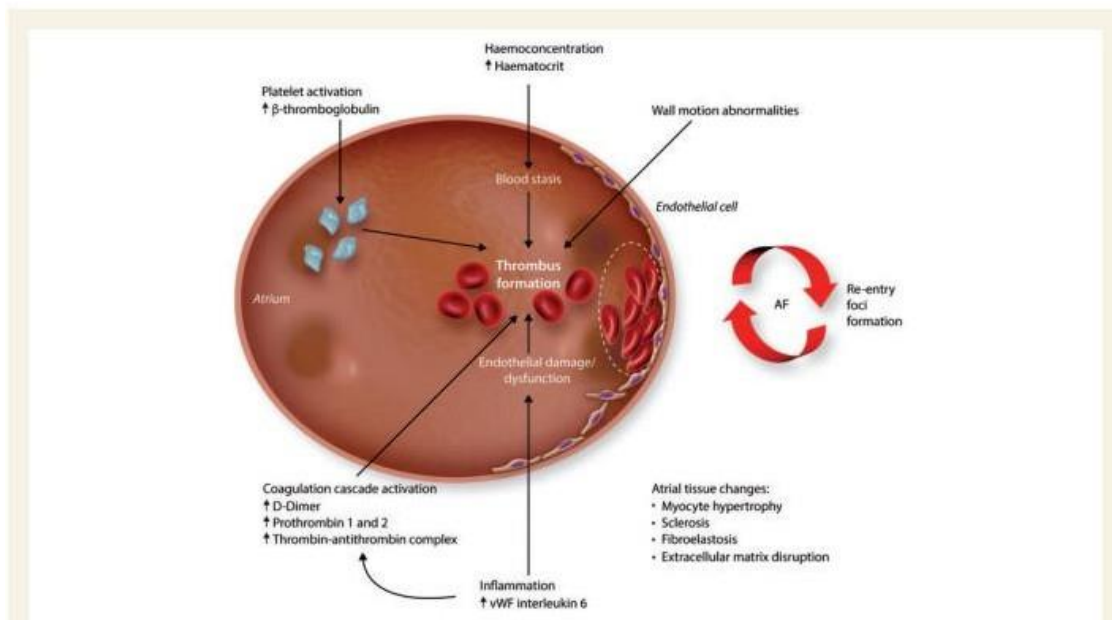
Η κολπική μαρμαρυγή συνιστά την πλέον συχνή καρδιακή αρρυθμία, η οποία εκδηλώνεται σε ένα σημαντικό αριθμό ανθρώπων, που υπερβαίνει τα 33 εκατομμύρια σε παγκόσμιο επίπεδο.¹ Πρόκειται για μία, εν δυνάμει, επικίνδυνη κατάσταση, η οποία εκδηλώνεται κλινικά με ένα ακανόνιστο και, σε πολλές περιπτώσεις, ασυνήθιστα ταχύ ρυθμό διέγερσης των καρδιακών κόλπων², ενώ έχει συσχετιστεί με αυξημένους δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας³. Επιπροσθέτως, η κολπική μαρμαρυγή έχει συσχετισθεί με υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικού επεισοδίου (έως και πέντε φορές υψηλότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό⁴) και άνοιας, ενώ υψηλός είναι και ο κίνδυνος για τη ζωή των ασθενών που εκδηλώνουν τη συγκεκριμένη πάθηση⁵. Σε αυτό το πλαίσιο, η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί ένα παράγοντα που συντελεί σημαντικά στη διαμόρφωση του ύψους των δαπανών υγείας^{4,6}.

Οι παράγοντες που έχουν βρεθεί, μέσω σχετικών ερευνών της διεθνούς βιβλιογραφίας, ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης κολπικής μαρμαρυγής περιλαμβάνουν τη μεγάλη ηλικία, τη νοσηρότητα καρδιακών παθήσεων, την υψηλή αρτηριακή πίεση και την κατάχρηση αλκοόλ^{3,4,7}. Ιδιαίτερος όσον αφορά στην ηλικία, τα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν πως τα άτομα άνω των 65 ετών διατρέχουν ένα σημαντικό αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης κολπικής μαρμαρυγής. Επιπροσθέτως, τα ευρήματα άλλων ερευνών έχουν υποδείξει την πιθανότητα εμπλοκής γενετικών παραγόντων στην εκδήλωση της κολπικής μαρμαρυγής^{7,8,9}, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα.

Ένας σημαντικός παράγοντας ο οποίος λειτουργεί ανασταλτικά στην ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής είναι η ασαφής παθογένεση της. Σε γενικές γραμμές, έχει διαπιστωθεί ότι η συννοσηρότητα υψηλής αρτηριακής πίεσης, ισχαιμικής και/ή δομικής καρδιακής νόσου επιδρά καταλυτικά στην ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής, ενώ αντίστοιχα ερευνητικά ευρήματα υπάρχουν και αναφορικά με την κολπική μυοπάθεια και την ίνωση^{10,11}.

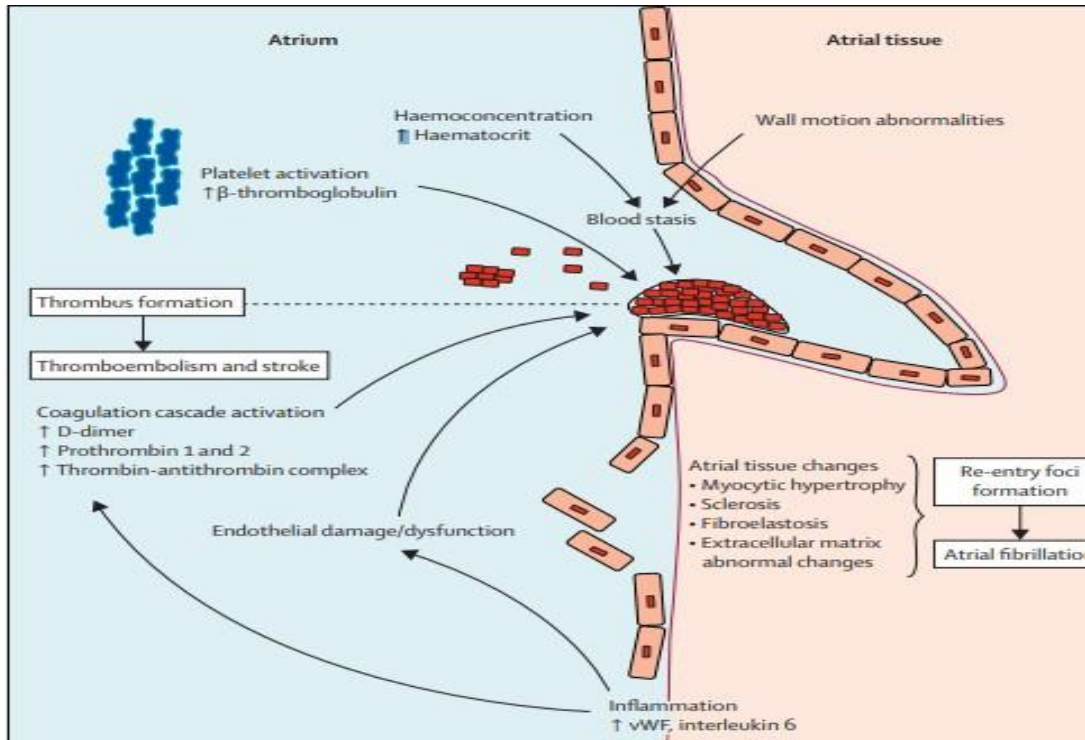
Ο σχηματισμός θρόμβων (θρομβογένεση) επί εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής συνιστά μία πολυπαραγοντική διαδικασία, η οποία αποτελεί ένα συνεχιζόμενο ερευνητικό αντικείμενο για τη διεθνή επιστημονική κοινότητα. Τα διαθέσιμα στοιχεία

υποδεικνύουν πως σημαντικό ρόλο στην προαναφερθείσα διαδικασία διαδραματίζει η παρουσία προθρομβωτικής κατάστασης ή υπερπηκτικότητας¹².



