



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ
ΥΠΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ, ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ."**

υπό

ΧΑΜΠΗΛΟΜΑΤΗ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

Ειδικός Παθολόγος Επιμελήτρια Β' Κ.Υ. Έδεσσας

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

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2024

Επιβλέποντες:

1. Βασιλικός Βασίλειος, Καρδιολόγος - Καθηγητής καρδιολογίας τμήματος Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Βασιλικός Βασίλειος, Καρδιολόγος - Καθηγητής καρδιολογίας τμήματος Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
2. Παπαμιχάλης Μιχαήλ, Καρδιολόγος – Επιμελητής Α' ΕΣΥ Καρδιολογικής Κλινικής ΠΓΝ Λάρισας
3. Σαγρής Δημήτριος, Παθολόγος - Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Ξανθόπουλος Ανδρέας, Καρδιολόγος – Επιμελητής Β' ΕΣΥ Καρδιολογικής Κλινικής ΠΓΝ Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

"Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation under anticoagulant therapy. Incidence, prognosis and management of anticoagulant therapy"

Αφιερώνω

*Στα παιδιά μου Αριάδνη και Αρτέμη
και στον σύζυγό μου Αρθούρο*

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών με τίτλο “ Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή”, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στη συγγραφή της.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου για τη στήριξη και συμπαράστασή τους ώστε να αφιερώσω τον απαιτούμενο χρόνο για την εκπόνηση της εργασίας μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντά μου κ. Βασιλικό Βασίλειο και τον κ. Παπαμιχάλη Μιχαήλ για την καθοδήγησή του στη συγγραφή αυτής της εργασίας.

Ευχαριστίες ακόμα θα ήθελα να δώσω στον κ. Ματσάγγα Μιλτιάδη Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ως υπεύθυνου του προγράμματος καθώς και όλους τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος για το εκπαιδευτικό τους έργο.

Περίληψη

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί την πιο συχνή αρρυθμία. Η συχνότητά της είναι αυξημένη στους ηλικιωμένους και παρουσιάζει προοδευτική αύξηση λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης. Η κυριότερη επιπλοκή της είναι τα ΑΕΕ. Για την πρόληψη των ΑΕΕ οι ασθενείς αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με την αιμορραγία να είναι η πιο συχνή παρενέργεια αυτών των φαρμάκων. Η ενδοκράνια αιμορραγία στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά είναι η πιο σοβαρή και αυτή την οποία φοβούνται περισσότερο οι θεράποντες και οι ασθενείς. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει ως σκοπό τη παρουσίαση δεδομένων από τη σύγχρονη βιβλιογραφία που αφορούν τη συχνότητα εμφάνισης, την πρόγνωση και τον τρόπο διαχείρισης της φαρμακευτικής αγωγής της ενδοκράνιας αιμορραγίας που σχετίζεται με αντιπηκτικά σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Η ενδοκράνια αιμορραγία που σχετίζεται με τα αντιπηκτικά αφορά το 0,5 – 1% των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά. Από τις διαθέσιμες επιλογές αντιπηκτικών που υπάρχουν, VKAs και NOAC και τα δύο φαίνεται πως είναι το ίδιο αποτελεσματικά στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, τα NOAC όμως να παρουσιάζουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας σε σχέση με τους VKAs με μικρότερο ποσοστό επίπτωσης ενδοκράνιας αιμορραγίας. Η ενδοκράνια αιμορραγία παρουσιάζει τη χειρότερη πρόγνωση από τα ΑΕΕ οποιασδήποτε αιτιολογίας, με τη θνησιμότητα να φτάνει στο 50% στις 30 μέρες και με αυξημένα ποσοστά αναπηρίας και θανάτου τον πρώτο χρόνο έως 75%. Για το λόγο αυτό απαιτείται γρήγορη διάγνωση και άμεση αντιμετώπιση της αιμορραγίας με αναστροφή της αντιπηξίας. Η αναστροφή της δράσης των VKAs γίνεται με τη χορήγηση βιταμίνης K και PCCs προς αναπλήρωση των παραγόντων πήξης, ενώ σε μη διαθεσιμότητα PCC μπορεί να χρησιμοποιηθεί FFP. Σε περίπτωση αιμορραγίας από NOAC η αναστροφή γίνεται με ειδικά αντίδοτα (Idarucizumab, andexanet – a) και είναι περιορισμένη η χρήση τους λόγω μη ευρείας κυκλοφορίας, οπότε και μπορεί να χρησιμοποιηθούν PCCs. Η διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής μετά από μια ενδοκράνια αιμορραγία προβληματίζει ακόμα πιο πολύ. Απαιτεί να γίνει εξατομικευμένη και λεπτομερής αξιολόγηση του αιμορραγικού και του θρομβοεμβολικού κινδύνου. Από τα λίγα μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά δεδομένα φαίνεται πως η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να ξεκινά, προς αποφυγή νέου θρομβωτικού επεισοδίου, εφόσον φαίνεται ότι δεν αυξάνεται σημαντικά και ο αιμορραγικός κίνδυνος, όχι νωρίτερα από τις 4 εβδομάδες όπως συστήνεται από τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες. Για τους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτικά προτείνεται η σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου.

Λέξεις – κλειδιά : ενδοκράνια αιμορραγία – αντιπηκτική αγωγή - κολπική μαρμαρυγή – συχνότητα - πρόγνωση

Abstract

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia. Its frequency is increased in the elderly and shows a progressive increase due to the aging of the population and the increase in life expectancy. Its main complication is strokes. For the prevention of strokes, patients at increased thromboembolic risk should receive anti-coagulation drugs, with bleeding being the most common side effect of these drugs. Intracranial bleeding in patients receiving anticoagulants is the most serious and most feared by clinicians and patients. The purpose of this literature review is to present data from the current literature regarding the incidence, prognosis, and medication management of anticoagulant-related intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation. Anticoagulant-related intracranial hemorrhage affects 0.5–1% of patients receiving anticoagulants. Of the available anticoagulant drug options, VKAs and NOACs both appear to be equally effective in preventing thromboembolic events, but NOACs have a better safety profile than VKAs with a lower incidence of intracranial bleeding. Intracranial hemorrhage has the worst prognosis of any stroke of any etiology, with mortality as high as 50% at 30 days and with increased rates of disability and death in the first year of up to 75%. For this reason, rapid diagnosis and immediate treatment of bleeding with reversal of anti-coagulation is required. The reversal of the action of VKAs is done by the administration of vitamin K and PCCs to replenish the coagulation factors, while in the absence of PCCs FFP can be used. In case of bleeding from NOACs, the reversal is done with special antidotes (Idarucizumab, andexanet – a) but their use is limited due to non-wide availability, in which case PCCs can be used. The management of anti-coagulation after an intracranial hemorrhage is even more problematic. It requires an individualized and detailed assessment of bleeding and thromboembolic risk. From the few literature data so far, it seems that anticoagulant treatment should be started, to avoid a new thrombotic episode, since it seems that the bleeding risk does not increase significantly, no earlier than 4 weeks as recommended by the latest guidelines. For patients at high bleeding risk who cannot take anticoagulants, left atrial appendage closure is recommended.

Key words: intracranial hemorrhage - anticoagulation - atrial fibrillation - frequency - prognosis

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
Πίνακας περιεχομένων.....	7
Ευρετήριο εικόνων.....	8
Ευρετήριο πινάκων.....	8
Ευρετήριο Συντομεύσεων.....	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	12
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
1. Κολπική Μαρμαρυγή.....	12
1.1 Ορισμός – Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά – παράγοντες κινδύνου.....	12
1.2 Διάγνωση.....	13
1.3 Ταξινόμηση.....	13
1.4 Επιπλοκές - αντιμετώπιση.....	13
2. Αντιπηκτικά φάρμακα στην κολπική μαρμαρυγή.....	15
2.1 Ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ (VKAs).....	15
2.2 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOAC/DOAC).....	15
3. Επεμβατικές μέθοδοι αντιμετώπισης θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.....	17
3.1 Σύγκλιση ωτίου αριστερού κόλπου.....	18
3.2 Χειρουργική σύγκλιση αριστερού ωτίου.....	19
4. Ενδοκράνια Αιμορραγία.....	19
4.1 Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH).....	20
4.2 Υπαραχνοειδής αιμορραγία (SAH).....	22
4.3 Υποσκληρίδιο αιμάτωμα (SDH).....	23
4.4 Επισκληρίδιο αιμάτωμα (EDH).....	24
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	25
B. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	25
Γ. ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	27
1. Συχνότητα Εμφάνισης.....	27
1.1 Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.....	27
1.2 Δαβιγατράνη.....	29
1.3 Απιξαμπάνη.....	30
1.4 Ριβαροξαμπάνη.....	31
1.5 Ενδοξαμπάνη.....	32
2. Πρόγνωση.....	35
3. Διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής.....	37
3.1 Αναστροφή δράσης αντιπηκτικών – αιμοστατική θεραπεία.....	37
3.1.1 Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKAs).....	37
3.1.1.a. Βιταμίνη Κ.....	37
3.1.1.b. Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma, FFP).....	38
3.1.1.c. Συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (prothrombin complex concentrates, PCC).....	39
3.1.1.d. Ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (Recombinant Factor VIIa, rFVIIa).....	40
3.1.1.e. Κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αναστροφή των VKAs στην ICH.....	41
3.1.2 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (Novel oral anticoagulants, NOACs).....	42
3.1.2.a. Άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, ενδοξαμπάνη).....	42
3.1.2.b. Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (δαβιγατράνη).....	46
3.1.2.c. Κατευθυντήριες οδηγίες για αναστροφή των DOACs στην ενδοκράνια αιμορραγία.....	49

3.2 Επανάραξη αντιπηκτικής αγωγής.....	50
3.2.1 Αξιολόγηση κινδύνου θρομβοεμβολής και αιμορραγίας.....	51
3.2.2 Χρόνος επανάραξης αντιπηκτικής αγωγής.....	53
3.2.3 Σύγκλιση ωτίου αριστερού κόλπου.....	54
3.2.4 Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία των ασθενών με ΚΜ μετά από ΙCH.....	55
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	57
Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	60

Ευρετήριο εικόνων

Εικόνα 1: Παράγοντες κινδύνου για ΚΜ(1).....	13
Εικόνα 2: Καταρράκτης της πήξης και η θέση δράσης των αντιπηκτικών.....	17
Εικόνα 3: Αξονική τομογραφία με ενδοκράνια αιμορραγία. Υπέρπυκνη περιοχή (βέλος) αντιστοιχεί σε οξεία αιμορραγία. Η θέση είναι ενδεικτική Αρτηριακής Υπέρτασης, μη συμβατή με ανεύρυσμα και εξαιρετικά άτυπη για τραύμα.....	22
Εικόνα 4: Αξονική τομογραφία με υπαραχνοειδή αιμορραγία. Υπέρπυκνο σήμα ενδεικτικό αίματος γύρω από το στέλεχος και καλύπτει όλο τον υπαραχνοειδή χώρο. Εικόνα τυπική ρήξης ανευρύσματος.....	24
Εικόνα 5: Επισκληρίδιο αιμάτωμα μετά από τραυματισμό.....	25
Εικόνα 6: υποσκληρίδιο αιμάτωμα δεξιά (εικόνα εγκεφαλικού οιδήματος και παρεκτόπισης της μέσης γραμμής προς τα αριστερά).....	25
Εικόνα 7: Διάγραμμα ροής διαδικασίας επιλογής βιβλιογραφίας της εργασίας.....	28
Εικόνα 8: Συχνότητα (α) και δείκτες κινδύνου (b) (για τη δαβιγατράνη ο σχετικός κίνδυνος) για ενδοκράνια αιμορραγία σε ασθενείς >75 ετών στις 4 μελέτες που συγκρίνουν τα DOAC με βαρφαρίνη για την πρόληψη ΑΕΕ στη μη βαλβιδική ΚΜ.....	35
Εικόνα 9: Συνοπτικά η αναστροφή της δράσης των VKA στην ενδοκράνια αιμορραγία.....	46
Εικόνα 10: Θέσεις σύνδεσης των ειδικών αντιδότην των DOAC.....	54
Εικόνα 11: Αντιμετώπιση ενδοκράνιας αιμορραγίας από αντιπηκτικά.....	55
Εικόνα 12: Αλγόριθμος επανάραξης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΜ μετά από ΙCH.....	62

Ευρετήριο πινάκων

Πίνακας 1: CHA2DS2VASc score (0 ή 1 (γυναίκα) = χαμηλού κινδύνου – χωρίς αντιθρομβωτική αγωγή, 1(άνδρας)= μετρίου κινδύνου – συζητείται το ενδεχόμενο αντιπηκτικής αγωγής, ≥2 = υψηλού κινδύνου – σύσταση για αντιπηκτική αγωγή.....	14
Πίνακας 2: HAS - BLEED score: Σκορ 0 – 2: χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος, Σκορ ≥3: υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος.....	17
Πίνακας 3: α) ICH score : 0 (καλύτερο) – 6 (χειρότερο), >3= θνησιμότητα 70%, >4 =σχεδόν 100% θνησιμότητα. b)FUNC score: 0 (χειρότερο) – 11(καλύτερο) >7 =λειτουργικά ανεξάρτητος >70%(27,35).....	22
Πίνακας 4: Σύνοψη Μελετών για τα NOAC.....	34
Πίνακας 5: Θρομβωτικοί και αιμορραγικοί παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς με ΙCH.....	54

Ευρετήριο Συντομεύσεων

ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση

ΕΒΦΘ: Εν τω Βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΚΜ : Κολπική Μαρμαρυγή

ΣΑΥ: Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος

ΥΑ: Υπαραχνοειδής αιμορραγία

ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος

3fPCC: 3 factor prothrombin complex concentrate – 4 παραγόντων συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα

4fPCC: 4 factor prothrombin complex concentrate – 4 παραγόντων συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα

ACTIVE W: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in The Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events

AHA: American Heart Association – Αμερικανική Καρδιολογική εταιρία

aPCC: Activated prothrombin complex concentrate – Ενεργοποιημένο συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα

aPTT: Activated partial thromboplastin time - Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής

APOE: Απολιποπρωτεΐνη Ε

ARISTOTLE: Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

ASA: American Stroke Association - Αμερικανική εταιρία ΑΕΕ

ATRIA Stroke Risk Score: Ιστορικό ΑΕΕ, Ηλικία (<65, 65-74, 75-84, ≥85), Γυναικείο φύλο, Σακχαρώδης διαβήτης, Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Αρτηριακή υπέρταση, Πρωτεϊνουρία, eGFR<45

ATRIA Bleeding Risk Score: Αναιμία, Σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, Ηλικία ≥75, Ιστορικό αιμορραγίας, Αρτηριακή υπέρταση

AVERROES: Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment

CAA: Cerebral Amyloid Angiopathy - Αμυλοειδική Αγγειοπάθεια του Εγκεφάλου

CHADS2 score: Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Αρτηριακή υπέρταση, Ηλικία ≥ 75 , Σακχαρώδης διαβήτης, Ιστορικό ΑΕΕ

CHA2DS2-VASc Score: Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Αρτηριακή υπέρταση, Ηλικία (< 65 , $65-74$, ≥ 75), Σακχαρώδης διαβήτης, Ιστορικό ΑΕΕ, Αγγειακή νόσος, Γυναικείο φύλο

CI: Confidence Interval – Διάστημα Εμπιστοσύνης

CrCl: Creatinine clearance - Κάθαρση κρεατινίνης

DOAC: Direct Oral Anti Coagulants – Απευθείας Δρώντα Αντιπηκτικά

dTT: Diluted thrombin time - Χρόνος αραιωμένης θρομβίνης

EDH: Epidural Hematoma – Επισκληρίδιο Αιμάτωμα

eGFR: Estimated glomerular filtration rate - Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

EMA: European Medicines Agency – Ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων

ENGAGE-AF : Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation

ESC: European Society of Cardiology – Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρία

ESO : European Stroke Organization

FDA: Food and Drug Administration - Αμερικανικός οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων

FFP: Fresh frozen plasma – Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα

FUNC score: Functional outcome risk stratification scale

GCS: Glasgow Coma Scale - Κλίμακα Κώματος Γλασκόβης

HAS-BLED: Αρτηριακή υπέρταση, Νεφρική-Ηπατική δυσλειτουργία, Ιστορικό ΑΕΕ, Αιμορραγική προδιάθεση, Μεταβλητότητα INR, Ηλικία > 65 , Φάρμακα ή Αλκοόλ