Εικόνα 1: Προθρομβώτικη κατάσταση στην κολπική μαρμαρυγή. Τα στοιχεία του συστήματος πήξης και η αλληλεπίδρασή τους με τον κολπικό ιστό¹²

Πιο αναλυτικά, στα πλαίσια της κολπικής μαρμαρυγής εντοπίζεται η τριάδα του Virchow, η οποία συνιστά αναγκαίο παράγοντα για τη θρομβογένεση. Η τριάδα αυτή, η οποία προσδιορίστηκε στα τέλη του 20ού αιώνα από τον Rudolf Virchow, αρχικά, περιελάμβανε τις μη φυσιολογικές μεταβολές του αγγειακού τοιχώματος, της ροής και των συστατικών του αίματος. Ωστόσο, η σύγχρονη ιατρική θεωρεί πως στην κολπική μαρμαρυγή, όπως και σε άλλες προθρομβωτικές καταστάσεις στα αγγεία, βασικό ρόλο διαδραματίζει η τριάδα του Virchow που περιλαμβάνει 1) βλάβη στο ενδοθήλιο του αγγείου ή του τοιχώματος του αριστερού κόλπου στην περίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής, 2) υπερπηκτικότητα με διαταραχές πήξης, ινωδόλυσης και αιμοπεταλίων και 3) η επιβράδυνση της ροής του αίματος λόγω της αρρυθμίας.^{12, 13}



Εικόνα 2: Συστατικά της τριάδας του Virchow¹³

Κεφάλαιο 2

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Στόχος μελέτης

Η παρούσα εργασία συνιστά μία συστηματική ανασκόπηση της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας με στόχο την καταγραφή των πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων αναφορικά με τους μηχανισμούς θρομβογένεσης στους ασθενείς που εκδηλώνουν κολπικής μαρμαρυγή. Η αξία της παρούσας έρευνας έγκειται στο γεγονός ότι η μελέτη της προθρομβωτικής κατάστασης στα πλαίσια της κολπικής μαρμαρυγής έχει κομβική σημασία για τη μέγιστη δυνατή κατανόηση της παθοφυσιολογίας και των μηχανισμών θρομβογένεσης στους ασθενείς. Η κατανόηση της προθρομβωτικής κατάστασης επιτρέπει στους θεράποντες ιατρούς να προσδιορίζουν το βαθμό κινδύνου που διατρέχει ο εκάστοτε ασθενής και την επιλογή της πλέον επωφελούς θεραπευτικής προσέγγισης για αυτόν που συνδυάζει το μέγιστο δυνατό όφελος για τον ασθενή με το μικρότερο δυνατό ρίσκο.

2.2 Στρατηγική αναζήτησης

Προκειμένου να επιτευχθεί ο ερευνητικός σκοπός που είχε τεθεί έγινε αναζήτηση στις διαδικτυακές βάσεις επιστημονικών δεδομένων Google Scholar και PubMed για τον εντοπισμό των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού που παρατίθενται στη συνέχεια.

Λέξεις-κλειδιά αναζήτησης

- Thrombogenesis
- Atrial fibrillation
- Thrombus
- Blood clot
- Fibrin clot
- Chronic atrial fibrillation
- Nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation

- Left atrial thrombogenesis

2.3 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Κριτήρια εισαγωγής μελετών:

- Γλώσσα δημοσίευσης: ελληνική, αγγλική
- Έτος δημοσίευσης: 2000-2023
- Ερευνητικός σχεδιασμός: μελέτη περίπτωση (case study), κλινική μελέτη (clinical study), τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη (randomized control trial- RCT), μελέτη κοορτής (cohort study), πιλοτική μελέτη (pilot study)
- Απάντηση στο θέμα της ανασκόπησης

Κριτήρια αποκλεισμού μελετών:

- Γλώσσα δημοσίευσης : Πέραν της ελληνικής και αγγλικής
- Έτος δημοσίευσης: Πριν το 2000
- Ερευνητικός σχεδιασμός: Αναφορά (review), editorial, συστηματική ανασκόπηση (systematic review)
- Απουσία πρωτογενών δεδομένων

Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

Για τις ανάγκες της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης έγινε αναζήτηση σε δύο (2) διαδικτυακές επιστημονικές βάσεις δεδομένων, εγνωσμένου κύρους (Google Scholar, PubMed). Από την αρχική αναζήτηση, προέκυψαν 1021 μελέτες στη βάση Google Scholar και 637 μελέτες στη βάση PubMed. Μετά τη σύνθεση των αποτελεσμάτων από τις δύο βάσεις δεδομένων και την αφαίρεση των διπλότυπων μελετών, προέκυψαν 789 μελέτες. Από τις μελέτες αυτές, αφαιρέθηκαν 28 που ήταν δημοσιευμένες σε γλώσσα πέρα από τις επιλεγμένες (αγγλική, ελληνική) και 256 μελέτες με έτος δημοσίευσης πριν από το 2000. Επιπροσθέτως, εφαρμόζοντας το κριτήριο που αφορούσε τον ερευνητικό σχεδιασμό, αποκλείστηκαν 223 μελέτες που δεν αποτελούσαν μελέτες περίπτωση (case study), κλινικές μελέτες (clinical study), τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (randomized control trial- RCT), μελέτες κοορτής (cohort study) ή πιλοτικές μελέτες (pilot study) και 274 μελέτες που δεν παρείχαν πρωτογενή δεδομένα ή δεν υπήρχε διαθέσιμο το πλήρες κείμενό τους. Τελικά, στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν οχτώ (8) μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και απαντούσαν στον ερευνητικό στόχο της ανασκόπησης.

Πίνακας 1: Συγκεντρωτικός πίνακας των βασικών στοιχείων των ερευνών της συστηματικής ανασκόπησης

Μελέτη	Είδος μελέτης	Σκοπός	Δείγμα	Βασικά Ευρήματα	Συμπεράσματα
Kranidis et al. (2000)	Κλινική μελέτη	Έλεγχος υπόθεσης ότι η ανεπάρκεια μιτροειδούς (MR) λειτουργεί προστατευτικά στην ανάπτυξη θρόμβου αριστερού κόλπου (LAT) και αυτόματης ηχοαντίθεσης (SEC) σε ασθενείς με ρευματική καρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή (AF)	48 ασθενείς που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή	<ul style="list-style-type: none"> • 12,5% των ασθενών παρουσίασαν ένα LAT και SEC • 62,5% των ασθενών παρουσίασαν μόνο SEC • 16,6% των ασθενών με σοβαρή MR παρουσίασαν LAT ή/και SEC, έναντι του 94,4% των ασθενών με ήπια MR • (LAD) > 60 mm και σοβαρότητα της MS, συσχετίστηκαν με παρουσία LAT και/ ή SEC • Σοβαρή MR λειτουργεί προστατευτικά έναντι της θρομβοεμβολής, εκτός των περιπτώσεων όπου LAD > 60 mm. 	<ul style="list-style-type: none"> • Σε ασθενείς με νόσο μιτροειδούς βαλβίδας και AF, η σημαντική MR λειτουργεί προστατευτικά απέναντι στο σχηματισμό LAT και τη συστηματική εμβολή • Η προστατευτική δράση χάνεται σε περιπτώσεις όπου LAD > 60 mm

Li- Saw-Hee et al. (2000)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT)	Έλεγχος της υπόθεσης ότι η χορήγηση σταθερής χαμηλής δόσης βαρφαρίνης, αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με ασπιρίνη, ομαλοποιεί τους αιμοστατικούς δείκτες με τρόπο παρόμοιο με την	61 ασθενείς με AF που δε λαμβάνουν αντιθρομβωτική θεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> • Η σύγκριση των αποτελεσμάτων πριν τη θεραπεία με αντίστοιχες μετρήσεις υγιών ατόμων παρόμοιας ηλικία, φύλου και φλεβοκομβικού ρυθμού έδειξαν σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα ινωδογόνου, του vWf και των δ-διμερών. • Δε διαπιστώθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα διαφόρων μετρούμενων δεικτών μετά από 	<ul style="list-style-type: none"> • Επιβεβαιώθηκαν τα υψηλά επίπεδα vWf, ινωδογόνου και δ-διμερούς ινώδους σε ασθενείς με ΚΜ σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. • Η χορήγηση 300mg ασπιρίνης και χαμηλής δόσης βαρφαρίνης, αποκλειστικά χαμηλής δόσης βαρφαρίνης ή
---------------------------	-------------------------------------	--	--	--	--

		χορήγηση προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης		<p>2 και 8 εβδομάδες θεραπείας και στις 3 ομάδες εκτός από μια αύξηση στο επίπεδο PAI-1 (P=0,024) στην ομάδα 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης (INR 2,0 έως 3,0), καταγράφηκε σημαντική μείωση στα επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος (P=0,023) και D-διμερούς ινώδους (P=0,0067) • Δεν καταγράφηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα του PAI-1 (P=0,198) ή του vWf (P=0,33). 	<p>300mg ασπιρίνης συνδυαστικά με χαμηλή δόση βαρφαρίνη δεν υπήρξε αποτελεσματική στη μείωση κανενός από τους μελετώμενους δείκτες</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αντιθέτως, η συμβατική θεραπεία με πλήρη δόση βαρφαρίνης μείωσε σημαντικά τα επίπεδα δ-διμερούς και ινωδογόνου • Τα ευρήματα επιβεβαιώνουν παλαιότερα κλινικά ευρήματα για αναποτελεσματικότητα της θεραπείας με χαμηλή δόση βαρφαρίνης, με συνδυασμό ασπιρίνης-βαρφαρίνης ή με εξαιρετικά χαμηλή δόση βαρφαρίνης • Επιβεβαιώθηκαν τα κλινικά οφέλη της συμβατικής αντιπηκτικής θεραπείας προσαρμοσμένης δόσης.
--	--	--	--	---	--

Kamath et al. (2002)	Προοπτική τυχαιοποιημένη δοκιμή	Διερεύνηση της υπόθεσης ότι η συνδυασμένη θεραπευτική χορήγηση ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης μειώνει τους δείκτες θρομβογένεσης και ενεργοποίησης αιμοπεταλίων στην κοιλιακή μαρμαρυγή παρομοίως με τη χορήγηση βαρφαρίνης	70 ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή που δε λάμβαναν καμία αντιθρομβωτική θεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> • Πριν τη θεραπεία, τα επίπεδα δ-διμερούς, της βήτα-TG και της διαλυτής P-σελεκτίνης αυξήθηκαν σε ασθενείς με AF • Δεν καταγράφηκε σημαντική διαφοροποίηση των επιπέδων θραύσματος προθρομβίνης πλάσματος 1+2 και στη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου • Η χορήγηση προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης μείωσε τα επίπεδα στο πλάσμα του δ-διμερούς ινώδους, του θραύσματος προθρομβίνης 1+2 και τα επίπεδα β-θρομβοσφαιρίνης σε έξι εβδομάδες (όλα $p < 0,001$), αύξησε τα επίπεδα της διαλυτής P-σελεκτίνης στο πλάσμα ($p < 0,001$) και δεν είχε σημαντική επίδραση στη συσσώρευση αιμοπεταλίων. • Η συνδυαστική χορήγηση ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης δεν έκανε καμία διαφορά στους δείκτες πλάσματος της θρομβογένεσης ή της 	<ul style="list-style-type: none"> • Η συνδυαστική χορήγηση ασπιρίνης- κλοπιδογρέλης δε μείωσε τους δείκτες θρομβογένεσης και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στην AF, ωστόσο μετέβαλε κάποιες πτυχές της ex vivo συσσώρευσης αιμοπεταλίων • Η χορήγηση βαρφαρίνης φαίνεται αποτελεσματικότερη στην προφύλαξη από τη θρομβογένεση σε σχέση με τη συνδυαστική χορήγηση ασπιρίνης- κλοπιδογρέλης
----------------------	---------------------------------	--	--	---	---

				ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (όλα $p = NS$), αλλά οι αποκρίσεις συσσώρευσης αιμοπεταλίων στη διφωσφορική αδενosίνη ($p < 0,001$) και την επινεφρίνη ($p = 0,02$) μειώθηκαν.	
Nakamura et al. (2003)	Κλινική μελέτη	Προσδιορισμός του ρόλου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη θρομβογένεση που σχετίζεται με τη μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή	7 ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενή θρομβοεμβολή	<ul style="list-style-type: none"> Φλεγμονώδη κύτταρα διήθησαν στο ενδοκάρδια και όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν χαρακτηριστικά επιμένουσας μυοκαρδίτιδας Ενεργοποιημένα T κύτταρα [$15,3 \pm 9,4$ κύτταρα/πεδίο υψηλής ισχύος (HPF, μέσος όρος \pm S.D.) έναντι ελέγχου $2,2 \pm 4,4$/HPF ($P=0,0294$)] και μερικά μακροφάγα [$5,1 \pm 8,4$ κύτταρα/ HPF έναντι ελέγχου $2,4 \pm 3,5$ κύτταρα/HPF ($P=NS$)] διήθησαν στο ενδοκάρδιο. Υπρέκφραση ιστικού παράγοντα στα ενδοθήλια, ιδιαίτερα σε ιστούς που περιείχαν φλεγμονώδη κύτταρα και απογυμνωμένη μήτρα του ενδοκαρδίου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. 	Η έκφραση του ιστικού παράγοντα που προκαλείται από τοπική φλεγμονή εμπλέκεται στην παθογένεση της θρόμβωσης σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή

				<ul style="list-style-type: none"> • Ο παράγοντας Von Willebrand, αλλά όχι ο αναστολέας της οδού του παράγοντα ιστού, υπερεκφράστηκε επίσης σε αυτούς τους ιστούς. 	
Lim et al. (2013)	Κλινική μελέτη	Αξιολόγηση της επίδρασης της κολπικής μαρμαρυγής στην κολπική θρομβογένεση στον άνθρωπο	55 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε κατάλυση με καθετήρα ενώ βρίσκονταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό	<ul style="list-style-type: none"> • Σημαντική ενίσχυση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων τόσο στην ομάδα AF ($p < 0,001$) όσο και στην ομάδα βηματοδότησης ($p < 0,05$), αλλά μειώθηκε στους ασθενείς ελέγχου ($p < 0,001$) • Αύξηση της παραγωγής θρομβίνης ειδικά στο LA σε σύγκριση με την περιφέρεια και στις δύο ομάδες AF ($p < 0,01$) και βηματοδότησης ($p < 0,01$), αλλά μειώθηκε στους ασθενείς ελέγχου ($p < 0,001$). • Με AF, τα επίπεδα ADMA ($p < 0,01$) και sCD40L ($p < 0,001$) αυξήθηκαν σημαντικά σε όλες τις θέσεις, αλλά παρέμειναν αμετάβλητα με τη βηματοδότηση (ADMA, $p = 0,5$, sCD40L, $p = 0,8$) ή σε ασθενείς ελέγχου (ADMA, $p = 0,6$, sCD40L, $p = 0,9$). 	<ul style="list-style-type: none"> • Οι γρήγοροι κολπικοί ρυθμοί και η κολπική μαρμαρυγή στον άνθρωπο έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και παραγωγή θρομβίνης. • Η προθρομβωτική ενεργοποίηση εμφανίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό στο ανθρώπινο LA σε σύγκριση με τη συστηματική κυκλοφορία. • Η AF προκαλεί επιπρόσθετα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονή. • Παρόλο που οι γρήγοροι κολπικοί ρυθμοί αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβογένεσης, η ΚΜ

					μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο.
Lau et al. (2016)	Κλινική μελέτη	Προσδιορισμός νέων δεδομένων για τη γένεση, συνοχή και λύση θρόμβων σε όσους λαμβάνουν NOACs	182 ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή (50 βαρφαρίνη, 50 ασπιρίνη, 82 NOAC)	<ul style="list-style-type: none"> • Έντεκα από τους 16 δείκτες TEG και 4 από τους 5 δείκτες MPA διέφεραν ($p \leq 0,01$) μεταξύ αυτών που έλαβαν ασπιρίνη, βαρφαρίνη ή NOAC. • Τρεις δείκτες TEG και 4 δείκτες MPA διέφεραν ($p < 0,01$) μεταξύ των NOAC. • Ο χρόνος μέχρι την έναρξη του σχηματισμού θρόμβου ήταν ταχύτερος με το arixaban, μετά το rivaroxaban και πιο αργό με το dabigatran. • Ο ρυθμός σχηματισμού θρόμβου ήταν πιο γρήγορος στο dabigatran, μετά στο arixaban και πιο αργός στο rivaroxaban. • Η πυκνότητα του θρόμβου ήταν μεγαλύτερη στο rivaroxaban, μετά στο arixaban, αλλά ασθενέστερη στο dabigatran. • Ο ρυθμός διάλυσης του θρόμβου ήταν πιο γρήγορος στο arixaban, στη συνέχεια στο 	<ul style="list-style-type: none"> • Το TEG και το MPA εντοπίζουν σημαντικές διαφορές στη θρομβογένεση και την ινωδόλυση σε διαφορετικά NOAC. • Αυτές οι τεχνικές μπορεί να έχουν αξία στη διερεύνηση των επιδράσεων αυτών των φαρμάκων στην αιμόσταση σε κλινικό περιβάλλον και στον εντοπισμό εκείνων που χρειάζονται στοχευμένη θεραπεία