HEMORR2HAGES: Ηπατική ή Νεφρική νόσος, Κατάχρηση αλκοόλ, Κακοήθεια, Ηλικία > 75 , Μειωμένος αριθμός ή λειτουργικότητα αιμοπεταλίων, Κίνδυνος επανααιμορραγίας, Αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση, Αναιμία, Γενετικοί παράγοντες, Αυξημένος κίνδυνος πτώσης, Ιστορικό ΑΕΕ

HIT: Heparin Induced Thrombocytopenia – Θρομβοπενία Επαγομένη από την Ηπαρίνη

HR: Hazard Ratio – Αναλογία Κινδύνου

ICH : Intra Cerebral Hemorrhage – Ενδοκράνια Αιμορραγία

INCH: INR Normalization in Coumadin Associated Intra-cerebral Haemorrhage

INR: International Normalized Ratio - Διεθνής κανονικοποιημένος λόγος

LAA: Left atrial appendage - Ωτίο αριστερού κόλπου

LAAC : Left Atrial Appendage Closure – Σύγκλιση Αριστερού Ωτίου

LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol - Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη-χοληστερόλη

mRs: Modified Rankin Scale - Τροποποιημένη κλίμακα Rankin

NOACs: Novel oral anticoagulants – Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

OAC : Oral Anti Coagulant

PCC: Prothrombin complex concentrates - Συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα

PT: Prothrombin time – Χρόνος προθρομβίνης

RE-LY: Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy

rFVIIa: recombinant Factor VIIa – Ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa

ROCKET AF: Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

SAH: Subarachnoid hemorrhage – Υπαραχνοειδής Αιμορραγία

SPAF III: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial

TEE: Transesophageal Echocardiogram – Διοισοφάγειος υπέρηχος καρδιάς

TIA: Transient Ischaemic Attack – Παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

TRALI: Transfusion related acute lung injury – Οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με μετάγγιση

TT: Thrombin time - Χρόνος θρομβίνης

TTR: Time in Therapeutic Range

VKAs: Vitamin K antagonists – Ανταγωνιστές βιταμίνης K

VTE : Venous ThromboEmbolism

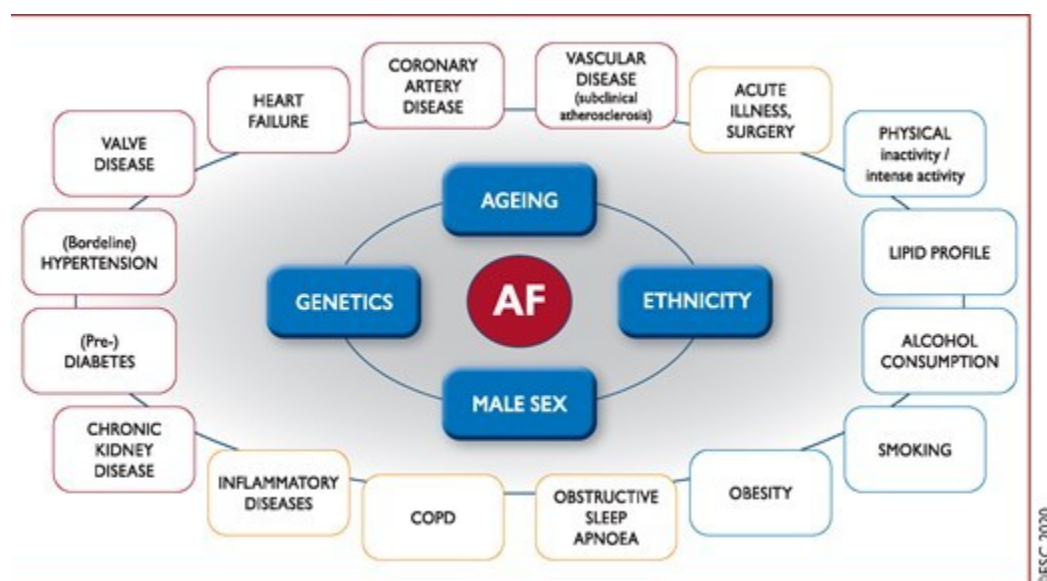
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Κολπική Μαρμαρυγή

1.1 Ορισμός – Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά – παράγοντες κινδύνου

Η Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί μία υπερκοιλιακή (ταχυ)αρρυθμία με ασυντόνιστη ηλεκτρική δραστηριότητα των κόλπων που έχει ως συνέπεια την αναποτελεσματική συστολή των κόλπων¹. Κατατάσσεται ως η συχνότερη καρδιακή αρρυθμία παγκοσμίως, με τον επιπολασμό της νόσου να κυμαίνεται από 2% στο γενικό πληθυσμό φτάνοντας και το 10-12% στις ηλικίες άνω των 80 ετών. Σύμφωνα και με το Global Burden Of Disease ο πληθυσμός που πάσχει από ΚΜ αγγίζει τα 33,5 εκατομμύρια παγκοσμίως², κάτι που όπως αναμένεται συνεχώς θα αυξάνει τα επόμενα χρόνια. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι η αυξημένη ηλικία είναι ο πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της ΚΜ. Άλλοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ), ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ), η Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ), η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ), η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) καθώς και η παχυσαρκία και το Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας (ΣΑΥ) μαζί με άλλους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ και η φυσική άσκηση – δραστηριότητα. Επίσης όσο αφορά το φύλο οι άνδρες εμφανίζουν μεγαλύτερη προδιάθεση από τις γυναίκες¹.



Εικόνα 1: Παράγοντες κινδύνου για ΚΜ(1)

1.2 Διάγνωση

Η διάγνωση τίθεται από το Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών με τα ακόλουθα κριτήρια:

- ακανόνιστα RR διαστήματα
- απουσία κυμάτων P
- ακανόνιστες κολπικές εκφορτίσεις.¹

1.3 Ταξινόμηση

Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του 2023 από ACC/AHA/ACCP/HRS προτάθηκε μία πιο σύγχρονη ταξινόμηση της ΚΜ, που στόχο έχει να δώσει έμφαση και να αναγνωρίσει την ΚΜ ως μία νόσο που συνεχώς εξελίσσεται και προτείνει τα εξής στάδια:

στάδιο 1 – σε κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ: ύπαρξη τροποποιήσιμων και μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (όπως προαναφέρθηκαν)

στάδιο 2 – προ ΚΜ: ύπαρξη δομικών και ΗΚΓ ευρημάτων που προδιαθέτουν σε ΚΜ (μεγέθυνση των κόλπων, συχνές κολπικές έκτακτες συστολές, ριπές κολπικής ταχυκαρδίας, κολπικός πτερυγισμός)

στάδιο 3 – ΚΜ:

παροξυστική ΚΜ: διαλείπουσα και διαρκεί λιγότερο από 7 μέρες από την έναρξή της

εμμένουσα ΚΜ: διαρκεί >7 μέρες και απαιτεί παρέμβαση

χρόνια εμμένουσα ΚΜ: διαρκεί >12 μήνες

επιτυχές ablation ΚΜ: Ασθενής ελεύθερος από την ΚΜ μετά από διαδερμική ή χειρουργική παρέμβαση εξάλειψης ΚΜ

(Σ' αυτό το τρίτο στάδιο οι ασθενείς μπορεί να μεταβαίνουν από τον έναν υπότυπο στον άλλο)

στάδιο 4 – μόνιμη ΚΜ: καμία προσπάθεια επιπλέον αποκατάστασης του ρυθμού κατόπιν συμφωνίας ιατρού και ασθενή³.

1.4 Επιπλοκές - αντιμετώπιση

Οι κύριες επιπλοκές της ΚΜ περιλαμβάνουν τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και τα Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΙΑΕΕ). Αυτό συμβαίνει γιατί, εξ αιτίας της ανώμαλης ροής του αίματος στον αριστερό κόλπο που σχετίζεται με την απορρυθμισμένη ηλεκτρική δραστηριότητα των κόλπων και κατ' επέκταση την απουσία συντονισμένου ηλεκτρικού σήματος προς τις κοιλίες, σε συνδυασμό και με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και άλλες προθρομβωτικές καταστάσεις, δημιουργείται θρόμβος στην περιοχή του αριστερού ωτίου. Όταν λοιπόν αυτός ο

θρόμβος αποκολληθεί, ελευθερώνεται προς την κυκλοφορία προκαλώντας εμβολισμό των περιφερικών και πιο συχνά των εγκεφαλικών αρτηριών.

Γενικά οι ασθενείς με ΚΜ διαθέτουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ΙΑΕΕ από τους ασθενείς χωρίς ΚΜ, όπως είναι ήδη γνωστό από δεκαετίες από τη μελέτη Framingham,^{12,8} και από αυτούς με ΙΑΕΕ που σχετίζεται με ΚΜ διαθέτουν 50% μεγαλύτερη πιθανότητα για αναπηρία και 60% μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο στους επόμενους 3 μήνες μετά από το συμβάν σε σύγκριση με αυτούς που υπέστησαν ΙΑΕΕ άλλης αιτιολογίας¹³. Γίνεται λοιπόν σαφές ότι η αποτελεσματική αντιθρομβωτική αγωγή είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή, ειδικά σε αυτούς μετρίου ή υψηλού κινδύνου για ΙΑΕΕ.^{3,8,14}

Για την εκτίμηση του θρομβωτικού αυτού κινδύνου έχουν αναπτυχθεί διάφορα score, όπως το CHA₂DS₂-VASc score, με σκοπό να υπολογίσει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο των ασθενών και να τους χωρίσει σε ασθενείς χαμηλού, μετρίου και υψηλού κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η ύπαρξη ή όχι ΚΑ, ΑΥ, ΣΔ, αγγειακής νόσου ή ιστορικού με προηγούμενο ΙΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής¹⁴.

	CHA₂DS₂-VASc risk factor	Points
C	Congestive heart failure	+1
H	Hypertension	+1
A₂	Age 75 years or older	+2
D	Diabetes mellitus	+1
S₂	Previous stroke, transient ischaemic attack or thromboembolism	+2
V	Vascular disease	+1
A	Age 65–74 years	+1
Sc	Sex category (female)	+1

Πίνακας 1: CHA₂DS₂VASc score (0 ή 1 (γυναίκα) = χαμηλού κινδύνου – χωρίς αντιθρομβωτική αγωγή, 1(άνδρας)= μετρίου κινδύνου – συζητείται το ενδεχόμενο αντιπηκτικής αγωγής, ≥2 = υψηλού κινδύνου – σύσταση για αντιπηκτική αγωγή
 Πηγή:<https://www.bartsaf.com/the-chadsvasc-score/>

Για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων εισήχθησαν στη θεραπεία της ΚΜ τα αντιπηκτικά φάρμακα (κουμαρινικά αντιπηκτικά και νεότερα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά) και η σύγκλιση του Αρ ωτίου ως εναλλακτική σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτική αγωγή⁴.

2.Αντιπηκτικά φάρμακα στην κολπική μαρμαρυγή

2.1Ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ (VKAs)

Βαρφαρίνη, Φαινπροκουμόνη ,ασενοκουμαρόλη , δικουμαρόλη

Μηχανισμός δράσης: η ασενοκουμαρόλη και η βαρφαρίνη (τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα) αναστέλλουν τη μεταμεταφραστική τροποποίηση (μέσω της αναστολής της εποξειδικής αναγωγής της βιταμίνης Κ, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα της βιταμίνης Κ⁵) των παραγόντων πήξης II, VII, IX, X όπως επίσης και των πρωτεϊνών S και C, απαραίτητων για την λειτουργία των παραγόντων αυτών⁷. Η αντιθρομβωτική τους δράση ξεκινά μετά τις 3-5 μέρες ⁷ καθώς παρουσιάζουν απρόβλεπτη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική και έτσι η δόση εξαρτάται από τον ίδιο τον ασθενή, την διατροφή του καθώς και άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα ή συγχορηγούμενα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό των VKAs ^{5,7}.

Ενδείξεις: πρόληψη ΙΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ, θεραπεία της ΕΒΦΘ και Πνευμονικής Εμβολής⁸ και σε ασθενείς με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα⁷.

Παρενέργειες: Από τις κυριότερες και συχνότερες είναι η αιμορραγία.

Αναφέρονται επίσης η τερατογένεση, οι αλλεργικές αντιδράσεις, πιο σπάνια η νέκρωση του δέρματος (εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες την 3 - 8 μέρα της θεραπείας), ηπατική βλάβη, νεφροπάθεια από βαρφαρίνη και αλωπεκία ⁷.

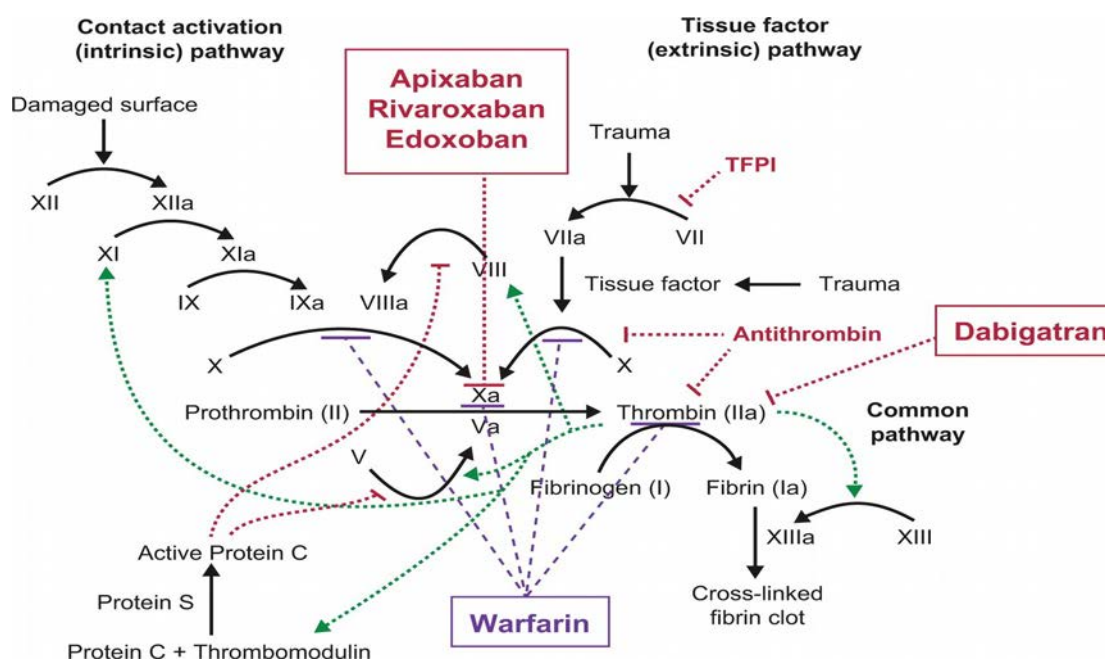
Περιορισμοί στη χρήση: Προκειμένου λοιπόν να διασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα και συγχρόνως η ασφάλειά τους τίθεται η ανάγκη παρακολούθησης αυτών των θεραπειών με τη μέτρηση του INR,τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες⁹, γεγονός που δυσκολεύει τη συμμόρφωση του ασθενή. Όσο χειρότερη είναι η συμμόρφωση μέσα στα θεραπευτικά όρια του INR (2 – 3) που απαιτούνται, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (INR >4,5) ή θρόμβωσης (INR<2).^{10,11}

Βέβαια ένα από τα πλεονεκτήματα που διαθέτουν είναι ότι δεν αποβάλλονται από τους νεφρούς και ως εκ τούτου προτιμώνται σε ασθενείς με ΧΝΝ.^{7,8}

2.2 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOAC/DOAC)

Για να ξεπεραστούν αυτού οι περιορισμοί στη χρήση των VKAs αναπτύχθηκαν οι NOACs/DOACs (Newest/Direct Oral Anti Coagulants)^{5,8} και χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ΙΑΕΕ σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ καθώς και για την πρόληψη και θεραπεία και άλλων θρομβοεμβολικών επεισοδίων.⁸

Στην ομάδα αυτή των αντιπηκτικών περιλαμβάνονται η δαβιγατράνη, που δρα αναστέλλοντας εκλεκτικά την θρομβίνη (παράγοντας ΙΙα) και τρεις αναστολείς του παράγοντα Χα η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη και η ενδοξαμπάνη¹⁵. Σε σχέση λοιπόν με τους VKA παρουσιάζουν ταχύτερη έναρξη δράσης (σε 0,5 – 4 h)¹⁷ και το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα είναι ανάλογο των συγκεντρώσεων τους στο πλάσμα, με το μέγιστο να ξεκινά στις 3 ώρες περίπου μετά τη λήψη τους.¹⁵ Επίσης λόγω του μικρού χρόνου ημισείας ζωής (5 - 17h) επιτρέπουν την επανενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης σε 12 – 24 h μετά τη διακοπή τους. Αυτά τα δύο φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά όπως επίσης και ότι έχουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις με τροφές και φάρμακα ,τα καθιστούν λιγότερο προβληματικά σε σχέση με τους VKA^{15,17}. Ένα ακόμη βασικό χαρακτηριστικό αυτής της ομάδας φαρμάκων είναι ότι αποβάλλονται από τους νεφρούς. Συγκεκριμένα το ποσοστό της νεφρικής κάθαρσης για την απιξαμπάνη είναι 27%,για την ριβαροξαμπάνη 35%, 50 % για την ενδοξαμπάνη και >80% για την δαβιγατράνη. Με βάση αυτό οι αναστολείς του παράγοντα Χα αντενδείκνυται σε κάθαρση κρεατινίνης (CrCl)<15 ml/min και η δαβιγατράνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με CrCl<30 ml/min¹⁷.