				dabigatran και πιο αργός στο rivaroxaban.	
Antolic et al. (2016)	Κλινική μελέτη	Σύγκριση της επίδρασης της κατάλυσης με κρυομαλόνι και καθετήρα ραδιοσυχνότητας της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής σε δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης, φλεγμονής και ενεργοποίησης της πήξης.	41 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε κατάλυση, είτε με μαλόνι κρυοενέργειας (N=23), είτε με ραδιοσυχνότητα (N=18)	<ul style="list-style-type: none"> Καταγράφηκε υψηλότερη απελευθέρωση τροπονίνης I στην ομάδα με το μαλόνι κρυοενέργειας σε σύγκριση με την ομάδα ραδιοσυχνότητας (7,01 mcg/l (διατεταρτημόριο εύρος [IQR]: 5,30-9,09) έναντι 2,32 mcg/l (IQR: 1,45-2,98), p <0. Τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής (CRP υψηλής ευαισθησίας και ιντερλευκίνη 6) στις δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμα, όπως και τα επίπεδα των δεικτών ενεργοποίησης της πήξης. Η διάρκεια της διαδικασίας, οι χρόνοι ακτινοσκόπησης και η ενδιάμεση επιτυχία (23 μήνες, IQR 7-32) των δύο ομάδων ήταν επίσης συγκρίσιμες. 	<ul style="list-style-type: none"> Η κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής με μαλόνι κρυοενέργειας προκαλεί πιο εκτεταμένη βλάβη του μυοκαρδίου σε σύγκριση με τον καθετήρα ραδιοσυχνοτήτων Δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών των δύο τεχνικών κατάλυσης όσον αφορά τη φλεγμονώδη απόκριση και την ενεργοποίηση του συστήματος πήξης.
Miyazawa et al. (2018)	Επικουρική ανάλυση της μελέτης X-TRA	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ βιοδεικτών του πλάσματος	Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που συμμετείχαν στη μελέτη X-TRA	<ul style="list-style-type: none"> Καταγράφηκε σημαντική μείωση στα μέσα επίπεδα hsCRP, δ-διμερούς, vWF και TAT από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας με rivaroxaban. 	Οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες συσχετίζονται σημαντικά με την έκβαση του θρόμβου LA/LAA σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που

				<ul style="list-style-type: none"> • Παρόλο που δε διαπιστώθηκε σημαντική σχέση ανάμεσα σε κανένα από τους βιοδείκτες θρομβογένεσης/ινωδόλυσης και τη λύση του θρόμβου, οι υψηλοί φλεγμονώδεις βιοδείκτες κατά την έναρξη συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα πλήρους υποχώρησης (hsIL-6) ή μείωσης του θρόμβου (hsCRP). 	έλαβαν προοπτική θεραπεία με rivaroxaban.
--	--	--	--	--	---

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Το 2000 οι Kranidis et al.¹⁴ διεξήγαγαν μία κλινική μελέτη με στόχο τον έλεγχο της υπόθεσης ότι η ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (MR) δρα προστατευτικά απέναντι στην ανάπτυξη θρόμβου αριστερού κόλπου (LAT) και αυτόματης ηχοαντίθεσης (SEC) σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματική καρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή (AF). Στη μελέτη τους συμμετείχαν 48 ασθενείς που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή και υποβλήθηκαν σε διοισοφαγική ηχοκαρδιογραφία, εκ οποίων οι 14 παρουσίαζαν κυρίαρχη στένωση μιτροειδούς (MS), ισάριθμοι παρουσίαζαν κυρίαρχη ανεπάρκεια μιτροειδούς και 20 είχαν λάβει μηχανική βαλβίδα. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας που παρουσίαζαν.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων έδειξαν ένα LAT στο 12,5% των ασθενών (N=6) που παρουσίαζαν SEC (spontaneous echo contrast) ενώ 62,5% (N=30) συμμετέχοντες παρουσίασαν μόνο SEC. LAT ή/και SEC καταγράφηκαν στο 16,6% των ασθενών με σοβαρή MR, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς με μη σημαντική MR ανήλθε σε 94,4%. Άλλοι παράγοντες που συσχετίστηκαν με την παρουσία θρόμβου αριστερού κόλπου ή/και SEC ήταν η διάμετρος του αριστερού κόλπου (LAD) > 60mm και η σοβαρότητα της MS. Επιπλέον, διαπιστώθηκε πως η σοβαρή MR λειτουργεί προστατευτικά έναντι της θρομβοεβολής, με εξαίρεση τις περιπτώσεις όπου LAD > 60mm. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές συμπέραναν πως η ανεπάρκεια μιτροειδούς λειτουργεί προστατευτικά ενάντια στη θρομβογένεση και τη συστηματική εμβολή σε ασθενείς με νόσο μιτροειδούς βαλβίδας και κολπική μαρμαρυγή, αρκεί η διάμετρος του αριστερού κόλπου να μην υπερβαίνει τα 60mm.

Την ίδια χρονιά, η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που διεξήγαγαν οι Li-Saw-Hee et al. (2000)¹⁵, είχε ως στόχο τον έλεγχο της ερευνητικής υπόθεσης ότι η αποκλειστική χορήγηση σταθερής χαμηλής δόσης βαρφαρίνης ή η συνδυαστική της χορήγηση με 300 mg ασπιρίνης θα ομαλοποιούσε συγκεκριμένους αιμοστατικούς δείκτες, οι οποίοι περιλαμβάνουν το δ-διμερές ινώδους πλάσματος (δείκτης θρομβογένεσης), τον αναστολέα ενεργοποίησης πλασμινογόνου-1 (PAI-1, δείκτης ινωδολύσης), το ινωδογόνο και τον παράγοντα von Willebrand (vWf, δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας), με τρόπο συγκρίσιμο με τη χορήγηση προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 61 ασθενείς, οι οποίοι δεν λάμβαναν οποιαδήποτε αντιθρομβωτική θεραπεία, οι οποίοι χωρίστηκαν

τυχαιοποιημένα σε τρεις ομάδες διαφορετικού θεραπευτικού σχήματος ως εξής: 2mg βαρφαρίνης η ομάδα 1 με 23 συμμετέχοντες, 1mg βαρφαρίνης και 300mg ασπιρίνης για την ομάδα 2 με 21 συμμετέχοντες και 2 mg βαρφαρίνης μαζί με 300mg ασπιρίνης η ομάδα 3 με 17 συμμετέχοντες. Έγινε αιματοληπτικός έλεγχος με διαδοχικές μετρήσεις για τον έλεγχο αλλαγών στους εξεταζόμενους αιμοστατικούς δείκτες στις 2 και τις 8 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (φάση 1). Έπειτα, όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν θεραπεία προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης (φάση 2) και έγινε εκ νέου αιματοληπτικός έλεγχος μετά την παρέλευση 6 εβδομάδων.

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με τα αντίστοιχα αποτελέσματα ενός δείγματος 60 υγιών ατόμων με αντίστοιχη ηλικία, φύλο και φλεβοκομβικό ρυθμό, έδειξε σημαντικά αυξημένες τιμές για τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, στα επίπεδα ινωδογόνου, του vWf και του δ-διμερούς ινώδους. Επιπροσθέτως, στα πλαίσια των μετρήσεων μετά την ολοκλήρωση 2 και 8 εβδομάδων θεραπείας, δεν καταγράφηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα των μετρούμενων δεικτών και στις τρεις ομάδες, με εξαίρεση την αύξηση στα επίπεδα PAI-1 στην ομάδα 3. Μετά την ολοκλήρωση 6 εβδομάδων θεραπείας προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης, καταγράφηκε σημαντική μείωση των επιπέδων ινωδογόνου και δ-διμερούς ινώδους, σε αντίθεση με τα σχετικά σταθερά επίπεδα του PAI-1 και του vWf. Ως εκ τούτου, επιβεβαιώθηκαν παλαιότερα ευρήματα σχετικά με τα υψηλότερα επίπεδα ορισμένων αιμοστατικών δεικτών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Επιπλέον, επιβεβαιώθηκαν παλαιότερα κλινικά ευρήματα σχετικά με την αναποτελεσματικότητα της θεραπείας με χαμηλή δόση βαρφαρίνης, της συνδυαστικής χορήγησης βαρφαρίνης- ασπιρίνης και της θεραπείας με εξαιρετικά χαμηλή δόση βαρφαρίνης και την υπεροχή της συμβατικής αντιπηκτικής θεραπείας προσαρμοσμένης δόσης.