Εικόνα 2: Καταρράκτης της πήξης και η θέση δράσης των αντιπηκτικών. Πηγή: Tzikas et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: Multicentre experience with the AMPLATZER cardiac plug. EuroIntervention. 2016; 11:1170-1179. [PubMed: 25604089]

Η κυριότερη παρενέργεια και αυτής της ομάδας φαρμάκων είναι η αύξηση του κινδύνου για αιμορραγία, ειδικά μείζονες αιμορραγίες και ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες οι οποίες συσχετίζονται με αυξημένα ποσοστά καρδιαγγειακών συμβάντων και θάνατο^{6,20}. Για τον υπολογισμό αυτού του κινδύνου μετά από την έναρξη θεραπείας με DOAC, αν και εφαρμόζεται και στους ασθενείς που λαμβάνουν VKAs, το 2010 προτάθηκε το HAS-BLED score (Hypertension - ΑΥ, Abnormal liver/kidney function – Ηπατική ή νεφρική βλάβη, Stroke – ΙΑΕΕ, Bleeding history or predisposition – Ιστορικό ή προδιάθεση για αιμορραγία, Labile INR – ασταθές INR, Elderly – ηλικιωμένοι, Drugs/alcohol – φάρμακα /αλκοόλ), που εστιάζει κυρίως στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας. Σκορ ≥ 3 υποδεικνύει αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Άλλα σκορ που είχαν προταθεί και παλαιότερα για τον υπολογισμό του κινδύνου αιμορραγίας από αντιπηκτικά είναι το HEMORR2HAGES (Hepatic or Renal Disease, Ethanol Abuse, Malignancy, Older Age, Reduced Platelet Count or Function, Re-Bleeding, Hypertension, Anemia, Genetic Factors, Excessive Fall Risk and Stroke) και το ATRIA Bleeding Risk Score (Αναιμία, Σοβαρού βαθμού ΧΝΝ/ Αιμοκάθαρση, Ηλικία >75, Ιστορικό ΙΑΕΕ, Ιστορικό Αιμορραγίας, ΑΥ)⁶. Σύμφωνα με μία συγκριτική μελέτη το HAS-BLED score προέβλεψε καλύτερα τον κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με τα άλλα δύο αυτά score (10,3% και 13% καλύτερα σε σχέση με το HEMORR2HAGES και το ATRIA αντίστοιχα) και ήταν το μόνο που επέδειξε σημαντική προγνωστική αξία για την ενδοκράνια αιμορραγία²¹.

Table 2: The HAS-BLED Score for Risk of Bleeding

Risk Factor	Score
Hypertension	1
Abnormal renal/liver function	1 or 2
Stroke	1
Bleeding history or predisposition	1
Labile INR	1
Elderly (age over 65)	1
Drugs/alcohol concomitantly	1 or 2
Maximum Score	9

*The name of the score is derived from the first letter of each risk factor.
INR = international normalized ratio.*

Πίνακας 2: HAS - BLED score: Σκορ 0 – 2: χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος,
Σκορ ≥ 3 : υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος,
Πηγή: <https://www.radcliffcardiology.com/image-gallery/3792/8460/table-2-the-has-bled-score-for-risk-of-bleeding>

3.Επεμβατικές μέθοδοι αντιμετώπισης θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή

Παρ' όλες τις σημαντικές αυτές εξελίξεις στην ικανότητα μας να διαγιγνώσκουμε και να αντιμετωπίζουμε την ΚΜ, λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Κύρια αιτία του γεγονότος αυτού είναι η ισχυρή συσχέτιση της λήψης αντιπηκτικών και της εμφάνισης ενδοκράνιας αιμορραγίας, καθώς είναι η πιο θανατηφόρος και η πιο σοβαρή αιτία αναπηρίας των ασθενών με ΚΜ²².

3.1Σύγκλιση ωτίου αριστερού κόλπου

Την τελευταία περίπου δεκαετία έχει εγκριθεί, ως δεύτερης γραμμής θεραπεία πρόληψης ΙΑΕΕ και θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ, μια επέμβαση ενδαγγειακής σύγκλισης του ωτίου του αριστερού κόλπου που ονομάζεται WATCHMAN²².

Το ωτίο του αριστερού κόλπου είναι ουσιαστικά ένα εμβρυικό κατάλοιπο από τον αρχικό αριστερό κόλπο με μακρύ και σωληνοειδές σχήμα που έρχεται σε συνέχεια με την κοιλότητα του αριστερού κόλπου. Ήδη από τη δεκαετία του 1940 είχε αναγνωρισθεί ότι η ιδιαίτερη αυτή ανατομική περιοχή μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αιματικής ροής σε περιπτώσεις ΚΜ, προδιαθέτοντας έτσι σε σχηματισμό θρόμβων. Τη δεκαετία του 1960 μια ανασκόπηση ερευνών εκείνης της περιόδου με τη χρήση διοισοφάγειου υπερήχου καρδιάς ανέδειξε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των σχηματισμένων θρόμβων εντοπίζονταν στο αριστερό ωτίο. Έτσι γεννήθηκε η ανάγκη για απομόνωση αυτής της περιοχής και τα τελευταία χρόνια με τις εξελίξεις της επεμβατικής καρδιολογίας γίνεται πράξη με τη συσκευή WATCHMAN και άλλες συσκευές, που βρίσκονται σε φάσεις μελετών²².

Ενδαγγειακή προσπέλαση για τοποθέτηση συσκευής WATCHMAN.

Αυτή η συσκευή είναι ουσιαστικά ένα φίλτρο σε σχήμα ομπρέλας και μεγέθους μικρού νομίσματος που ανοίγει μόνο του μετά την τοποθέτησή του. Η τοποθέτησή του γίνεται μέσω της μηριαίας φλέβας και προωθείται μέχρι τον αριστερό κόλπο, έπειτα από μια οπή στο μεσοκολπικό διάφραγμα. Ύστερα από 45 μέρες δημιουργείται ένα ενδοθηλιακό στρώμα πάνω από το φίλτρο αυτό.²²

Η PROTECT – AF, μια κλινική δοκιμή που διεξάχθηκε στην Ευρώπη τυχαιοποίησε 700 περίπου ασθενείς με NVAF και CHADS2 score ≥ 1 σε αυτούς με συσκευή WATCHMAN και στην ομάδα ελέγχου με βαρφαρίνη. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να αποδείξει την μη κατωτερότητα σε σχέση με τη βαρφαρίνη ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο που ήταν το ΙΑΕΕ, καρδιαγγειακός ή ανεξήγητος θάνατος ή συστηματική εμβολή, όπου και επιτεύχθηκε. Υπήρξαν

όμως και κάποιες παρενέργειες σε σύντομο διάστημα από την τοποθέτηση του φίλτρου και οι συγγραφείς τις απέδωσαν σε σφάλματα κατά την διαδικασία τοποθέτησης.²⁴ Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα το 2014 οι κατευθυντήριες οδηγίες από AHA/ASA, που ανανεώθηκαν και το 2024²⁵ να συστήνουν τη συσκευή WATCHMAN σε ασθενείς με ΚΜ και υψηλού θρομβωτικού κινδύνου που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτική αγωγή.²⁴ Για να εξαλειφθεί και αυτό το κενό με τις ανεπιθύμητες ενέργειες το 2014 ήρθε μια ακόμη μελέτη η PREVAIL, εφόσον τώρα υπήρχε μεγαλύτερη εμπειρία στη διαδικασία τοποθέτησης και επιβεβαίωσε και αυτή ουσιαστικά τα ευρήματα της PROTECT – AF.²¹ Τις δύο αυτές μελέτες ακολούθησαν και μελέτες παρατήρησης στην πενταετία αναδεικνύοντας πως η συσκευή WATCHMAN παρέχει πρόληψη ΙΑΕΕ σε ασθενείς με NVAf με επιπρόσθετη μείωση των ποσοστών στις μείζονες αιμορραγίες, ειδικότερα στο αιμορραγικό ΑΕΕ και τη θνησιμότητα.²³

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί και η αντιπηκτική αγωγή των ασθενών μετά από μια τέτοια επέμβαση. Συστήνεται λοιπόν τις πρώτες 45 μέρες η χορήγηση VKAs (INR στόχος 2 – 3) και ASA , αφού ελεγχθεί με TEE ότι η περιοχή του αριστερού ωτίου έχει αποκλεισθεί. Αφού ελεγχθεί αυτό διακόπτονται τα VKAs και χορηγείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Σε έξι μήνες διακόπτεται και η κλοπιδογρέλη και ο ασθενής λαμβάνει μόνο ασπιρίνη²².

Εκτός από τη συσκευή WATCHMAN τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί και μελετώνται και άλλες συσκευές και άλλες έχουν λάβει έγκριση για τη χρήση τους , όπως η συσκευή AMPLATZER , η οποία σε μία πολυκεντρική μελέτη έδειξε 93,7% επιτυχία τοποθέτησης και 5% παρενέργειες που σχετίζονται με την επέμβαση τοποθέτησης σε σύνολο 1047 ασθενών^{32,22}.

3.2 Χειρουργική σύγκλιση αριστερού ωτίου

Από το 2009 το FDA έχει εγκρίνει μία συσκευή σύγκλισης το AtriClip το οποίο χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια επεμβάσεων ανοιχτής καρδιάς με ποσοστά επιτυχούς σύγκλισης πάνω από 39% ^{22,33}.

4. Ενδοκράνια Αιμορραγία

Ο όρος ενδοκράνια αιμορραγία αναφέρεται σε κάθε αιμορραγία μέσα στον κρανιακό βόθρο, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού παρεγχύματος και των εγκεφαλικών μηνίγγων²⁶. Πιο συγκεκριμένα περιλαμβάνει²⁷:

- **ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Intra-cerebral Hemorrhage – ICH)**
- **Υπαραχνοειδής αιμορραγία (Subarachnoid hemorrhage – SAH)**
- **Υποσκληρίδιο αιμάτωμα**
- **Επισκληρίδιο αιμάτωμα**

4.1 Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH)

Η ICH αποτελεί περίπου το 10 – 20% όλων των ΑΕΕ και σχετίζεται με μεγαλύτερη θνητότητα και θνησιμότητα σε σχέση με τα ΙΑΕΕ²⁸. Ανάλογα με την αιτιολογία χωρίζεται περαιτέρω σε αυτόματη – μη τραυματική, τραυματική και σε δευτεροπαθείς. Η αυτόματη ICH οφείλεται κυρίως στην μικροαγγειοπάθεια του εγκεφάλου λόγω ΑΥ, συμβαίνει κυρίως σε εν τω βάθει σημεία του εγκεφάλου, εκεί που τα μικρά, λεπτοτοιχωματικά μικρά αγγεία εκφύονται από μεγαλύτερα, δηλαδή στον θάλαμο, στα βασικά γάγγλια, στην παρεγκεφαλίδα και το εγκεφαλικό στέλεχος²⁹. Η Αμυλοειδική Αγγειοπάθεια του εγκεφάλου (CAA) αποτελεί επίσης μια συχνή αιτία ICH ανάμεσα στους ηλικιωμένους κυρίως ασθενείς και οφείλεται σε εναποθέσεις β - αμυλοειδούς στα αρτηριόλια ενεργοποιώντας το συμπλήρωμα, καταστρέφοντας έτσι το λείο μυϊκό χιτώνα των αγγείων και τα καθιστά εύθραυστα και ανίκανα στην αυτορύθμιση της αιματικής ροής. Οι αιμορραγίες αυτές εντοπίζονται κυρίως στους λοβούς στο όριο μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας²⁹. Παρόλο που οι ICH που σχετίζονται με CAA έχουν καλύτερη πρόγνωση, σε σχέση με τις υπερτασικής αιτιολογίας ICH, εμφανίζουν όμως μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών (περίπου 7,5%/ χρόνο και μπορεί να φτάσει και 26,9% ²²) και έχουν ως αποτέλεσμα την επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών²⁹. Τα αντιπηκτικά με τη σειρά τους αποτελούν απόλυτο παράγοντα κινδύνου για αυτόματες ICH και ειδικά σε θέσεις που σχετίζονται με τις υπερτασικής αιτιολογίας αιμορραγίες³⁴. Οι σχετιζόμενες με τα αντιπηκτικά αυτόματες αιμορραγίες αφορούν το 0,5 – 1% των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή ετησίως. Είναι η πιο τρομακτική παρενέργεια των αντιπηκτικών και οδηγεί σε μεγαλύτερα ποσοστά αναπηρίας και θνησιμότητας (50% στις 30 μέρες)⁶⁶. Οι δευτεροπαθείς ICH είναι αυτές που σχετίζονται με όγκους (είτε πρωτοπαθείς είτε δευτεροπαθείς) του εγκεφάλου ή με αγγειακές δυσπλασίες. Περίπου το 3% των εγκεφαλικών όγκων αιμορραγούν, συνήθως και ως πρώτο σύμπτωμα, ενώ το 6 % περίπου των ICH σχετίζονται με όγκος εγκεφάλου, στην πλειοψηφία τους εγκεφαλικές μεταστάσεις και πολύμορφο γλοιοβλάστωμα. Τείνουν να καταλαμβάνουν τους λοβούς του εγκεφάλου και λόγω του μεγέθους μπορεί να κρύβουν τη βλάβη, γεγονός που κάνει απαραίτητη την παρακολούθηση των ασθενών αυτών, ώστε να μη διαφύγει η διάγνωση κάποιας κακοήθειας²⁹. Όσο αναφορά τις αγγειακές δυσπλασίες πιο συχνές είναι οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες και τα καavernώματα. Μπορεί να οφείλονται επίσης και σε ανευρύσματα των εγκεφαλικών αρτηριών κυρίως μυκωτικά, τα οποία είναι εξαιρετικά σπάνια και συμβαίνουν στο 2% των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, αλλά αιμορραγούν συχνά³⁵.

Παράγοντες κινδύνου για ICH περιλαμβάνουν το ανδρικό φύλο, τη μεγάλη ηλικία, την Αρτηριακή Υπέρταση, την Αμυλοειδική Αγγειοπάθεια του εγκεφάλου, την κατάχρηση αλκοόλ, την δυσλιπιδαιμία, η λήψη αντιπηκτικών, χρήση ουσιών και γενετικοί παράγοντες, με το γονίδιο για Απολιποπρωτεΐνη Ε να σχετίζεται ισχυρά με την εμφάνιση ICH^{26,28}.

Η διάγνωση τίθεται απεικονιστικά με αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου καθώς επίσης και η αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία βοηθά στη διάγνωση αγγειακών δυσπλασιών²⁶.

Γενικά η αντιμετώπιση της ICH περιλαμβάνει γενικά μέτρα όπως διαφύλαξη του αεραγωγού, αν χρειαστεί και διασωλήνωση, έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, μέτρα για την αιμόσταση (αναστροφή της δράσης αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων), ρύθμιση της ενδοκράνιας πίεσης και αν χρειαστεί και χειρουργική αντιμετώπιση²⁶.

Για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς υπολογίζονται διάφορα κλινικά σκορ κυρίως το ICH score , το οποίο χρησιμοποιώντας παράγοντες όπως η ηλικία, το μέγεθος και η επέκταση της αιμορραγίας, υπολογίζει τη θνητότητα των ασθενών στις πρώτες 30 μέρες, και το FUNC score (Functional outcome risk stratification scale) που υπολογίζει τη λειτουργική εξάρτηση των ασθενών στις 90 μέρες από την αιμορραγία²⁶.



Εικόνα 3: Αξονική τομογραφία με ενδοκράνια αιμορραγία. Υπέρπυκνη περιοχή (βέλος) αντιστοιχεί σε οξεία αιμορραγία. Η θέση είναι ενδεικτική Αρτηριακής Υπέρτασης, μη συμβατή με ανεύρυσμα και εξαιρετικά άτυπη για τραύμα, Πηγή:Naidech AM.

Intracranial hemorrhage. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Nov 1;184(9):998-1006. doi: 10.1164/rccm.201103-0475CI. PMID: 22167847; PMCID: PMC3361326

Μεταβλητή	ICH score (points)	FUNC score (points)
Όγκος αιματώματος		
<30 ml	0	4
30 – 60 ml	1	2
>60 ml	1	0
Ηλικία		
<70	0	2
70 – 79	0	1
≥80	1	0
Κλίμακα Γλασκώβης		
3 – 4	2	0
5 – 8	1	0
9 – 12	1	2
13 – 15	0	2
Θέση αιματώματος		
Λοβούς	0	2
Εν τω βάθει	0	1
Οπισθοβασικό	1	0
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	1	-
Διαταραχή γνωστικής λειτουργίας πριν ICH	-	0

Πίνακας 3: α) ICH score : 0 (καλύτερο) – 6 (χειρότερο), >3= θνησιμότητα 70%, >4 =σχεδόν 100% θνησιμότητα. β)FUNC score: 0 (χειρότερο) – 11(καλύτερο) >7 =λειτουργικά ανεξάρτητος >70%(27,35)

4.2 Υπαραχνοειδής αιμορραγία (SAH)

Η υπαραχνοειδής αιμορραγία ορίζεται από την εξαγγείωση αίματος στον υπαραχνοειδή χώρο. Η πιο συχνή αιτία είναι το τραύμα, ενώ από τα μη τραυματικά αίτια συχνότερη είναι η ρήξη ενδοκράνιου ανeurύσματος σε ποσοστό 85% των περιπτώσεων²⁶ και η τρίτη συχνότερη αιτία ΑΕΕ. Παγκοσμίως περίπου 500,000 ασθενείς ανευρίσκονται με SAH εξ αιτίας ανeurύσματος ετησίως, με τη θνητότητα να παραμένει ψηλά καθώς το 25% των ασθενών καταλήγουν πριν ή κατά την άφιξή τους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών³⁶. Η ΑΥ, το κάπνισμα και το γυναικείο φύλο έχουν συσχετιστεί ως παράγοντες κινδύνου για ανeurύσματα. Ενώ ως παράγοντες κινδύνου για ρήξη

ανευρύσματος έχουν περιγραφεί η ΑΥ, η αυξημένη ηλικία, το αυξημένο μέγεθος του ανευρύσματος, ανευρύσματα της πρόσθιας κυκλοφορίας και το ανώμαλο σχήμα αυτών³⁶. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αιφνίδιας έναρξης και υψηλής έντασης κεφαλαλγία, που μπορεί να είναι και το μοναδικό σύμπτωμα στις μισές περιπτώσεις των ασθενών³⁷. Επίσης οι ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν με απώλεια συνείδησης, άλγος στον αυχένα ή αυχενική δυσκαμψία, εμετούς, εστιακή νευρολογική σημειολογία ή επιληψία. Η υπόνοια της διάγνωσης τίθεται από την κλινική εξέταση και το ιστορικό του ασθενούς και επιβεβαιώνεται απεικονιστικά με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου, ενώ η αξονική αγγειογραφία εγκεφάλου θα αναγνωρίσει τη βλάβη³⁶. Η αντιμετώπιση σε γενικές γραμμές δεν διαφέρει από αυτής της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Όσο αναφορά την πρόγνωση, μεγάλες μετά – αναλύσεις έχουν δείξει μείωση του ποσοστού της θνητότητας κατά 0.8% τον χρόνο τις τελευταίες δεκαετίες, γεγονός που σχετίζεται με τη βελτίωση της χειρουργικής και συντηρητικής αντιμετώπισης. Το ένα τρίτο των ασθενών αυτών θα έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής, ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες κατάθλιψη και μειωμένη ικανότητα για φυσική δραστηριότητα^{36,38}.



Εικόνα 4: Αξονική τομογραφία με υπαρχνοειδή αιμορραγία. Υπέρπυκνο σήμα ενδεικτικό αίματος γύρω από το στέλεχος και καλύπτει όλο τον υπαρχνοειδή χώρο. Εικόνα τυπική ρήξης ανευρύσματος, Πηγή: Naidech AM. Intracranial hemorrhage. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Nov1;184(9):998-1006. doi: 10.1164/rccm.201103-0475CI. PMID: 22167847; PMCID: PMC3361326

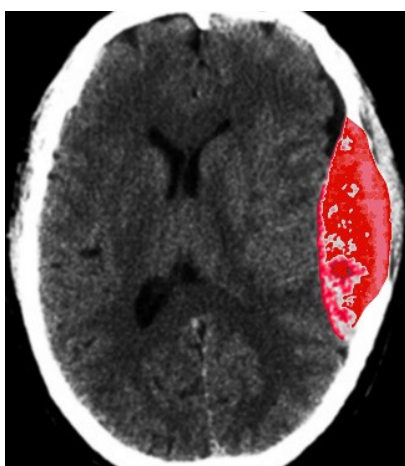
4.3 Υποσκληρίδιο αιμάτωμα (SDH)

Το υποσκληρίδιο αιμάτωμα (SDH), μια μορφή ενδοκρανιακής αιμορραγίας, είναι μια συλλογή αίματος στο διάστημα μεταξύ της σκληράς μήνιγγας και του αραχνοειδούς χώρου. Ένα SDH συνήθως προκαλείται από τραύμα στο κεφάλι που οδηγεί σε συσσώρευση αίματος που μπορεί να συμπίεσει το υποκείμενο εγκεφαλικό παρέγχυμα και να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές ή θάνατο. Συμβαίνει στο 20% των ασθενών με τραυματισμό του κρανίου και ο κίνδυνος εμφάνισης του είναι υψηλότερος σε άτομα άνω των 65 ετών (άνδρες : γυναίκες 3:1) ειδικά εκείνων που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή³⁹. Οι ασθενείς συχνά παραπονούνται για κεφαλαλγία, επηρεασμένη

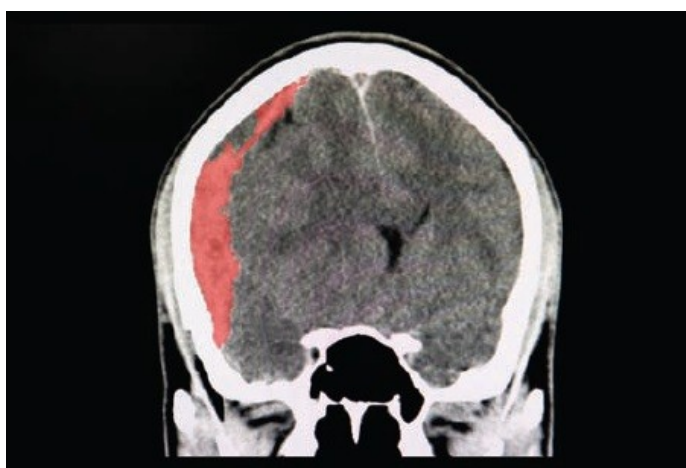
εγκεφαλική λειτουργία ή νευρολογικά συμπτώματα που μπορεί να συσχετίζονται με ιστορικό κάκωσης ή πτώσης και λήψη αντιπηκτικών. Η διάγνωση τίθεται με την αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαστικό. Στα πλαίσια της αντιμετώπισης πρέπει να γίνεται άμεσα νευροχειρουργική εκτίμηση για το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης και αποσυμπίεσης του εγκεφάλου³⁹.

4.4 Επισκληρίδιο αιμάτωμα (EDH)

Το επισκληρίδιο αιμάτωμα (EDH) είναι μια έξω-αξονική συλλογή αίματος εντός του δυνητικού χώρου μεταξύ του εξωτερικού στρώματος της σκληράς μήνιγγας και του εσωτερικού του κρανίου⁴¹. Στο 83 – 95% των περιπτώσεων σχετίζονται με κατάγματα κρανίου, τραυματισμό των αγγείων και αποκόλληση της σκληράς μήνιγγας από το εσωτερικό του κρανίου. Εκτός από το τραύμα σχετίζεται ακόμα και με λοιμώξεις (όπως ιγμορίτιδα, ωτίτιδα) , αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες της σκληράς μήνιγγας, μεταστάσεις στα οστά του κρανίου και διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού⁴⁰. Αποτελεί το 2% των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων και έχει αυξημένη επίπτωση στους εφήβους και τους νέους. Τυπικά στο 14 – 21 % των ασθενών εμφανίζεται ως απώλεια συνείδησης μετά από τραυματισμό, ακολουθείται από μια παροδική περίοδο βελτίωσης της συνείδησης (“φωτεινό διάλειμμα”) και κορυφώνεται με ταχεία προοδευτικά επιδεινούμενο επίπεδο συνείδησης. Γενικά η εικόνα ποικίλλει από παροδική απώλεια συνείδησης μέχρι κώμα, αφού εξαρτάται από την ταχύτητα επέκτασης της αιμορραγίας. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου θα θέσει τη διάγνωση και ανάλογα με τη βλάβη η αντιμετώπιση μπορεί να είναι είτε συντηρητική είτε χειρουργική. Η ταχεία διάγνωση και η άμεση παρέμβαση συσχετίζονται με την καλύτερη έκβαση του ασθενούς, καθώς αν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα⁴¹.



Εικόνα 5: Επισκληρίδιο αιμάτωμα μετά από τραυματισμό, Πηγή:Khairat A, Waseem M. Epidural Hematoma. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls



Εικόνα 6: υποσκληρίδιο αιμάτωμα δεξιά (εικόνα εγκεφαλικού οιδήματος και παρεκτόπισης της μέσης γραμμής προς τα αριστερά), Πηγή:Scruton TJ. Updates on the diagnosis and management of subdural hematoma. JAAPA. 2024 Aug 1;37(8):9-15.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

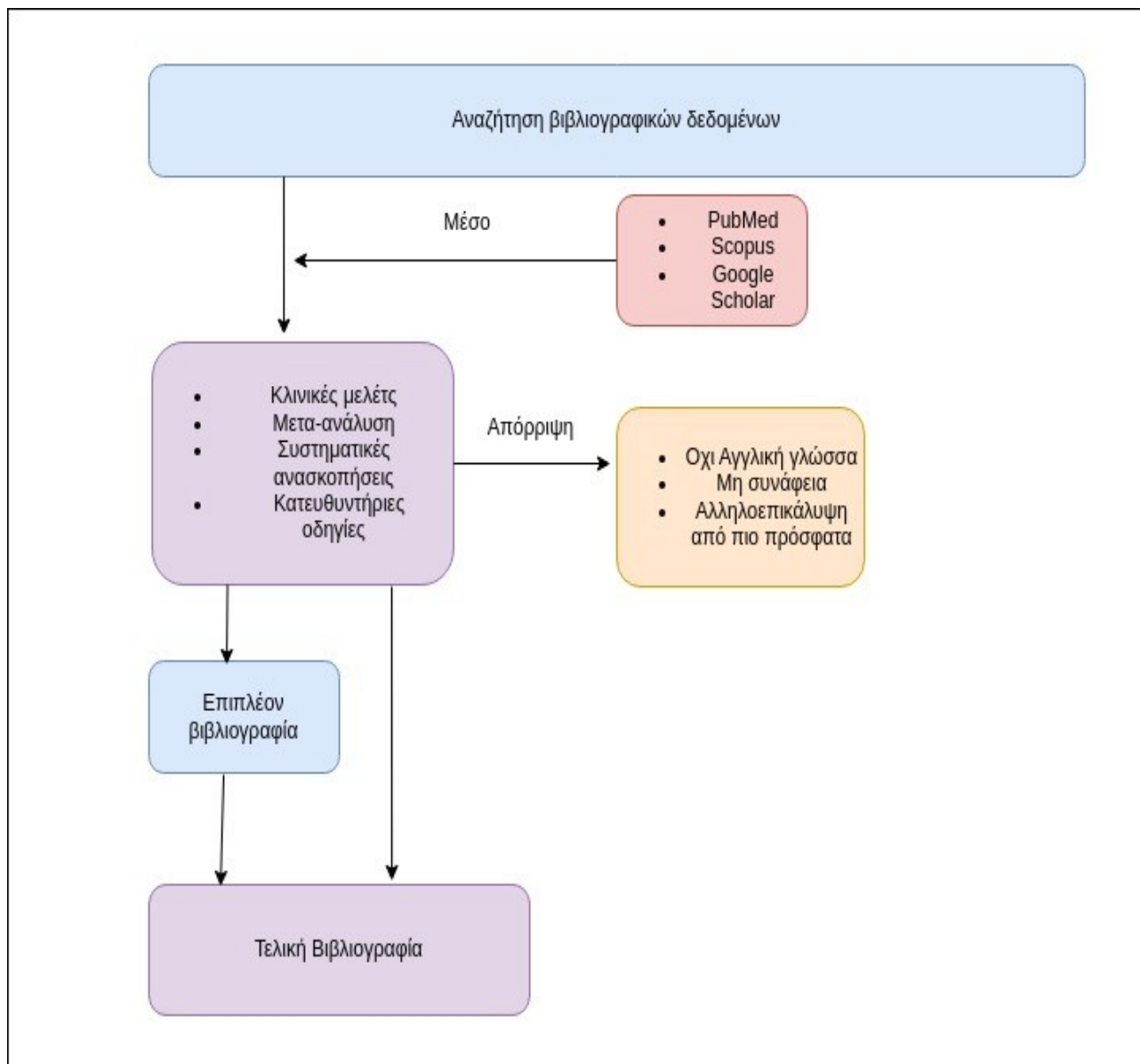
Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αποτελεί μία βιβλιογραφική ανασκόπηση, με σκοπό τη παρουσίαση δεδομένων από τη σύγχρονη βιβλιογραφία που αφορούν τη συχνότητα εμφάνισης, την πρόγνωση και τον τρόπο διαχείρισης της φαρμακευτικής αγωγής της ενδοκράνιας αιμορραγίας που σχετίζεται με αντιπηκτικά σε ασθενείς με κολπικά μαρμαρυγή.

Η συλλογή των δεδομένων έγινε μέσω αναζήτησης επιστημονικών άρθρων από το Pub Med, Scopus και Google Scholar.

Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι όροι “atrial fibrillation”, “intracranial hemorrhage”, “intracerebral hemorrhage”, “intracranial bleeding”, “intracerebral bleeding”, “Hematoma”, “intracranial hematoma”, “major bleeding”, “anticoagulation drugs”, “VKAs”, “warfarin”, “factor Xa inhibitors”, “direct thrombin inhibitors”, “anticoagulants”, “OAC”, “acenocoumarol”, “NOAC”, “DOAC”, “dabigatran”, “Rivaroxaban”, “Apixaban”, “endoxaban”, “risk factors”, “prevalence”, “incidence”, “prognosis”, “management”, “treatment”, “anticoagulation reversal”, “anticoagulation antidotes”, “anticoagulation resumption”, “AF management”, “left atrial appendage closure”, “guidelines”, “PREVAIL”, “PROTECT – AF”, “andexanet – a”, “PCCs”, “4fPCCs”, “3fPCCs”, “FFP”, “vitamin K”, “rFVIIa”, “Idarucizumab”, “ciraparantag” μόνοι και σε συνδυασμό μεταξύ τους.