Στόχος της προοπτικής τυχαιοποιημένης δοκιμής που διεξήγαγαν οι Kumath et al. (2002)¹⁷ ήταν η διερεύνηση της υπόθεσης ότι η συνδυασμένη χορήγηση ασπιρίνης- κλοπιδογρέλης επιδρά με παρόμοιο τρόπο με τη χορήγηση βαρφαρίνης, αναφορικά με τη μείωση των δεικτών θρομβογένεσης (διμερές ινώδους, θραύσμα προθρομβίνης 1+2) και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (β- θρομβοσφαιρίνη [TG] και διαλυτή P-σελεκτίνη), στην κολπική μαρμαρυγή. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 70 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι δεν λάμβαναν κανενός είδους αντιθρομβωτική θεραπεία και τα επίπεδα των προαναφερθέντων δεικτών μετρήθηκαν

κατά την έναρξη και έξι βδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι, στα πλαίσια των αρχικών μετρήσεων, τα επίπεδα δ-διμερούς και της βήτα-TG, και της διαλυτής P- σελεκτίνης ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με AF, ενώ τα επίπεδα θραύσματος προθρομβίνης 1+2 και η συσσώρευση αιμοπεταλίων δεν παρουσίαζε σημαντικές αποκλίσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπροσθέτως, διαπιστώθηκε πως η χορήγηση προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης προκάλεσε μείωση των επιπέδων δ-διμερούς στο πλάσμα, θραύσματος προθρομβίνης 1+2 και β-θρομβοσφαιρίνης σε διάστημα 6 εβδομάδων, αύξηση των επιπέδων διαλυτής P- σελεκτίνης στο πλάσμα αλλά δεν επέδρασε σημαντικά στη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Αντιθέτως, η συνδυαστική χορήγηση ασπιρίνης- κλοπιδογρέλης δε μετέβαλε σημαντικά τους δείκτες θρομβογένεσης ή ενεργοποίησης αιμοπεταλίων παρόλο που η συσσώρευση αιμοπεταλίων μειώθηκε. Με βάση τα παραπάνω, οι ερευνητές διαπίστωσαν την αναποτελεσματικότητα της συνδυαστικής χορήγησης ασπιρίνης- κλοπιδογρέλης στη μείωση των δεικτών θρομβογένεσης και ενεργοποίησης αιμοπεταλίων στο πλάσμα στην κολπική μαρμαρυγή, παρά τη μεταβολή ορισμένων πτυχών της *ex vivo* συσσώρευσης αιμοπεταλίων, καθώς και την υπεροχή της βαρφαρίνης για την πρόληψη της θρομβογένεσης στην κολπική μαρμαρυγή.

Το επόμενο έτος, οι Nakamura et al. (2003)¹⁸ διεξήγαγαν μία μελέτη με στόχο τον προσδιορισμό του ρόλου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στους μηχανισμούς θρομβογένεσης στα πλαίσια της μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής. Για την επίτευξη του σκοπού αυτού, οι ερευνητές μελέτησαν την έκφραση του ιστικού παράγοντα στα ενδοθήλια των προσαρτημάτων του αριστερού κόλπου από ένα δείγμα (7) ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και καρδιογενή θρομβοεμβολή. Οι ιστοί που ελήφθησαν από τους προαναφερθέντες ασθενείς, συγκρίθηκαν με δείγματα από τέσσερις (4) ασθενείς που κατέληξαν από μη καρδιακά επεισόδια.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι, σε ιστοπαθολογικό επίπεδο, υπήρξε διήθηση φλεγμονώδων κυττάρων στο ενδοκάρδιο και ότι το σύνολο των ασθενών παρουσίασαν χαρακτηριστικά επιμένουσας μυοκαρδίτιδας. Πιο αναλυτικά, ενεργοποιημένα T κύτταρα [15,3+/-9,4 κύτταρα/πεδίο υψηλής ισχύος (HPF, μέσος όρος+/-S.D.) έναντι ελέγχου 2,2+/-4,4/HPF (P=0,0294)] και μερικά μακροφάγα [5,1+/-8,4 κύτταρα/ HPF έναντι ελέγχου 2,4+/-3,5 κύτταρα/HPF (P=NS)] διήθησαν στο ενδοκάρδιο. Επιπροσθέτως, καταγράφηκε υπερέκφραση του ιστικού παράγοντα στα ενδοθήλια, ιδιαίτερα σε ιστούς που περιείχαν φλεγμονώδη κύτταρα και απογυμνωμένη

μήτρα του ενδοκαρδίου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ και ο παράγοντας Von Willebrand, σε αντίθεση με τον αναστολέα της οδού του παράγοντα ιστού, υπερεκφράστηκε επίσης στους ίδιους ιστούς. Με βάση τα παραπάνω, οι ερευνητές συμπεράναν πως η έκφραση του ιστικού παράγοντα που προκύπτει ως συνέπεια τοπικής φλεγμονής, διαδραματίζει ρόλο στους μηχανισμούς θρομβογένεσης σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.

Στόχος της έρευνας των Lim et al. (2013)¹⁹ υπήρξε η αξιολόγηση της επίδρασης της κολπικής μαρμαρυγής στους μηχανισμούς κολπικής θρομβογένεσης στον ανθρώπινο οργανισμό. Για το σκοπό αυτό, μελέτησαν ένα δείγμα 55 ασθενών που παρουσίαζαν κολπική μαρμαρυγή και είχαν υποβληθεί σε κατάλυση με καθετήρα ενώ βρίσκονταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό, εκ των οποίων οι 20 υποβλήθηκαν σε κολπική μαρμαρυγή, 20 ασθενείς υποβλήθηκαν σε κολπική βηματοδότηση με 150 παλμούς/ λεπτό και 15 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Έγινε αιματοληψία από τον αριστερό κόλπο και τη μηριαία φλέβα τόσο κατά την έναρξη όσο και έπειτα από το πέρας 15 λεπτών στους συμμετέχοντες και των τριών ομάδων.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι υπήρξε σημαντική ενίσχυση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων τόσο στην ομάδα κολπικής μαρμαρυγής, όσο και στην ομάδα βηματοδότησης, ωστόσο στην ομάδα ελέγχου καταγράφηκε αντίστοιχη μείωση. Επιπροσθέτως, καταγράφηκε αύξηση στην παραγωγή θρομβίνης, ειδικά στον αριστερό κόλπο σε σύγκριση με την περιφέρεια, τόσο στην ομάδα κολπικής μαρμαρυγής όσο και στην ομάδα βηματοδότησης, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου όπου καταγράφηκε μείωση. Τέλος, στην ομάδα κολπικής μαρμαρυγής, τα επίπεδα ADMA ($p < 0,01$) και sCD40L ($p < 0,001$) αυξήθηκαν σημαντικά σε όλες τις θέσεις, αλλά παρέμειναν αμετάβλητα στην ομάδα βηματοδότησης (ADMA, $p = 0,5$, sCD40L, $p = 0,8$) ή στην ομάδα ελέγχου (ADMA, $p = 0,6$, sCD40L, $p = 0,9$). Με βάση τα παραπάνω, διαπιστώθηκε πως οι γρήγοροι κολπικοί ρυθμοί και η κολπική μαρμαρυγή στον άνθρωπο προκαλούν αυξημένη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και παραγωγή θρομβίνης, ενώ η προθρομβωτική ενεργοποίηση αιμοπεταλίων είναι περισσότερο έντονη στον αριστερό κόλπο. Επιπλέον, διαπιστώθηκε πως η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονή. Ως εκ τούτου, διαπιστώθηκε πως οι γρήγοροι κολπικοί ρυθμοί ενισχύουν τον κίνδυνο θρομβογένεσης, ο οποίος ενισχύεται περαιτέρω από την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (NOACs) χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατα της βαρφαρίνης και των ηπαρινών σε ποικίλες κλινικές καταστάσεις, καθώς και το γεγονός ότι δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί οι διαφορετικοί τρόποι δράσεις και η επίδραση των NOAC στο σχηματισμό, τη συνοχή και τη λύση θρόμβων, οι Lau et al. (2016)²⁰ διεξήγαγαν μία σχετική μελέτη προκειμένου να προσδιορίσουν εάν δύο τεχνικές θρομβοελαστογραφίας (TEG) και ένας προσδιορισμός μικροπλάκας (MPA) παρέχουν νέα δεδομένα. Οι συμμετέχοντες στην έρευνα χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, εκ των οποίων στη μία λάμβαναν NOAC, στη δεύτερη λάμβαναν βαρφαρίνη και στην Τρίτη ομάδα (ελέγχου) λάμβαναν ασπιρίνη. Στα πλαίσια της έρευνας έγινε αξιολόγηση των μηχανισμών θρομβογένεσης, τη συνοχή του θρόμβου και την ινωδόλυση στο αίμα (TEG) και στο πλάσμα (MPA) από 182 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, εκ των οποίων οι 50 λάμβαναν ασπιρίνη, οι 50 λάμβαναν βαρφαρίνη και 82 λάμβαναν NOAC (17 apixaban, 19 dabigatran και 46 rivaroxaban).