Αφού εντοπίστηκαν και συλλέχθηκαν κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετά – αναλύσεις και κατευθυντήριες οδηγίες κρατικών και διεθνών επιστημονικών φορέων, έγινε διαχωρισμός και ανάλυσή τους με βάση την περίληψή τους. Αρχικά αποκλείστηκαν άρθρα που δεν ήταν γραμμένα στα αγγλικά και αυτά που είχαν μόνο περίληψη. Σε περίπτωση ίδιου περιεχομένου προτιμήθηκαν τα πιο πρόσφατα. Από τη βιβλιογραφία των συγκεκριμένων άρθρων έγινε επιπλέον αναζήτηση για τον εντοπισμό περισσότερων δεδομένων.

Διάγραμμα ροής διαδικασίας επιλογής βιβλιογραφίας της εργασίας



Εικόνα 7: Διάγραμμα ροής διαδικασίας επιλογής βιβλιογραφίας της εργασίας

Γ. ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

1. Συχνότητα Εμφάνισης

Η πιο συχνή ένδειξη μακροχρόνιας λήψης από του στόματος αντιπηκτικά είναι η πρόληψη του ΙΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ, μία πάθηση συχνή στους ηλικιωμένους. Δυστυχώς τα αντιπηκτικά αυξάνουν τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας, χειροτερεύουν την σοβαρότητα της αιμορραγίας και αυξάνουν σημαντικά το ενδεχόμενο θανάτου όταν συμβεί. Όσο ο πληθυσμός γερνάει, τόσο θα αυξάνονται οι ασθενείς με ΚΜ και οι επιπτώσεις της ενδοκράνιας αιμορραγίας⁴².

1.1 Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή την ACTIVE W έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη απέναντι στη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ΚΜ και παράγοντες κινδύνου για ΙΑΕΕ. Από τους 6706 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη τυχαία επιλέχθηκαν 3371 οι οποίοι θα ελάμβαναν βαρφαρίνη (με στόχο INR 2 – 3) και 3335 στους οποίους χορηγήθηκε κλοπιδογρέλη 75mg και ασπιρίνη 75 – 100mg ημερησίως. Οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή παρουσίασαν μείωση των αγγειακών συμβάντων (RR 1,5, 95 CI 1,19 – 1,89) και σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών. Όμως η μελέτη σταμάτησε γρήγορα λόγω της ξεκάθαρης ανωτερότητας της αντιπηκτικής αγωγής έναντι της διπλής αντιαιμοπεταλιακής⁴³. Στη μελέτη SPAF III δοκιμάστηκε η χορήγηση πλήρους δόσης βαρφαρίνης έναντι της μειωμένης δόσης μαζί με ασπιρίνη, ως εναλλακτική σε ασθενείς με ΚΜ και υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου. Οι 1044 ασθενείς που επιλέχθηκαν (ΚΜ συν ένας τουλάχιστον παράγοντας κινδύνου για θρομβοεμβολή) τυποποιήθηκαν ανοιχτά (open – label) στην ομάδα (n=521) μειωμένης και σταθερής δόσης βαρφαρίνης (επιθυμητό INR 1,2 – 1,5) μαζί με ασπιρίνη 325mg ημερησίως και στην ομάδα (n=524) της προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης με επιθυμητό INR 2 – 3. Και αυτή η μελέτη σταμάτησε έπειτα από 1,1 έτος παρακολούθησης αφού η υπεροχή της προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης στην πρόληψη των ΙΑΕΕ αποδείχθηκε σημαντική έναντι του συνδυασμού βαρφαρίνης και ασπιρίνης. Και στις δύο ομάδες πάντως η συχνότητα των μείζονων αιμορραγιών δεν διέφερε (2,4% ετησίως, 95% CI 1,4, 4,1 με το συνδυασμό vs 2,1% ετησίως, 95% CI 1,2, 3,7 με την προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης). Στην ομάδα βαρφαρίνης συν ασπιρίνη σημειώθηκαν 13 μείζονες αιμορραγίες από τις οποίες οι πέντε ήταν ενδοκράνιες (και 3 απ' αυτές θανατηφόρες) και στην ομάδα της βαρφαρίνης 12 μείζονες αιμορραγίες – 3 ενδοκράνιες (2 θανατηφόρες)⁴⁴. Το 2011 δημοσιεύτηκε η μελέτη

AMADEUS με σκοπό να μελετήσει τα αποτελέσματα της λήψης συνδυασμού αντιθρομβωτικής αγωγής σε σχέση με τη μονοθεραπεία με αντιπηκτικά. Συμπεριέλαβε λοιπόν 4576 ασθενείς (ηλικία $70,1 \pm 9,1$ ετών , άνδρες 66.5%) με ΚΜ ώστε να συγκρίνει τη χρήση του Idraparinux σε δόση 2,5mg υποδορίως/εβδομάδα ($n=2.283$) με τη λήψη VKAs (στόχος INR 2-3) ($n=2.293$). Από αυτούς τους ασθενείς οι 848 λάμβαναν και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (συνδυασμός αντιθρομβωτικής αγωγής). Συνολικά σημειώθηκαν 572 (15,3% ετησίως) αιμορραγίες και 103 (2,6% ετησίως) μείζονες αιμορραγίες. Οι ασθενείς που λάμβαναν διπλή αντιθρομβωτική αγωγή 2,3 – 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν αιμορραγία σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν αντιπηκτική θεραπεία μόνο. Όσο αναφορά μάλιστα τη μείωση κινδύνου για ΙΑΕΕ η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή δεν φάνηκε να υπερείχε σε σχέση με τη μονή αντιπηκτική αγωγή (11 (1,4% ετησίως) vs 22 (0,7% ετησίως); adjusted HR 2,01%; 95% CI, 0,94-4,3; $P=0,07$)⁴⁵ Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 51 μεγάλες μελέτες με αριθμό συμμετεχόντων πάνω από 342,699 ώστε να διευκρινιστούν τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών σε ασθενείς με ΚΜ. Η συνολική εκτίμηση για τις μείζονες αιμορραγίες η αναλογία ήταν 2,51 (99% CI:2,03-3,11)/100 ανθρωπόετη, ενώ συγκεκριμένα για τις ενδοκράνιες αιμορραγίες ήταν 0,58 (99%CI, 0,48-0,71)⁴⁶. Το 2016 στο περιοδικό JAMA Cardiology δημοσιεύτηκε μια αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, κυρίως με δεδομένα από κέντρα της Σουηδίας, με σκοπό να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας με βαρφαρίνη σε ασθενείς με NVAf, τον κίνδυνο επιπλοκών, ειδικότερα ενδοκράνιας αιμορραγίας, σε αυτούς με ταυτόχρονη λήψη ασπιρίνης, και τη σημασία της καλής ρύθμισης του INR. Σαν δείκτες αυτής χρησιμοποιήθηκαν το TTR – Time in Therapeutic Range (αξιολογεί την ένταση της θεραπείας με βαρφαρίνη , υψηλές τιμές σχετίζονται με χαμηλό κίνδυνο ΙΑΕΕ ή αιμορραγίας) και η μεταβλητότητα του INR (μέτρο της σταθερότητας της θεραπείας με βαρφαρίνη, χαμηλή μεταβλητότητα σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών). Για το λόγο αυτό επιλέχθηκαν και κέντρα από τη Σουηδία καθώς εκεί σημειώνεται υψηλό TTR (>75%) που σχετίζεται με τα κέντρα , αλλά και οι ασθενείς ατομικά πετυχαίνουν υψηλά ατομικά TTR (iTTR). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 40.449 ασθενείς με ΚΜ με μέση ηλικία τα 72,5 έτη και ποσοστό 40% γυναικών, από τους οποίους οι 5075 λάμβαναν συγχρόνως και ασπιρίνη (λόγω πρόσφατης επέμβασης στεφανιαίων αγγείων). Φάνηκε λοιπόν ότι οι ασθενείς με iTTR >70% είχαν σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση παρενεργειών από τη θεραπεία σε σχέση με αυτούς με iTTR<70% και παρόμοιες τιμές CHA2DS2-VASc. Η προσθήκη ασπιρίνης αύξησε τα ποσοστά των αιμορραγιών συνολικά, ενώ το ποσοστό των ενδοκράνιων αιμορραγιών δεν άλλαξε πολύ. Γενικά η βαρφαρίνη φάνηκε να είναι ασφαλής με μέση ετήσια επίπτωση 2,19% συνολικής θνησιμότητας και 0,44% για ενδοκράνιες αιμορραγίες, ενώ για τους ασθενείς με iTTR>70% ο ετήσιος κίνδυνος ήταν πιο χαμηλός 0,34%, ποσοστά που είναι χαμηλότερα από τα συγκρίσιμα αποτελέσματα των κυρίαρχων

μελετών για τα DOAC⁴⁷. Στην κλινική πράξη όμως και με δεδομένα που έχουμε από άλλες χώρες φαίνεται πως αυτό δεν είναι τόσο εφικτό, αφού μάλιστα όπως φαίνεται από τις μεγάλες βάσεις δεδομένων της Ευρώπης και του Καναδά το 30 – 60% των ασθενών με ΚΜ που έχουν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή δεν τους έχει συνταγογραφηθεί^{17,48}. Συγκεκριμένα στο Μητρώο του Canadian Stroke Network μόνο το 10% των ασθενών με ΙΑΕΕ και ΚΜ λάμβαναν τη σωστή αντιπηκτική αγωγή κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, με αποτέλεσμα 80% αυτών των ΑΕΕ να ήταν θανατηφόρα ή να άφηναν κάποια αναπηρία⁴⁸. Στις μισές των περιπτώσεων αυτών η απόφαση της μη λήψης αντιπηκτικής αγωγής ήταν του θεράποντα ιατρού και δεν βασιζόταν σε αντενδείξεις ή κατευθυντήριες οδηγίες, αλλά σε αμφιβολίες – ανησυχίες σχετικά με τον αιμορραγικό κίνδυνο, τον κίνδυνο πτώσης, τη συμμόρφωση του ασθενούς ή λανθασμένη εκτίμηση θρομβωτικού κινδύνου, που ούτε αυτές όμως στηρίζονται από πραγματικά δεδομένα⁴⁹. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τη φτωχή συμμόρφωση των ασθενών ή τη διακοπή της βαρφαρίνης έχουν σαν αποτέλεσμα τις χαμηλές τιμές TTR στην κλινική πράξη δημιουργώντας έτσι την ανάγκη για εναλλακτικές από του στόματος αντιπηκτικές θεραπείες, πιο εύκολες στη διαχείριση και πιο βολικές στη λήψη, δηλαδή τα DOAC¹⁷.

1.2 Δαβιγατράνη

Η έγκριση της χρήσης και η περίληψη της δαβιγατράνης ήρθε με τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης RE – LY, μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής μη κατωτερότητας της δαβιγατράνης έναντι της βαρφαρίνης. Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη συμμετείχαν 18.113 ασθενείς με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας (μέση ηλικία 71 έτη και 63,6% άνδρες) και CHADS2 >2 τους οποίους χώρισε τυχαία σε τρεις ομάδες και τους παρακολούθησε για 2 χρόνια περίπου. Στις δύο ομάδες χορηγήθηκε τυφλά δαβιγατράνη σε δόση 150 και 110mg και στην τρίτη ομάδα χορηγήθηκε ανοιχτά βαρφαρίνη (INR 2 – 3 μετρημένο τουλάχιστον μια φορά το μήνα). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν το ΑΕΕ και η συστηματική εμβολή και το πρωτογενές σημείο ασφάλειας η μείζονα αιμορραγία. Έτσι ΑΕΕ και συστηματική εμβολή καταγράφηκαν σε 182 (1,53% ετησίως), 134 (1,11% ετησίως) και 199 (1,69% ετησίως) ασθενείς που λάμβαναν δαβιγατράνη 110mg , 150mg και βαρφαρίνη αντίστοιχα, αποδεικνύοντας τη μη κατωτερότητα της δαβιγατράνης σε σχέση με τη βαρφαρίνη ($P<0,001$). Η δόση μάλιστα των 150mg ήταν καλύτερη της βαρφαρίνης (RR 0,66; 95% CI ,0,53 – 0,82; $P<0,001$), αλλά όχι η δόση των 110 mg. Σε σχέση με τα ποσοστά του αιμορραγικού ΑΕΕ ήταν 0,38%/χρόνο για τη βαρφαρίνη, 0,12%/ χρόνο για τα 110mg δαβιγατράνης (RR 0,31; 95% CI, 0,17 – 0,56; $P<0,001$) και 0,10 %/ χρόνο για τα 150 mg

δαβιγατράνης (RR 0,26; 95% CI, 0,14 – 0,49; P<0,001). Αναφορικά γενικά με το ποσοστό θανάτων ήταν ίδιο και στις τρεις ομάδες και όλων των αιμορραγιών ήταν υψηλότερο με τη βαρφαρίνη.

Σημαντικά περισσότερες όμως ήταν οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό στην ομάδα της δαβιγατράνης με τα 150mg. Όσο αναφορά το καθαρό κλινικό όφελος (μείζονα αγγειακά συμβάντα, μείζονες αιμορραγίες και θάνατος) τα ποσοστά ήταν 7,64%/ χρόνο για τη βαρφαρίνη και 7,09% / χρόνο για τη δόση των 110mg δαβιγατράνης (RR 0,92; 95%CI, 0,84 – 1,02; P=0,1) και 6,91%/χρόνο για τη δαβιγατράνη 150mg (RR 0,91; 95% CI, 0,82 – 1; P=0,04). Συγκριτικά οι δύο δόσεις δαβιγατράνης μεταξύ τους δεν παρουσίασαν διαφορά σε σχέση με το αιμορραγικό ΑΕΕ, η δόση όμως των 110mg είχε μικρότερα ποσοστά αιμορραγιών σε σχέση με τη δόση των 150 mg , η οποία όμως υπερείχε των 110mg στη μείωση θρομβωτικού κινδύνου. Συμπερασματικά η μελέτη κατέληξε στην μη κατωτερότητα και των δύο δόσεων δαβιγατράνης έναντι της βαρφαρίνης ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, με τη δαβιγατράνη στα 150mg μάλιστα να είναι ανώτερη της βαρφαρίνης και επιπρόσθετα την υπεροχή της δαβιγατράνης 110mg έναντι της βαρφαρίνης όσο αναφορά τον κίνδυνο αιμορραγίας⁵⁰. Το 2016 δημοσιεύτηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση με δημοσιεύσεις και αποτελέσματα από την κλινική πράξη που συνέκριναν τη βαρφαρίνη και τη δαβιγατράνη. Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης έδειξαν ότι όσο αναφορά την πρόληψη ΙΑΕΕ η δαβιγατράνη και η βαρφαρίνη είναι το ίδιο αποτελεσματικές, με τη δαβιγατράνη στα 150mg και στα 110mg να παρουσιάζει 56% και 51% αντίστοιχα χαμηλότερο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη⁵¹.

1.3 Απιξαμπάνη

Αντίστοιχα με τη RE-LY για την απιξαμπάνη υπάρχει η μελέτη ARISTOTLE η οποία δημοσιεύτηκε το 2011 και συγκρίνει και αυτή την απιξαμπάνη με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας. Πιο αναλυτικά σ' αυτή τη διπλά τυφλή μελέτη συμμετείχαν 18.201 ασθενείς (μέση ηλικία 70 έτη, γυναίκες σε ποσοστό 35,3% και το μέσο σκορ στο CHADS2 = 2,1) και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, αυτή της απιξαμπάνης (σε δόση 5mg δις ημερησίως και 2,5mg 2 φορές την ημέρα – εάν ισχύουν 2 από τα 3: ηλικία>80, βάρος <60kg ή κρεατινίνη >1,5 mg/dl) και αυτή της βαρφαρίνης (INR 2-3). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ΑΕΕ ή η συστηματική εμβολή, ενώ το πρωτογενές σημείο ασφάλειας ήταν η αιμορραγία. ΑΕΕ ή συστηματική εμβολή σημειώθηκαν σε 212 ασθενείς που λάμβαναν απιξαμπάνη (1,27% ετησίως) έναντι 265 ασθενείς από την ομάδα της βαρφαρίνης (1,6% ετησίως), στατιστικά σημαντική μη κατωτερότητα (P<0,001) της απιξαμπάνης απέναντι στη βαρφαρίνη. Η αναλογία των

αιμορραγικών ΑΕΕ ήταν 49% μικρότερη και των ΙΑΕΕ 8% μικρότερη για την απιξαμπάνη. Πιο αναλυτικά μείζονες αιμορραγίες συνέβησαν σε 327 ασθενείς από την ομάδα της απιξαμπάνης (2,13% ετησίως) και σε 462 από την ομάδα της βαρφαρίνης (3,09% ετησίως) (HR 0,69; 95% CI, 0,6 – 0,8; P<0,001) , ενδοκράνιες αιμορραγίες σημειώθηκαν 0,33%/χρόνο για την απιξαμπάνη και 0,8%/χρόνο για τη βαρφαρίνη (HR 0,42; 95% CI, 0,3 – 0,58; P<0,001). Συμπερασματικά η απιξαμπάνη συγκρινόμενη με την βαρφαρίνη μείωσε των κίνδυνο ΑΕΕ ή εμβολής κατά 21%, μείζονος αιμορραγίας κατά 31% και θανάτου κατά 11%. Η μείωση των ΑΕΕ αποδόθηκε κυρίως στην πρόληψη των αιμορραγικών ΑΕΕ σε 4/ 1000 ασθενείς⁵². Λίγο πριν την ARISTOTLE είχε δημοσιευτεί η AVERROES μια μελέτη που συνέκρινε την απιξαμπάνη 5mg δις ημερησίως με την ασπιρίνη στους ασθενείς με ΚΜ που δεν μπορούσαν να λάβουν VKA. Και εδώ η απιξαμπάνη φάνηκε να μειώνει τον θρομβωτικό κίνδυνο πάνω από 50% χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με την ασπιρίνη. Τερματίστηκε όμως πρόωρα λόγω του ξεκάθαρα οφέλους στην ομάδα ασθενών της απιξαμπάνης⁵³. Από τα δεδομένα μιας συστηματικής ανασκόπησης και μετά - ανάλυσης που συνέκρινε την απιξαμπάνη με τη βαρφαρίνη αλλά και τα υπόλοιπα DOAC φάνηκε ότι όσο αφορά τη μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου η απιξαμπάνη υπερέχει της βαρφαρίνης και είναι το ίδιο με τη δαβιγατράνη και την ριβαροξαμπάνη. Όσο για τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με τη βαρφαρίνη και τη ριβαροξαμπάνη (46% και 54% αντίστοιχα) αλλά όχι από τη δαβιγατράνη⁵⁴.

1.4 Ριβαροξαμπάνη

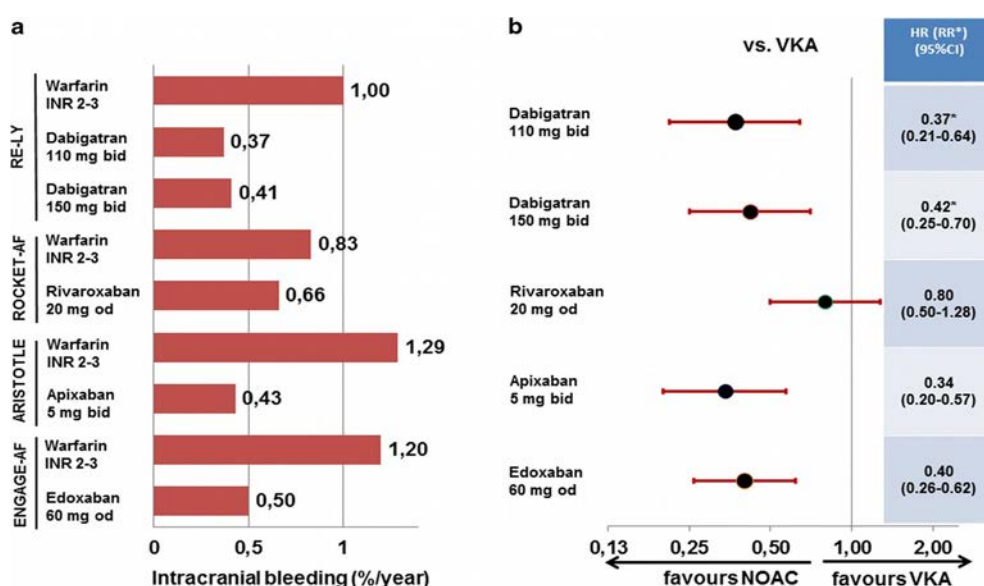
Η ριβαροξαμπάνη με τη σειρά της συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη στη μελέτη ROCKET AF ως προς την αποτελεσματικότητα της στο θρομβωτικό κίνδυνο σε ασθενείς με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας και υψηλού θρομβωτικού κινδύνου. Πρόκειται για μια διπλά τυφλή μελέτη όπου τυχαιοποίησε 14.264 ασθενείς (μέση ηλικία 73 έτη, 39,7% γυναίκες, μέσο CHADS2 score=3,5) σε δύο ομάδες, την ομάδα της βαρφαρίνης (INR 2-3) και την ομάδα της ριβαροξαμπάνης (σε δόση 20mg ημερησίως ή 15mg σε ασθενείς με CrCl=30 - 49). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και εδώ αφορούσε τα ΑΕΕ και τη συστηματική εμβολή και το πρωτογενές σημείο ασφάλειας τις αιμορραγίες. Από τα δεδομένα λοιπόν που συλλέχθηκαν καταγράφηκαν 188 περιπτώσεις με ΑΕΕ ή εμβολή στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,7% ετησίως) και 241 περιπτώσεις ασθενών στην ομάδα της βαρφαρίνης (2,2% ετησίως) (HR για τη ριβαροξαμπάνη 0,79; 95% CI, 0,66-0,96; P< 0,001 για τη μη κατωτερότητα). Οι ασθενείς με αιμορραγίες ήταν 1475 για τη ριβαροξαμπάνη και 1449 για τη βαρφαρίνη (14,9% και 14,5% ετησίως αντίστοιχα). Συγκεκριμένα όμως για τις ενδοκράνιες αιμορραγίες τα ποσοστά ήταν χαμηλότερα προς όφελος της

ριβαροξαμπάνης (0,5% έναντι 0,7% ετησίως), γαστρεντερικές αιμορραγίες φάνηκε να συμβαίνουν πιο συχνά με τη ριβαροξαμπάνη αλλά γενικά οι θανατηφόρες αιμορραγίες ήταν λιγότερες με τη ριβαροξαμπάνη⁵⁵. Από μία μετά – ανάλυση με σκοπό να εκτιμήσει καλύτερα τον κίνδυνο γαστρεντερικής και ενδοκράνιας αιμορραγίας με τη χρήση ριβαροξαμπάνης ή βαρφαρίνης σε ασθενείς με ΚΜ, φάνηκε ότι η ριβαροξαμπάνη υπερέχει της βαρφαρίνης στη μείωση του κινδύνου ενδοκράνιας αιμορραγίας (0,55% έναντι 0,91%, OR 0,59; 95%CI 0,53 – 0,66; P<0,0001). Αντίθετα οι γαστρεντερικές αιμορραγίες συμβαίνουν συχνότερα με τη ριβαροξαμπάνη, αν και αξίζει να σημειωθεί ότι μια υποομάδα ασθενών με ΧΝΝ τελικού και προ τελικού σταδίου φάνηκε να διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη⁵⁶.

1.5 Ενδοξαμπάνη

Σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ενδοξαμπάνης αντλούμε δεδομένα από τη μελέτη ENGAGE AF – TIMI 48. Πρόκειται για μια διπλά τυφλή μελέτη που συγκρίνει δυο δοσολογικά σχήματα της ενδοξαμπάνης (30 και 60 mg) με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς μετρίου και υψηλού θρομβωτικού κινδύνου και ΚΜ. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο και εδώ είχαμε το ΑΕΕ ή την συστηματική εμβολή και ως πρωτεύων σημείο ασφάλειας τη μείζονα αιμορραγία. Οι 21.105 ασθενείς της μελέτης με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας (ηλικία >21 έτη και CHADS2 >2) τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες και τους δόθηκε ενδοξαμπάνη 30mg, είτε ενδοξαμπάνη 60mg είτε βαρφαρίνη (INR 2-3) (Μισή δόση εάν CrCl: 30-50ml/min, βάρος <60kg ή ταυτόχρονη αγωγή με βεραπαμίλη ή κινιδίνη). Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε πως το ετήσιο ποσοστό που αφορούσε το πρωτογενές σημείο αποτελεσματικότητας ήταν 1,50% για τη βαρφαρίνη (μέσο TTR 68%), σε σύγκριση με την ενδοξαμπάνη 60mg που ήταν 1,18% (HR 0,79; 95% CI, 0,63 – 0,99; P<0,001 για τη μη κατωτερότητα) και 1,61 για την ενδοξαμπάνη 30mg (HR 1,07; 95%CI 0,87 – 1,31; P= 0,005 για τη μη κατωτερότητα). Ο ετήσιος κίνδυνος για αιμορραγικό ΑΕΕ ήταν 0,47% για τη βαρφαρίνη έναντι 0,26% για ενδοξαμπάνη 60mg (HR 0,54; 95% CI, 0,38 – 0,77; P<0,001) και 0,16% για ενδοξαμπάνη 30mg (HR 0,33; 95% CI, 0,22 – 0,5; P<0,001) και για τις ενδοκράνιες αιμορραγίες 0,85%, 0,39% και 0,26% για τη βαρφαρίνη, ενδοξαμπάνη 60mg και ενδοξαμπάνη 30mg αντίστοιχα. Συμπεραίνουμε λοιπόν πως και οι δύο δόσεις της ενδοξαμπάνης είναι μη κατώτερες από τη βαρφαρίνη ως προς την πρόληψη ΑΕΕ ή εμβολής, με την υψηλή δόση ενδοξαμπάνης να είναι λίγο καλύτερη από τη βαρφαρίνη, αλλά και όσο αναφορά την ασφάλεια η ενδοξαμπάνη φάνηκε να μειώνει τα ποσοστά αιμορραγίας και ενδοκράνιας αιμορραγίας πιο ειδικά⁵⁷. Για την ομάδα των ηλικιωμένων (≥ 75 ετών) στους οποίους και ο θρομβωτικός αλλά και ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αυξημένοι, φάνηκε πως η ενδοξαμπάνη είναι το ίδιο αποτελεσματική

με τη βαρφαρίνη στη μείωση των ΑΕΕ/εμβολών και μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών. Η διαφορά του απόλυτου κινδύνου για τις μείζονες αιμορραγίες (-82/ 10.000 ανθρωποέτη) και για την ενδοκράνια αιμορραγία (-73/ 10.000 ανθρωποέτη) προς όφελος της ενδοξαμπάνης⁵⁸. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια διεθνής, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης που είχε ως σκοπό να εκτιμήσει την μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ενδοξαμπάνης (ETNA – AF Europe). Μετά από 4 χρόνια παρακολούθησης 13.164 ασθενών (μέση ηλικία 75 έτη, μέσο CHA₂DS₂ – VASc 3 και HAS – BLED 2) τα αποτελέσματα που ανακοινώθηκαν έδειξαν μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και του κινδύνου αιμορραγιών , με τις ενδοκράνιες αιμορραγίες να είναι ασυνήθιστες (0,2%) και έρχονταν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα από την ENGAGE – AF⁵⁹.



Εικόνα 8: Συχνότητα (α) και δείκτες κινδύνου (β) (για τη δαβιγατράνη ο σχετικός κίνδυνος) για ενδοκράνια αιμορραγία σε ασθενείς >75 ετών στις 4 μελέτες που συγκρίνουν τα DOAC με βαρφαρίνη για την πρόληψη ΑΕΕ στη μη βαλβιδική ΚΜ. Πηγή: Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020 Aug;34:555-568.doi:10.1007/s10557-020-06981-3. PMID: 32350792; PMCID: PMC7334273.

Και στις τέσσερις μεγάλες μελέτες των DOAC σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε ορισμένους ασθενείς δόθηκε μειωμένη δόση του μελετούμενου φαρμάκου, βάση κάποιων κριτηρίων (για τη δαβιγατράνη δεν είναι γνωστά αυτά τα κριτήρια), κυρίως ηλικίας και νεφρικής λειτουργίας, καθώς θεωρήθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας. Και οι ασθενείς όμως ηλικίας >75, οι οποίοι αποτελούσαν το 30-44% του πληθυσμού των μελετών αυτών, φάνηκε να ευνοούνται από τη χορήγηση NOAC καθώς έχουν μικρότερο θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο από το να ελάμβαναν βαρφαρίνη, και με την ενδοξαμπάνη και την απιξαμπάνη να παρουσιάζουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα^{19,61,62}. Σύμφωνα με μια έρευνα ασθενείς με NVAF υψηλού ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου (ηλικία

>80 ετών, CHADS2 >2 και παρουσία >1 παράγοντα αιμορραγίας: CrCl : 15-30 mL/min, προηγούμενη αιμορραγία σε ζωτικά όργανα, βάρος σώματος <45 kg ή συνεχή χρήση αντιαμοπεταλιακών), η χορήγηση των DOAC μείωσε τα περιστατικά των ΑΕΕ/εμβολών και των θανάτων, αλλά όχι και των αιμορραγιών σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή και ήταν καλύτερα από τη βαρφαρίνη ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, μειώνοντας τα ΑΕΕ/εμβολές, μείζονες και ενδοκράνιες αιμορραγίες⁶⁰.

Το όφελος λοιπόν των DOAC έναντι της βαρφαρίνης στη μείωση των ΑΕΕ / συστηματικών εμβολών σε ασθενείς με NVAf αλλά και στη μείωση των αιμορραγιών γενικά , αλλά και της ενδοκράνιας αιμορραγίας συγκεκριμένα αποτυπώνεται στα αποτελέσματα πλήθους μελετών, ανασκοπήσεων και μετά - αναλύσεων⁶³. Σε μια προσπάθεια να τα δούμε συγκριτικά μεταξύ τους (από δεδομένα μετά - αναλύσεων, καθώς δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες δοκιμές που να τα συγκρίνουν απ' ευθείας) σύμφωνα με Wu T. et al. φαίνεται ότι σε σχέση με τη βαρφαρίνη η δαβιγατράνη μειώνει τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας κατά 60%, η απιξαμπάνη κατά 57%, η ενδοξαμπάνη κατά 56% και η ριβαροξαμπάνη κατά 41%⁶⁴. Το αποτέλεσμα αυτό φαίνεται να συμφωνεί και με μια προγενέστερη της μετά - ανάλυση που στον έλεγχο κόστους αποτελεσματικότητας φάνηκε να υπερέχει η απιξαμπάνη των υπολοίπων NOAC⁶⁵.