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι 11 από τους 16 δείκτες TEG και 4 από τους 5 δείκτες MPA διέφεραν ($p \leq 0,01$) μεταξύ αυτών που έλαβαν ασπιρίνη, βαρφαρίνη ή NOAC. Τρεις δείκτες TEG και 4 δείκτες MPA διέφεραν ($p < 0,01$) μεταξύ των NOAC. Ο χρόνος μέχρι την έναρξη του σχηματισμού θρόμβου ήταν ταχύτερος με το apixaban, μετά το rivaroxaban και πιο αργό με το dabigatran. Ο ρυθμός σχηματισμού θρόμβου ήταν πιο γρήγορος στο dabigatran, μετά στο apixaban και πιο αργός στο rivaroxaban. Η πυκνότητα του θρόμβου ήταν μεγαλύτερη στο rivaroxaban, μετά στο apixaban, αλλά ασθενέστερη στο dabigatran. Ο ρυθμός διάλυσης του θρόμβου ήταν πιο γρήγορος στο apixaban, στη συνέχεια στο dabigatran και πιο αργός στο rivaroxaban. Με βάση τα παραπάνω, οι ερευνητές διαπίστωσαν πως το TEG και το MPA εντοπίζουν σημαντικές διαφορές στη θρομβογένεση και την ινωδόλυση σε διαφορετικά NOAC και, ως εκ τούτου, οι εν λόγω τεχνικές μπορεί να έχουν αξία στη διερεύνηση των επιδράσεων αυτών των φαρμάκων στην αιμόσταση σε κλινικό περιβάλλον και στον εντοπισμό εκείνων των ασθενών που χρειάζονται στοχευμένη θεραπεία.

Σκοπός της έρευνας που διεξήγαγαν οι Antolic et al. (2016)²¹ ήταν η σύγκριση της επίδρασης της κατάλυσης της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής με μπαλόνη κρυσταλλικής και καθετήρα ραδιοσυχνότητας σε δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης, φλεγμονής και ενεργοποίησης της πήξης. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 41 ασθενείς, χωρισμένους σε δύο ομάδες, εκ των οποίων τα μέλη της πρώτης ομάδας

(N=23) υποβλήθηκαν σε κατάλυση με μπαλόني κρυο-ενέργειας ενώ τα μέλη της δεύτερης ομάδας (N=18) υποβλήθηκαν σε κατάλυση με καθετήρα ραδιοσυχνότητας. Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν περιελάμβαναν την τροπονίνη I, την CRP υψηλής ευαισθησίας και την ιντερλευκίνη 6 κατά την έναρξη από την πνευμονική φλέβα και από τον δεξιό και τον αριστερό κόλπο πριν και μετά την κατάλυση και από την πνευμονική φλέβα την επόμενη ημέρα, καθώς και τα θραύσματα προθρομβίνης 1+2, τη διαλυτή σελεκτίνη P και το δ-διμερές, τα οποία μετρήθηκαν και στους δύο κόλπους πριν και μετά την κατάλυση.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι υπήρξε μεγαλύτερη απελευθέρωση τροπονίνης I με το μπαλόني κρυο-ενέργειας σε σχέση με την ομάδα ραδιοσυχνοτήτων (7,01 mcg/l (διατεταρτημόριο εύρος [IQR]: 5,30-9,09) έναντι 2,32 mcg/l (IQR: 1,45-2,98), $p < 0$. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής (CRP υψηλής ευαισθησίας και ιντερλευκίνη 6) στις δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμα, όπως και τα επίπεδα των δεικτών ενεργοποίησης της πήξης, ενώ αντίστοιχα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και για τη διάρκεια της διαδικασίας, τους χρόνους ακτινοσκόπησης και την ενδιάμεση επιτυχία (23 μήνες, IQR 7-32) των δύο ομάδων. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές διαπίστωσαν πως η κατάλυση της κοιλιακής μαρμαρυγής με μπαλόني κρυο-ενέργειας προκαλεί μεγαλύτερη βλάβη στο μυοκάρδιο σε σχέση με την κατάλυση με καθετήρα ραδιοσυχνοτήτων, ενώ, αντιθέτως, οι δύο τεχνικές κατάλυσης προκαλούν παρόμοια φλεγμονώδη αντίδραση και επίπεδο ενεργοποίησης του συστήματος πήξης.

Τέλος, οι Miyazawa et al. (2018)²² διεξήγαγαν μία επικουρική ανάλυση της μελέτης X-TRA, η οποία ήταν μία προοπτική παρεμβατική μελέτη που αξιολογούσε τη χρήση του rivaroxaban για την ανάλυση θρόμβου αριστερού κόλπου/ απόφυσης αριστερού κόλπου (LA/LAA) σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Στόχος της μελέτης των Miyazawa et al. υπήρξε η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ βιοδεικτών του πλάσματος (θρομβογένεσης, ινωδόλυσης και φλεγμονής) και της λύσης του θρόμβου του αριστερού κόλπου μετά από θεραπευτική χορήγηση rivaroxaban. Στο πλαίσιο αυτό, οι ερευνητές αξιολόγησαν ποικίλους βιοδείκτες θρομβογένεσης/ινωδόλυσης των συμμετεχόντων της μελέτης X-TRA [D-διμερές, αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1), καθώς και έτερους βιοδείκτες, συμπεριλαμβανομένου του θραύσματος προθρομβίνης 1 + 2 (F1,2), των συμπλοκών θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT), του παράγοντα von Willebrand (vWF), των βιοδεικτών φλεγμονής [ιντερλευκίνη-6 υψηλής ευαισθησίας (hsIL-6) και υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα

πρωτεΐνη (hsCRP)], που μετρήθηκαν κατά την έναρξη και μετά το πέρας 6 εβδομάδων θεραπείας με rivaroxaban.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι, κατά το διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη ως το πέρας της θεραπείας με rivaroxaban, υπήρξε σημαντικός περιορισμός των μέσων επιπέδων hsCRP, δ- διμερούς, vWF και TAT. Επιπροσθέτως, παρά το γεγονός ότι κανένας από τους μελετώμενους βιοδείκτες θρομβογένεσης/ινωδόλυσης δε συσχετίστηκε σημαντικά με τη λύση του θρόμβου, ωστόσο διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα υψηλά επίπεδα φλεγμονώδων βιοδεικτών κατά την έναρξη και της πλήρους υποχώρησης (hsIL-6) ή του περιορισμού (hsCRP) του θρόμβου. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές συμπέραναν ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των φλεγμονώδων βιοδεικτών και της έκβασης του θρόμβου LA/LAA σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προοπτική θεραπευτική χορήγηση rivaroxaban.

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση διερεύνησε τους μηχανισμούς σχηματισμού θρόμβων και την επίδραση θεραπευτικών σχημάτων με αντιπηκτικά φάρμακα σε δείκτες θρομβογένεσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν κοιλιακή μαρμαρυγή. Μέσα από τη μελέτη και κριτική ανάλυση των ευρημάτων των ανασκοπούμενων μελετών επιβεβαιώθηκαν, σε γενικές γραμμές, τα ευρήματα παλαιότερων μελετών πάνω στο εξεταζόμενο θέμα. Συγκεκριμένα, επιβεβαιώθηκε η υπεροχή της θεραπείας με χορήγηση βαρφαρίνης έναντι της συνδυαστικής χορήγησης χαμηλής δόσης βαρφαρίνης και ασπιρίνης, ή της συνδυαστικής χορήγησης ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης σε επίπεδο προστασίας από το σχηματισμό θρόμβων.

Πιο αναλυτικά, αναφορικά με την αποτελεσματικότερη θεραπεία για τη μείωση των αιμοστατικών δεικτών που σχετίζονται με τη θρομβογένεση στην κοιλιακή μαρμαρυγή, διαπιστώθηκε η υπεροχή ενός θεραπευτικού σχήματος που περιλαμβάνει πλήρη δόση βαρφαρίνης αφού αυτή συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των εξεταζόμενων δεικτών σε σχέση με εναλλακτικά σχήματα, όπως η συνδυαστική χορήγηση χαμηλής δόσης βαρφαρίνης και ασπιρίνης (Li-Saw-Hee et al., 2000)¹⁵, η αποκλειστική χορήγηση χαμηλής δόσης βαρφαρίνης (Li-Saw-Hee et al., 2000) ή η συνδυαστική χορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης (Kamath et al., 2002)¹⁷.