	Δαβιγατράνη	Ριβαροξαμπάνη	Απιξαμπάνη
Δοσολογία	150mg ή 110mg 2 φορές την ημέρα	20mg μια φορά την ημέρα	5mg 2 φορές την ημέρα
Μελέτη (Σύγκριση με βαρφαρίνη)	RE-LY ⁴⁹	ROCKET-AF50	ARISTOTLE52
Μείωση δόσης - Κριτήρια	NA	15mg μια φορά την ημέρα - CrCl: 30-49ml/min	2,5mg 2 φορές την ημέρα – εάν ισχύουν 2 από τα 3: ηλικία>80, βάρος <60kg ή κρεατινίνη >1,5 mg/dl
CHADS₂ score	2,1	3,5	2,1
ΑΕΕ ή συστημακή εμβολή (% ανά έτος)	Βαρφαρίνη: 1,69, Δαβιγατράνη 150mg: 1,11 (P<0,001 για ανωτερότητα), Δαβιγατράνη 110mg: 1,53 (P<0,001 για μη κατωτερότητα)	Βαρφαρίνη: 2,20, Ριβαροξαμπάνη: 1,70 (P<0,001 για μη κατωτερότητα)	Βαρφαρίνη: 1,60, Απιξαμπάνη: 1,27 (P<0,001 για μη κατωτερότητα, P=0,01 για ανωτερότητα)
Μείζων αιμορραγία (% ανά έτος)	Βαρφαρίνη: 3,36, Δαβιγατράνη 150mg: 3,11 (P=0,32), Δαβιγατράνη 110mg: 2,71 (P=0,003)	Βαρφαρίνη: 3,40, Ριβαροξαμπάνη: 3,60 (P=0,58)	Βαρφαρίνη: 3,09, Απιξαμπάνη: 2,13 (P<0,001)
Ενδοκράνια αιμορραγία (% ανά έτος)	Βαρφαρίνη: 0,74, Δαβιγατράνη 150 mg: 0,30 (P<0.001), Δαβιγατράνη 110 mg: 0,23(P<0.001)	Βαρφαρίνη: 0,70, Ριβαροξαμπάνη: 0,50 (P = 0,02)	Βαρφαρίνη: 0,80, Απιξαμπάνη: 0,33 (P<0.001)

Πίνακας 4: Σύνοψη Μελετών για τα NOAC

2. Πρόγνωση

Η ενδοκράνια αιμορραγία αποτελεί το 6,5 – 16,9% όλων των ΑΕΕ και χαρακτηρίζεται από αυξημένη θνητότητα. Σε μια μελέτη παρατήρησης 549 ασθενών με ICH για 10 έτη το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 34,6% στις 7 μέρες, 50,3% στις 30 μέρες και 59% στον 1 χρόνο. Παράγοντες κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα ήταν ο ΣΔ και η αιμορραγία των οπίσθιων τμημάτων του εγκεφάλου (αυξημένη θνησιμότητα στις 7 και 30 μέρες) και η μεγάλη ηλικία (αυξημένη θνησιμότητα στις 30 μέρες). Το ποσοστό της 10ετούς επιβίωσης ήταν 24,1%⁶⁷. Εκτός από το θάνατο οι ασθενείς με ICH εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο είτε επανεμφάνισης της αιμορραγίας είτε κάποιου θρομβωτικού επεισοδίου με την ίδια συχνότητα (ετήσιος κίνδυνος 2-2,4% τον πρώτο χρόνο). Όσο αναφορά την δυνατότητα αυτοεξυπηρέτησης των ασθενών μετά από ICH επιτυγχάνεται σε ποσοστό 16,7 – 24,6% στο ένα έτος. Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες για την επιβίωση των ασθενών είναι η μεγάλη ηλικία, το χαμηλό σκορ στη κλίμακα Γλασκόβης, το αυξανόμενο μέγεθος της αιμορραγίας, η παρουσία ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και η εν τω βάθει εντόπιση της αιμορραγίας, ενώ για την επανεμφάνιση της ICH είναι η εντόπιση στους λοβούς και το ιστορικό προηγούμενης ICH. Η εντόπιση της αιμορραγίας φαίνεται να είναι σημαντική καθώς επηρεάζει και την επιβίωση και τις υποτροπές⁶⁸, όπως επίσης και η επέκταση του αιματώματος⁷⁰. Η συχνότητα της λοβώδους ICH είναι σχεδόν ίδια με αυτή της εν τω βάθει ICH (9,8% έναντι 8,6% ανά 100.000 ασθενών/έτος). Η λοβώδης αιμορραγία φαίνεται επίσης να συσχετίζεται με προϋπάρχουσα άνοια, χαμηλότερο GCS σκορ και μεγαλύτερες σε μέγεθος αιμορραγίες με υπαραχνοειδή και υποσκληρίδια επέκταση, σε σχέση με τις αιμορραγίες των εν τω βάθει δομών του εγκεφάλου καθώς και αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης ICH. Παρουσίαζαν όμως καλύτερα ποσοστά επιβίωσης στον πρώτο χρόνο⁶⁹.

Οι ασθενείς συγκεκριμένα που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή εμφανίζουν ICH σε ποσοστό 0,3 – 0,6% ετησίως για αυτούς που λαμβάνουν VKAs και 0,1 – 0,2% για αυτούς που λαμβάνουν DOAC (μείωση κινδύνου 50%). Από αυτές το 46 – 86% είναι ενδοεγκεφαλικές, 13 – 45% υποσκληρίδιες και 1 – 8% υπαραχνοειδείς. Τα ποσοστά θνησιμότητας για τις 30 μέρες είναι 40% και για 90 μέρες 65%, με την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία να έχει τη χειρότερη πρόγνωση⁷⁰. Επίσης στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ο μέσος όγκος της αιμορραγίας κατά τη διάγνωση είναι μεγαλύτερος και εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση για επέκταση (που ορίζεται ως >33% αύξησης του όγκου του αιματώματος) σε σχέση με τις αυτόματες αιμορραγίες. Αυτές οι παράμετροι έχουν σαν αποτέλεσμα την μεγαλύτερη θνησιμότητα των με τα αντιπηκτικά σχετιζόμενων αιμορραγιών σε σύγκριση με τις αυτόματες αιμορραγίες (62% έναντι 17% αντίστοιχα, $P>0,001$)⁷¹. Η επέκταση του αιματώματος στο 30 – 40% των ασθενών που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά συμβαίνει τις 3 - 6 πρώτες ώρες, ενώ στους ασθενείς με VKAs επέκταση συμβαίνει στο 36 – 54% και σε πιο καθυστερημένη φάση από την έναρξη των συμπτωμάτων⁷⁰, στο

28% μέσα στις πρώτες 24 ώρες με τον ακριβή αιτιολογικό μηχανισμό να μην είναι γνωστός⁷². Η βαρφαρίνη όχι μόνο λοιπόν αυξάνει τον κίνδυνο ICH, αλλά σχεδόν διπλασιάζει και τη θνησιμότητά της. Οι Flibotte J.J. et al. θέλησαν σε μια μελέτη τους να διερευνήσουν αν υπάρχει αιτία για την αυξημένη θνητότητα της ICH από βαρφαρίνη, κατέληξαν στο ότι η βαρφαρίνη δεν σχετίζεται με την αύξηση του όγκου αιματώματος από την αρχή των συμπτωμάτων αλλά με την αύξηση της επέκτασης του αιματώματος κατά την νοσηλεία, γεγονός που μπορεί να εξηγεί εν μέρει την αυξημένη θνητότητα της ICH που σχετίζεται με τη βαρφαρίνη⁷³. Μια άλλη μελέτη υποδεικνύει ότι το αυξημένο αρχικό μέγεθος της αιμορραγίας (περίπου 25 mL παραπάνω από τους ασθενείς χωρίς αντιπηκτικά) παρατηρήθηκε όταν οι τιμές του INR >3 και σχετίστηκε με χειρότερη έκβαση. Ακόμα και αν το INR των ασθενών ήταν 2,1 – 3 παρέμενε ο αυξημένος κίνδυνος για θάνατο, ακόμα και αν δεν είχαν μεγάλα αρχικά αιματώματα. Το αυξημένο INR συσχετίστηκε επίσης με την αυξημένη πιθανότητα για ενδοκοιλιακή επέκταση, γεγονός που αποτελεί επιπλέον αρνητικό προγνωστικό παράγοντα⁷⁴. Εκτός από την επέκταση του αιματώματος και το αρχικό του μέγεθος, τα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά προδιαθέτουν επίσης σε λοβώδη αιματώματα και με δοσοεξαρτώμενη σχέση μάλιστα. Συγκεκριμένα για τιμές INR >3 διπλασιάζονται σχεδόν οι πιθανότητες για λοβώδη αιματώματα αντί για εν τω βάθει⁷⁵. Σε σύγκριση με τους VKAs, οι DOACs έχουν μικρότερη πιθανότητα για ενδοκράνια αιμορραγία, αλλά δεδομένου του αυξημένου αριθμού ατόμων που τα λαμβάνουν η πιθανότητα για αιμορραγία γίνεται σοβαρό ζήτημα. Όσο αναφορά τη θνησιμότητα της ICH από DOAC κυμαίνεται από 45% μέχρι 67%, εγκαταλείποντας στους περισσότερους μόνιμη αναπηρία. Σύμφωνα με μια πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, με μικρό όμως αριθμό, με ασθενείς που λάμβαναν DOAC ο μέσος όγκος αρχικού αιματώματος ήταν 10,8mL με πιο συχνή την εντόπιση στους λοβούς και επέκταση του αιματώματος συνέβη σε 38% των περιπτώσεων και στο 7% με ενδοκοιλιακή εντόπιση⁷⁶. Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με ενδοκράνια αιμορραγία στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν σαφή αποτελέσματα σχετικά με την ICH που σχετίζεται τα αντιπηκτικά και ειδικά για τα DOAC ενώ σε μερικές περιπτώσεις υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα μεταξύ δημοσιεύσεων ακόμα και της ίδιας ομάδας συγγραφέων^{77,78}. Σε αρκετές μελέτες υποστηρίζεται ότι οι αιμορραγίες από βαρφαρίνη είναι μεγαλύτερες σε σχέση με αυτές των DOAC και ότι σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Αντίθετα υπάρχουν και μελέτες που δεν αναγνωρίζουν διαφορά στο μέγεθος της αιμορραγίας ανάμεσα στους ασθενείς είτε παίρνουν βαρφαρίνη είτε λαμβάνουν DOAC⁷⁹.

Η διαστρωμάτωση του κινδύνου του θανάτου στις 30 μέρες γίνεται με το ICH score και η πρόβλεψη της λειτουργικότητας του ασθενή με το FUNC score, όπως περιγράφηκαν και στην εισαγωγή. (πίνακας3)

3. Διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής

Τα χαρακτηριστικά του αιματώματος που σχετίζεται με αντιπηκτικά είναι εξίσου σοβαρά και τα αποτελέσματα σχετικά με την έκβαση των ασθενών είναι επίσης σημαντικά περιορισμένα για τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά, γι' αυτό πρέπει να είναι εγγυημένη η βέλτιστη οξεία αιμοστατική θεραπεία σε όλες τις σχετιζόμενες με αντιπηκτικά ενδοκράνιες αιμορραγίες, σημείο που αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης της αιμορραγίας⁸¹. Γενικά η αντιμετώπιση των αιμορραγιών από κουμαρινικά αντιπηκτικά βασίζεται στην άμεση ομαλοποίηση του INR και τη σωστή ρύθμιση της ΑΠ (ΣΑΠ < 140 mmHg). Όσο αναφορά τα NOAC η αντιμετώπιση της αιμορραγίας βασίζεται στη χορήγηση αντιδότη⁸⁰. Πρωτίστως όμως πρέπει να γίνει διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου⁸¹. Ακολουθώντας της αιμοστατικής θεραπείας και της αντιμετώπισης του ασθενή κατά την οξεία φάση τίθεται το ζήτημα της επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής.

3.1 Αναστροφή δράσης αντιπηκτικών – αιμοστατική θεραπεία

3.1.1 Ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs)

Τα αποτελέσματα των ενδοκράνιων αιμορραγιών που σχετίζονται με VKA είναι απογοητευτικά. Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ευθύνεται για το 90% των θανάτων που σχετίζονται με τη βαρφαρίνη και οι ασθενείς αυτοί έχουν χειρότερη έκβαση από αυτούς με ICH άλλης αιτιολογίας. Πιθανά αυτό να οφείλεται στο μεγαλύτερο μέγεθος αυτών των αιμορραγιών, στον αυξημένο κίνδυνο επέκτασης του αιματώματος, που σχετίζονται άμεσα με την αύξηση του INR, και στις συνυπάρχουσες παθήσεις των ασθενών αυτών⁸². Διορθώνοντας λοιπόν όσο το δυνατό γρηγορότερα το INR, βελτιώνεται η πρόγνωση και μειώνεται η θνησιμότητα των ασθενών, καθώς περιορίζεται και η επέκταση του αιματώματος η οποία στις περιπτώσεις των VKA μπορεί να συνεχίζεται έως και 72 ώρες⁸². Αυτό επιτυγχάνεται με τη διακοπή του φαρμάκου, τη χορήγηση βιταμίνης K και παραγόντων πήξης (FFP, 3fPCC ή 4fPCC, rFVIIa) και μέσω της συνεχούς παρακολούθησης της επαρκούς αναστροφής μέσω του INR με επιθυμητά επίπεδα 1,5⁸¹.

3.1.1.a. Βιταμίνη K

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K δρουν μέσω αναστολής της βιταμινοK – εξαρτώμενης γ – καρβοξυλίωσης των II, VII, IX, X παραγόντων πήξης. Η βιταμίνη K λοιπόν ομαλοποιεί το INR καθώς παρέχει το κατάλληλο υπόστρωμα για τη σύνθεση των παραγόντων αυτών⁸². Σε ασθενείς με ICH λόγω βαρφαρίνης χορηγούνται 5 – 10mg βιταμίνης K με αργή ενδοφλέβια έγχυση, προς

αποφυγή τυχόν αναφυλακτικών αντιδράσεων από τη γρήγορη έγχυση. Η αναπλήρωση των παραγόντων πήξης ξεκινά στις 6 ώρες⁸¹ και η μείωση του INR στα επιθυμητά επίπεδα μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 24 ώρες⁸³. Οι περισσότερες όμως ενδοκράνιες αιμορραγίες εμφανίζουν την μεγαλύτερη επέκταση κατά τις πρώτες ώρες. Είναι κατανοητό επομένως πως μόνη της η βιταμίνη Κ δεν επαρκεί για την αντιμετώπιση των αιμορραγιών αυτών, γι αυτό και χορηγούνται αρχικά FFP, PCCs και rFVIIa. Αυτοί οι παράγοντες όμως έχουν χαμηλό χρόνο ημισείας ζωής, οπότε αποτελούν τη κατάλληλη θεραπεία μέχρι να ξεκινήσει η δράση της βιταμίνης Κ⁸¹. Γενικά τα δεδομένα από μελέτες που αφορούν τη βιταμίνη Κ είναι λίγα. Σε μια μικρή αναδρομική μελέτη η μονοθεραπεία με βιταμίνη Κ συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση και επέκταση του αιματώματος σε σχέση με τη θεραπεία συνδυαστικά με PCC ή FFP (50% - 19% - 33% αντίστοιχα) και αποδόθηκε στην πιο ταχεία διόρθωση του INR με τα PCC και τα FFP⁸⁴. Σε συνδυασμό όμως με τη πιο σταθερή και μακρά δράση της βιταμίνης Κ μπορεί να μειώσουν τη θνησιμότητα και να βελτιώσουν τη μετέπειτα λειτουργικότητα των ασθενών⁸⁵.

3.1.1.b. Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma, FFP)

Το FFP περιέχει όλους τους παράγοντες πήξης και είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος παράγοντας αντιπηξίας, λόγω της ευρείας διαθεσιμότητας του, του χαμηλού κόστους της μεγαλύτερης εξοικείωσης των γιατρών με τη χρήση του^{81,82}. Σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης με 1457 ασθενών με ICH από βαρφαρίνη, με σκοπό να συγκρίνει τη θνησιμότητα αυτών των ασθενών με βάση τη θεραπεία αναστροφής, φάνηκε ότι το ποσοστό θνησιμότητας έπειτα από χορήγηση FFP ήταν σχεδόν ίδιο με PCC, καλύτερο από το να μη χορηγούνταν καμία θεραπεία και χειρότερο από το συνδυασμό τους (46%, 37%, 62% και 28% αντίστοιχα)⁸⁶. Σε μια ακόμη αναδρομική μελέτη παρατήρησης το FFP σε σχετιζόμενη με τη βαρφαρίνη ICH συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή σοβαρής αναπηρίας στους 3 μήνες⁸⁷. Ο βαθμός διόρθωσης του INR εξαρτάται από την αρχική τιμή του και από την ποσότητα FFP που χρησιμοποιούνται. Ο μέσος χρόνος που απαιτείται για τη διόρθωση αυτή είναι 30 ώρες, μπορεί να οφείλεται στην καθυστέρηση μέχρι να γίνει διασταύρωση της ομάδας αίματος, απόψυξη της παρατεταμένης έγχυσης και η μεγάλη ηλικία των ασθενών⁸⁸, και έχει ως αποτέλεσμα τη μεγέθυνση του αιματώματος, ακόμα και μετά τη διόρθωση^{81,82}. Επιπρόσθετα η χορήγηση FFP επιφέρει και παρενέργειες, όπως αλλεργικές αντιδράσεις, μετάδοση ασθενειών, υπερφόρτωση ενδαγγειακού όγκου και εκδήλωση οξέος πνευμονικού οιδήματος⁸⁹ καθώς και συνδρόμου TRALI (transfusion related acute lung injury) και σε μικρό ποσοστό θρομβώσεις⁸². Η συνιστώμενη δόση είναι 10 – 40 ml/kg, αν και τις περισσότερες φορές δίνεται λιγότερο στο φόβο εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος⁸¹.