Παλαιότερα ερευνητικά δεδομένα, τα οποία επιβεβαιώνονται μέσα από την παρούσα ανασκόπηση, υποδεικνύουν πως η προθρομβωτική ή υπερπηκτική συνθήκη που σχετίζεται με την κοιλιακή μαρμαρυγή δε σχετίζεται με κάποια υποκείμενη βαλβιδική νόσο ή αιτιολογία, και είναι δυνατό να επηρεάσει σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης άλλων παθολογικών καταστάσεων, όπως εγκεφαλικό ή θρομβοεμβολή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας (Lip, 1995; Mitusch et al., 1996)^{23, 24}.

Μέσα από τις έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, διαπιστώθηκε πως η χορήγηση προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης επιδρά μειώνοντας σημαντικά τα επίπεδα δ-διμερούς και θραυσμάτων προθρομβίνης 1+2 (Kumath et al., 2002; Li-Saw-Hee et al., 2000) περιορίζοντας, έτσι, τον κίνδυνο θρομβογένεσης. Η εν λόγω προστατευτική δράση της προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης έχει αναδειχθεί και μέσα από παλαιότερες έρευνες (Lip et al., 1996; Mitusch et al., 1996)²⁴⁻²⁵.

Επιπροσθέτως, έχει διαπιστωθεί πως η βαρφαρίνη επιδρά και περιορίζοντας τα επίπεδα β-TG στο πλάσμα, γεγονός που αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα στην παραγωγή θρομβίνης (Lip et al., 1996)²³.

Ως εκ τούτου, με βάση τα παραπάνω, προκύπτει πως η ευεργετική δράση της βαρφαρίνης απέναντι στη θρομβογένεση στην κολπική μαρμαρυγή αναπτύσσεται με δύο βασικούς τρόπους οι οποίοι περιλαμβάνουν, αφενός, την αναστολή της υπερπηκτικότητας και θρομβογένεσης και, αφετέρου, τον περιορισμό της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων που συνεπάγεται τον περιορισμό των πλούσιων σε αιμοπετάλια θρόμβων που αναπτύσσονται στα πλαίσια αθηροθρομβωτικής αγγειακής νόσου που εκδηλώνεται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Όσον αφορά στην προστατευτική δράση της κλοπιδογρέλης σε καρδιολογικούς ασθενείς, αυτή βασίζεται στην επιλεκτική και μη αναστρέψιμη αδρανοποίηση των υποδοχέων αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα το σημαντικό περιορισμό των καρδιαγγειακών συμβάντων κατά 30-35%, όπως προκύπτει από τη διεθνή βιβλιογραφία (Quinn, 1999)²⁶. Επιπροσθέτως, τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, από κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί τόσο σε ζώους όσο και σε ανθρώπινους πληθυσμούς, υποδεικνύουν ότι η συνδυαστική χορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης, έχει σημαντική προστατευτική αντιθρομβωτική δράση σε ασθενείς με αθηροσκληρωτικές αγγειακές διαταραχές (Yao et al., 1992; Makkar et al., 1998; Herbert et al., 1998)²⁷⁻²⁹, ενώ, ιδιαιτέρως η ασπιρίνη έχει βρεθεί ότι περιορίζει σημαντικά τους δείκτες θρομβογένεσης κατά 25% (Lip et al., 1995; 1996)^{23, 25}.

Αντιθέτως, τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης δεν έδειξαν κάποια σημαντική διαφοροποίηση στα επίπεδα συσσώρευσης αιμοπεταλίων ανάμεσα στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και τον υγιή πληθυσμό, γεγονός που υποδεικνύει τη μερική αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στην αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η οποία έχει διαπιστωθεί και από άλλους ερευνητές (Helgason et al., 1993)³⁰.

Ένα ακόμα εύρημα που προκύπτει μέσα από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση αφορά στη διαφοροποίηση στους μηχανισμούς θρομβογένεσης και ινωδόλυσης του αίματος και του πλάσματος σε ασθενείς που λαμβάνουν διαφορετικά από του στόματος αντιπηκτικά που δρουν ως αναστολείς της βιταμίνης K. Πιο αναλυτικά, διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται αντιθρομβωτική αγωγή εξακολουθούν να

υπόκεινται σε θρομβογένεση και να αντιμετωπίζουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, αφού η προσαρμογή της κατάλληλης δόσης βαρφαρίνης αποτελεί μία περίπλοκη μέθοδο (McCully et al., 2013; Keeling et al., 2011; Nordstrom et al., 2015)³¹⁻³³. Η εφαρμογή και των δύο μεθόδων που μελετήθηκαν στα πλαίσια της παρούσας ανασκόπησης (TEG, MPA) οδήγησαν στη διαπίστωση σημαντικών διαφορών αναφορικά με το σχηματισμό και τη λύση θρόμβων σε ασθενείς που λάμβαναν διαφορετικού είδους αντιθρομβωτική αγωγή.

Τέλος, μέσω των αποτελεσμάτων της παρούσας ανασκόπησης επιβεβαιώθηκε η υπεροχή της κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής με μπαλόني κρυο-ενέργειας σε σχέση με καθετήρα ραδιοσυχνότητας όσον αφορά στην πρόκληση βλαβών στο μυοκάρδιο, σε αντίθεση με τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και την ενεργοποίηση του συστήματος πήξης. Η διαπίστωση της μεγαλύτερης βλάβης του μυοκαρδίου με τη μέθοδο κατάλυσης με μπαλόني κρυο-ενέργειας έρχεται σε αντίθεση με τα αντίστοιχα ευρήματα της έρευνας των Herrera Siklódy et al.,³⁴ οι οποίοι δε διαπίστωσαν κάποια σημαντική διαφορά ανάμεσα στη χρήση των δύο μεθόδων κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής. Αντιθέτως, η διαπίστωση της παρόμοιας επίδρασης των δύο μεθόδων κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής στην ενεργοποίηση του συστήματος πήξης επιβεβαιώνεται και από τα ευρήματα παλαιότερης έρευνας (Malborg et al., 2013)³⁵.

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα

Στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση όλων των διαθέσιμων πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων αναφορικά με τους μηχανισμούς θρομβογένεσης και την επίδραση θεραπευτικών σχημάτων με αντιπηκτικά φάρμακα σε δείκτες θρομβογένεσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν κολπική μαρμαρυγή. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκαν οχτώ (8) μελέτες που πραγματοποιούνται διάφορες πτυχές του συγκεκριμένου ζητήματος και έγινε κριτική ανάλυση των βασικών τους ευρημάτων.

Μέσα από τη μελέτη των αποτελεσμάτων της παρούσας εργασίας, προκύπτει ότι κολπική μαρμαρυγή αποτελεί μία συχνή παθολογική κατάσταση η οποία σχετίζεται με σημαντικούς δείκτες θνησιμότητας και νοσηρότητας και, για το λόγο αυτό, αποτελεί ένα συνεχιζόμενο ερευνητικό αντικείμενο στα πλαίσια της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Τόσο η παθοφυσιολογική προσέγγιση της νόσου όσο και οι κλινικές δοκιμές έχουν διαπιστώσει πως η θρομβογένεση στα πλαίσια της κολπικής μαρμαρυγής έχει κομβική σημασία για την εξέλιξη της νόσου και οι κλινικές εκδηλώσεις του ασθενούς με αποτέλεσμα να καταβάλλεται σημαντική προσπάθεια για την πλήρη αποσαφήνιση των μηχανισμών που συντελούν στο σχηματισμό θρόμβων ώστε να αναδειχθεί η θεραπεία με την πλέον προστατευτική αντιθρομβωτική δράση, η οποία θα καλύπτει τις ιδιαίτερες ανάγκες του κάθε ασθενούς.

Οι βασικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στο σχηματισμό θρόμβων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή περιλαμβάνουν ενεργοποίηση του συστήματος πήξης, τη χαμηλή ροή αίματος και την ενδοθηλιακή βλάβη. Η χορήγηση προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης έχει αποδειχθεί ως η πλέον αποτελεσματική θεραπεία για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων αφού έχει τη σημαντικότερη επίδραση στον περιορισμό των αιμοστατικών δεικτών που σχετίζονται με την εν λόγω διαδικασία, σε σύγκριση με τη συνδυασμένη χορήγηση βαρφαρίνης- ασπιρίνης ή ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης. Επιπλέον, η παρούσα έρευνα επιβεβαίωσε τα ευρήματα παλαιότερων ερευνών σε σχέση με τη σημαντική διαφοροποίηση των μηχανισμών θρομβογένεσης και ινωδόλυσης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν διαφορετικού είδους αντιπηκτική αγωγή.

Παρόλο που οι μηχανισμοί θρομβογένεσης στα πλαίσια της κοιλιακής μαρμαρυγής δεν έχουν ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί, η εκτίμηση βιοδεικτών που αποτελούν σαφείς ενδείξεις βλαβών ή ανεπαρκειών στο ινωδολυτικό σύστημα, καθώς και οι ενδείξεις ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (vWF, TF, sE-sel), ιδιαίτερος όταν αξιολογούνται στα πρώιμα στάδια της κοιλιακής μαρμαρυγής, αποτελούν ένα εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο για την έγκαιρη πρόβλεψη θρομβογένεσης στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και την χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας για την αποτροπή μίας δυσμενούς κλινικής εξέλιξης.

Με βάση τα παραπάνω, συνάγεται πως η διαμόρφωση του κατάλληλου σχήματος θεραπευτικής αγωγής για ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος θρομβογένεσης αποτελεί μία πολύπλοκη διαδικασία, στα πλαίσια της οποίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλοι οι παράγοντες που διαδραματίζουν ρόλο στους μηχανισμούς θρομβογένεσης, είτε αυτοί αφορούν στα ατομικά κλινικά χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενούς, είτε στα χαρακτηριστικά της αγωγής την οποία λαμβάνει. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατό να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή προστασία του ασθενούς έναντι της δημιουργίας θρόμβων, η οποία αποτελεί μία εξαιρετικά επικίνδυνη συνθήκη για την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Βιβλιογραφία:

1. Andersen, J.H., Andreasen, L., Olesen, M.S. “Atrial fibrillation—a complex polygenetic disease”, *Eur J Hum Genet.*, 2021:29(7):1051-1060
2. Giannone, M.E., Filippini, T., Whelton, P.K., Chiari, A., Vitolo, M., Boriani, G., Vinceti, M. “Atrial Fibrillation and the Risk of Early-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *J Am Heart Assoc.*, 2022:11(14):e025653
3. Chugh, S.S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E.J., et al. “Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study”, *Circulation*, 2014:129:837–47.
4. Zimetbaum, P. “Atrial fibrillation”, *Ann Intern Med*, 2017:166:ITC33–ITC48
5. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., et al. “2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS”, *Eur Heart J*, 2016:37:2893–962.
6. Zoni Berisso, M., Landolina, M., Ermini, G., Parretti, D., Zingarini, G.L., Degli Esposti, L., Cricelli, C., Boriani, G. “The cost of atrial fibrillation in Italy: a five-year analysis of healthcare expenditure in the general population. From the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management (ISAF) study”, *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 2017:21:175–183.
7. Christophersen, I.E., Ravn, L.S., Budtz-Joergensen, E., Skytthe, A., Haunsoe, S., Svendsen, J.H., et al. “Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins”, *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009:2:378–83.
8. Arnar, D.O., Thorvaldsson, S., Manolio, T.A., Thorgeirsson, G., Kristjansson, K., Hakonarson, H., et al. “Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland”, *Eur Heart J.*, 2006:27:708–12.
9. Oyen, N., Ranthe, M.F., Carstensen, L., Boyd, H.A., Olesen, M.S., Olesen, S.P., et al. “Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons”, *J Am Coll Cardiol.*, 2012:60:917–21.

10. Gudbjartsson, D.F., Holm, H., Sulem, P., Masson, G., Oddsson, A., Magnusson, O., et al. "A frameshift deletion in the sarcomere gene MYL4 causes early-onset familial atrial fibrillation", *Eur Heart J*, 2017;38:27–34.
11. Nattel, S. "Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation", *JACC Clin Electrophysiol*, 2017;3:425–35.
12. Khan, A.A., & Lip, G.Y.H. "The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications", *Cardiovascular Research*, 2019;115:131-145
13. Watson, T., Santsilla, E., & Lip, G.Y.H. "Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited", *Lancett*, 2009;373:155-166
14. Kranidis, A., Koulouris, S., Filippatos, G., Kappos, K., Tsilias, K., Karvounis, H., & Exadaktylos, N. "Mitral regurgitation protects from left atrial thrombogenesis in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation", *Pacing & Clinical Electrophysiology*, 2000;23(11 Pt 2):1863-6.
15. Li-Saw-Hee, F.L., Blann, A.D., & Lip, G.Y. "Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation", *Stroke*, 2000;31(4):828-33.
16. Li-Saw-Hee, F.L., Blann, A.D., & Lip, G.Y. "A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation", *Journal of the American College of Cardiology*, 2000;35(7): 1926–1931.
17. Kamath, S., Blann, A.D., Chin, B.S.P., & Lip, G.Y.H. "A prospective randomized trial of aspirin-clopidogrel combination therapy and dose-adjusted warfarin on indices of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation", *Journal of the American College of Cardiology*, 2002;40(3),484-90.
18. Nakamura, Y., Nakamura, K., Fukushima-Kusano, K., Ohta, K., Matsubara, H., Hamuro, T., Yutani, C., & Ohe, T. (2013). Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thrombosis Research*, 111(3), 137-142

19. Lim, H.S., Willoughby, S.R., Schultz, Gan, C., Alasady, M., Lau, D.H., Leong, D.P., Brooks, A.G., Young, G.D., Kistler, P.M., Kalman, J.M., Worthley, M.I., & Sanders, P. “Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Thrombogenesis in Humans: Impact of Rate and Rhythm”, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013;61(8):852–860.
20. Lau, Y.C., Xiong, Q., Shantsila, E., Lip, G.Y.H., & Blann, A.D. “Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on fibrin clot and whole blood clot formation, integrity and thrombolysis in patients with atrial fibrillation”, *Journal of Thrombosis & Thrombolysis*, 2016;42(4):535-44.
21. Antolič, B., Pernat, A., Cvijić, M., Žižek, D., Jan, M., & Šinkovec, M. “Radiofrequency catheter ablation versus balloon cryoablation of atrial fibrillation: markers of myocardial damage, inflammation, and thrombogenesis”, *Wien Klin Wochenschr*, 2016: 128(13-14):480-7.
22. Miyazawa, K., Pastori, D., Hammerstingl, C., Cappato, R., Ling Meng, I., Kramer, F., Cohen, A., Schulz, A., van Eickels, M., Lip, G.Y.H., & Marin, F. “Left atrial thrombus resolution in non-valvular atrial fibrillation or flutter: biomarker substudy results from a prospective study with rivaroxaban (X-TRA)”, *Annals of Medicine*, 2018, 50(6): 511-518.
23. Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995;346:1313–4
24. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1996;75:219–23.
25. Lip GYH, Lip PL, Zarifis J, et al. Fibrin D-dimer and betathromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 1996;94:425–31\
26. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667–72.
27. Yao SK, Ober JC, McNatt J, et al. ADP plays an important role in mediating platelet aggregation and cyclic flow variations in vivo in stenosed and endothelium-injured canine coronary arteries. *Circ Res* 1992;70:39–48.

28. Makkar RR, Eigler NL, Kaul S, et al. Effects of clopidogrel, aspirin and combined therapy in a porcine ex vivo model of high-shear induced stent thrombosis. *Eur Heart J* 1998;19:1538–46.
29. Herbert JM, Dol F, Bernat A, Falotico R, Lale A, Savi P. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost* 1998;80:512–8.
30. Helgason CM, Hoff JA, Kondos GT, Brace LD. Platelet aggregation in patients with atrial fibrillation taking aspirin or warfarin. *Stroke* 1993;24:1458–61.
31. McCully SP, Fabricant LJ, Kunio NR, Groat TL, Watson KM, Differding JA, Deloughery TG, Schreiber MA. The international normalized ratio overestimates coagulopathy in stable trauma and surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75:947–953. doi: 10.1097/TA.0b013e3182a9676c. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M. British committee for standards in haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin—fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154:311–324. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Nordstrom BL, Evans MA, Murphy BR, Nutescu EA, Schein JR, Bookhart BK. Risk of recurrent venous thromboembolism among deep vein thrombosis and pulmonary embolism patients treated with warfarin. *Curr Med Res Opin*. 2015;31:439–447. doi: 10.1185/03007995.2014.998814
34. Herrera SC, Arentz T, Minners J, et al. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm*. 2012;9(2):189–96.
35. Malmborg H, Christersson C, Lönnerholm S, et al. Comparison of effects on coagulation and inflammatory markers using a duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency pulmonary vein ablation catheter vs. a cryoballoon catheter for pulmonary vein isolation. *Europace*. 2013;15(6):798–804