3.1.1.c. Συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (prothrombin complex concentrates, PCC)

Τα PCCs που είναι διαθέσιμα περιέχουν διάφορους συνδυασμούς και συγκεντρώσεις από παράγοντες πήξης, συγκεκριμένα τους παράγοντες II, VII, IX και X, πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S. μερικά περιέχουν και ηπαρίνη και αντιθρομβίνη ώστε να μειώνουν την θρομβογόνο ικανότητά τους. Παράγονται από πλάσμα δοτών που αποστειρώνεται με διάφορες μεθόδους από ιούς, όπως οι ιοί της ηπατίτιδας A, B και C, ο HIV-1 και ο B-19. Διατίθενται σε δύο μορφές, μία που περιέχει την ανενεργή μορφή των παραγόντων και μία άλλη με την ενεργοποιημένη μορφή τους. Τα πρώτα χωρίζονται σε 4fPCC, αν περιέχουν και τους 4 παράγοντες με τις πρωτεΐνες πήξης και στα 3fPCC αν περιέχουν τους παράγοντες II, IX, X. Γενικά δεν υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα σύγκρισης των δύο σκευασμάτων PCC, αλλά φαίνεται ότι πιο συχνά στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται το 4fPCC⁹⁰. Η δόση τους βασίζεται στη συγκέντρωση του παράγοντα X. Οι χρόνοι ημισείας ζωής των παραγόντων II, VII, IX, X αντίστοιχα είναι 60, 4 - 6, 17 - 24 και 31 ώρες⁹¹. Το ποσό της δόσης κυμαίνεται μεταξύ 25 - 100 U/kg ανάλογα με τις τιμές του INR και μετά από ανασύσταση χορηγείται ενδοφλεβίως με ρυθμό 100U/min⁸¹. Τα πλεονεκτήματα των PCC περιλαμβάνουν την γρήγορη προετοιμασία τους, γρήγορη διόρθωση INR, μικρός όγκος και μικρότερος κίνδυνος μόλυνσης σε σχέση με το πλάσμα⁹³. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των 4fPCC έναντι του FFP στην αντιμετώπιση μείζονος αιμορραγίας αναδείχθηκαν από τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής. Συγκεκριμένα τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν η μη κατωτερότητα των 4fPCC έναντι του FFP και δευτερευόντως η 24ώρη αποτελεσματικότητα και η διόρθωση του INR <1,3 σε μισή ώρα από την έγχυση. Από τους 202 ασθενείς της μελέτης αποτελεσματική αιμόσταση επιτεύχθηκε σε 72,4% των ασθενών με 4fPCC έναντι 65,4% αυτών που έλαβαν πλάσμα και γρήγορη διόρθωση του INR επιτεύχθηκε στο 62,2% στην ομάδα των PCC, ενώ μόλις στο 9% στην ομάδα του πλάσματος (P<0,0001). Όσο αναφορά το προφίλ ασφάλειας των δύο αυτών θεραπειών οι παρενέργειες που αφορούσαν θρομβοεμβολικά επεισόδια ήταν ίδιες και στις δύο ομάδες, ενώ υπερφόρτωση όγκου ήταν πιο συχνή με το πλάσμα⁹². Αυτή η ταχεία διόρθωση του INR έχει θετικά αποτελέσματα και στον περιορισμό του όγκου του αιματώματος, το οποίο με τη σειρά του έχει θετικό αποτέλεσμα στην έκβαση των ασθενών με ICH⁹⁴. Σε μια άλλη πολυκεντρική μελέτη η οποία περιλάμβανε αποκλειστικά ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία υπό VKA (66 ενδοπαρεγχυματικές, 59 υποσκληρίδιες, 15 υπαραχνοειδείς και 1 επισκληρίδια, n=141) οι μελετητές είχαν σκοπό να δείξουν την έκβαση των ασθενών αυτών. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν PCC, 85% έλαβαν επιπλέον βιταμίνη K και 22% έλαβαν επιπλέον FFP. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αναστροφή INR επετεύχθη εντός 1 ώρας στο 71% των ασθενών που έλαβαν PCC, ενώ όσο αναφορά τα θρομβωτικά επεισόδια ο κίνδυνος στις 30 μέρες ήταν 3%⁹⁵. Η έναρξη δράσης με επίτευξη θεραπευτικού στόχου μπορεί να φτάσει και στα 10 λεπτά με διάρκεια δράσης έως και 24 ώρες ειδικά για ένα σκεύασμα 3fPCC, σύμφωνα με μια μικρή βέβαια μελέτη⁹⁶.

Μία ακόμα προοπτική μελέτη παρατήρησης 64 ασθενών με ICH που σχετιζόταν με βαρφαρίνη (32 ενδοπαρεγχυματικές, 26 υποσκληρίδιες, 6 υπαραχνοειδείς), συνέκρινε τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας, ανεπιθύμητων ενεργειών και πρόγνωσης της λειτουργικότητας των ασθενών εντός 3 μηνών (mRs) μεταξύ 3 ομάδων ασθενών που έλαβαν είτε μόνο FFP, είτε μόνο 3fPCC ή το συνδυασμό PCC και FFP. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μία δόση βιταμίνης K 10 mg iv. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν διαφορές στο χρόνο ή στο βαθμό διόρθωσης INR, αλλά οι ασθενείς που έλαβαν μόνο FFP είχαν περισσότερες μείζονες αιμορραγίες (συμπεριλαμβανομένης και της επέκτασης ενδοκράνιας αιμορραγίας ή εμφάνιση νέας ενδοκράνιας αιμορραγίας) σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν PCC (52% έναντι 6%, $P = 0,005$). Η χρήση του PCC συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου ή σοβαρής αναπηρίας στους 3 μήνες σε σύγκριση με τη χρήση μόνο του FFP (84% έναντι 56%). Η συχνότητα θρομβωτικών επιπλοκών (όπως πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή πνευμονικό οίδημα) ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων (19% στην ομάδα του PCC, 28% στην ομάδα του FFP και 17% στην ομάδα PCC + FFP, $P = 0,670$)⁸⁷. Σε μια πιο πρόσφατη πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η INCH (INR Normalization in Coumadin Associated Intracerebral Hemorrhage) συγκρίνονται το FFP και τα PCC για αναστροφή του INR σε σχετιζόμενη με VKA ICH. Η δόση του PCC που χορηγήθηκε ήταν 30 IU / kg και η δόση του FFP ήταν 20 mL / kg. Τα PCC είχαν υψηλότερο ποσοστό μείωσης του INR <1,3 εντός 3 ωρών απ' ό,τι το FFP (67% έναντι 9%, $P = 0,0003$) και κατά μέσο όρο μείωσαν το INR στο στόχο του σε 40 λεπτά, ενώ το FFP σε >24 ώρες. Επίσης στην ομάδα του PCC καταγράφηκαν λιγότερα περιστατικά επέκτασης του αιματώματος τόσο στις 3 όσο και στις 24 ώρες. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν PCC μετά από την αρχική αποτυχία αναστροφής του INR με FFP, η ομάδα που έλαβε μόνο PCC είχε και πάλι λιγότερη επέκταση αιματώματος. 8 και 5 ασθενείς πέθαναν στις ομάδες του FFP και του PCC αντίστοιχα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στην υπεροχή του PCC έναντι του πλάσματος στη διόρθωση του INR, με τη ταχεία επίτευξη αυτού να συνδέεται με μικρότερη επέκταση του αιματώματος⁹⁸. Σχετικά με τη χορήγηση του ενεργοποιημένου συμπλόκου PCC (aPCC) σε δόση 20U/kg, σε μια ανάλυση δεδομένων, στην ενδοκράνια αιμορραγία, έχει σαν αποτέλεσμα την άμεση διόρθωση του INR, με αποτέλεσμα την πιο γρήγορη νευροχειρουργική παρέμβαση στις περιπτώσεις που απαιτείται, χωρίς να αυξάνει τις επιπλοκές θρομβώσεων σε σχέση με τη χορήγηση πλάσματος⁹⁹. Ένα ακόμα πλεονέκτημα που παρουσιάζουν τα PCCs είναι η καλύτερη σχέση – οφέλους έναντι του πλάσματος¹⁰⁰.

3.1.1.d. Ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (Recombinant Factor VIIa, rFVIIa)

Ο rFVIIa εκτός από περιπτώσεις συγγενούς έλλειψης του παράγοντα αυτού χρησιμοποιείται και στις αιμορραγίες από βαρφαρίνη. Έχει διπλό μηχανισμό δράσης που

περιλαμβάνει την έναρξη της πήξης μέσω του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα και του παράγοντα VIIa και άμεση ενεργοποίηση αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα μια έκρηξη θρομβίνης. Δεδομένου του μικρού χρόνου ημιζωής του (3 έως 4 ώρες), η αναστροφή του INR είναι παροδική μετά τη δόση του rFVIIa και βιταμίνη K, PCC ή FFP θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα⁸¹. Ο rFVIIa έχει συσχετιστεί με ένα σχετικά υψηλό ποσοστό θρόμβωσης (12,8-24%), πιθανώς λόγω της προπηκτικής κατάστασης και της αύξησης της θρομβίνης⁸². Μικρότερες δόσεις 10 – 40 µg/kg σχετίζονται με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων⁸¹. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο τέτοιων επιπλοκών και ειδικά αρτηριακών θρομβώσεων είναι οι ασθενείς με συνυπάρχουσα υπερπηκτική κατάσταση ή αγγειακούς τραυματισμούς. Αυτό ήταν μέσα στα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής με 841 ασθενείς με ICH που μελετούσε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του rFVIIa, που ενώ η θεραπεία rFVIIa φάνηκε να μειώνει την επέκταση του αιματώματος δεν βελτίωσε την επιβίωση ή το λειτουργικό αποτέλεσμα των ασθενών της μελέτης¹⁰¹. Ένα σημείο που πρέπει να λάβουμε υπόψη μας είναι ότι το γεγονός της γρήγορης διόρθωσης του INR, μπορεί να γίνεται γιατί το INR είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στον FVII και να μειώνεται χωρίς όμως επαρκή επίπεδα των υπόλοιπων παραγόντων που χρειάζονται για την αιμόσταση. Επιπλέον ο rFVIIa είναι πιο ακριβός σε σχέση με τις άλλες θεραπείες αναστροφής της αντιπηξίας⁸².

3.1.1.e. Κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αναστροφή των VKAs στην ICH.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2019 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού AEE (European Stroke Organisation, ESO) σε ενδοκράνιες αιμορραγίες από VKA και παράταση INR συστήνουν ισχυρά τα PCCs. Επίσης τα προτείνουν πρώτα σε σχέση με το πλάσμα. Η δόση περίπου 30IU/kg (20 – 50IU/kg σε INR>2 και 10 – 20IU/kg σε 1,3<INR<2) και αν το INR >1,3 υπάρχει ισχυρή σύσταση για επιπρόσθετη χορήγηση βιταμίνης K 10mg iv, ώστε να αποφευχθεί η μετέπειτα αύξηση του INR, να μειωθεί ο όγκος της αιμορραγίας και να μειωθεί η θνητότητα. Επίσης υπάρχει ισχυρή σύσταση για μη χορήγηση rFVIIa¹⁰².

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της AHA/ASA 2022 (American Heart Association/American Stroke Association) δεν διαφέρουν από τις ευρωπαϊκές¹²⁶. Της NCS/SSCM 2015 (Neurocritical Care Society/Society of Critical Care Medicine) συστήνουν την άμεση έναρξη με χορήγηση 10mg iv βιταμίνης K (και παρακολούθηση INR σε 24-48 ώρες για τυχόν επανάληψη της δόσης) με συγχορήγηση και άλλων παραγόντων. Συστήνεται και εδώ ισχυρά η προτίμηση PCC απ' ότι FFP, εκτός αν συνεχίζεται παράταση INR μετά τις 24 ώρες οπότε συστήνεται η χορήγηση FFP. Αν τα PCC δεν είναι διαθέσιμα ή αντενδείκνυται προτείνεται η συγχορήγηση βιταμίνης K και πλάσματος

10 – 15 mg/kg iv έναντι της μη χορήγησης θεραπείας. Και εδώ συστήνεται ισχυρά η μη χορήγηση rFVIIa⁸².

Agent	Dose/route administration	Effect	Advantages	Disadvantages
Vitamin K₁	10 mg slow IV injection over 30 min (no faster than 1 mg/min)	Decrease in INR by 0% after 8 h from administration	Widely available Only agent that provides sustained INR reversal	Anaphylactoid reactions, such as hypotension if given too fast Long time to INR reversal (12–24 h)
Fresh frozen plasma	10–15 ml/kg (200 ml/U) Infuse FFP every 45–60 min while checking INR every 4 h Total of 8 U often required	Replaces all four factors (II, VII, IX, X) inhibited by warfarin	Widely available Inexpensive	Time of thawing and infusion (~1 h for each unit) Risk of ICH expansion while INR still prolonged Need large bore IV High fluid volume (~2 L) Risk of CHF Long time to INR reversal INR reversal may not be sustained (requires co-administration of vitamin K ₁) Low, variable amounts of factor IX in different batches
Prothrombin complex concentrate	Dose determined by INR Dose (INR): 25 U/kg (2.0–3.9) 35 U/kg (4.0–6.0) 50 U/kg (>6.0) or: fixed dose of 1500–200 U used (center-dependent) Give slowly IV over 10–15 min (~100 U/min) Check INR 30 min post-infusion to ensure reversal	Replaces all 4 factors inhibited by warfarin; also provides the procoagulants protein C and S (3-factor PCC devoid of factor VII also on market)	Given in small volume, without concern for volume overload Rapid INR correction	Thromboembolic complications (~3%) Repeated doses to be avoided b/o increased risk of thromboembolism INR reversal may not be sustained (requires co-administration of vitamin K ₁)
Recombinant activated factor VII	IV at dose of 20–40 µg/kg	Replaces warfarin-inhibited factor VII, normalizes INR	Reverses INR rapidly in patients prior to surgical ICH treatment	Thromboembolic complications (~5–10%) High cost May normalize the highly factor VII-dependent INR without fully restoring hemostasis INR reversal may not be sustained (requires co-administration of vitamin K ₁)

Εικόνα 9: Συνοπτικά η αναστροφή της δράσης των VKA στην ενδοκράνια αιμορραγία, Πηγή: Caplan LR. Caplan's Stroke. In: Caplan's Stroke A Clinical Approach. 5th ed. Cambridge University Press; 2016:477-510

3.1.2 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (Novel oral anticoagulants, NOACs)

3.1.2.α. Άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, ενδοξαμπάνη)

Όπως με όλα τα αντιπηκτικά, οι από του στόματος αναστολείς του παράγοντα Χα σχετίζονται με τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας. Όμως σε μεγάλες δοκιμές οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα όταν χορηγούνται για πρωτογενή πρόληψη εγκεφαλικού σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, ο κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν

σημαντικά χαμηλότερος. Εξ αιτίας του μικρού χρόνου ημιζωής σε περιπτώσεις μικρών αιμορραγιών η διακοπή τους και μόνο μπορεί να είναι αρκετή για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας. Όμως σε περιπτώσεις μειζόνων αιμορραγιών, όπως ICH χρειάζεται επιπλέον αντιμετώπιση. Αυτή περιλαμβάνει τη χορήγηση ειδικών ή μη ειδικών αντιδότην.

Μη ειδικά αντίδοτα

Οι μη ειδικοί παράγοντες είναι ο ενεργός άνθρακας (τις πρώτες 2 – 4 ώρες), τα PCC, τα FFP και ο rFVIIa.

Όσο αναφορά τη χορήγηση πλάσματος για την αναστροφή των DOAC δεν υπάρχουν μελέτες. Τα δεδομένα που διαθέτουμε είναι από in vitro δοκιμές που φάνηκαν να έχουν καλά αποτελέσματα σχετικά με την επέκταση του αιματώματος σε πειραματόζωα, χωρίς όμως να βελτιώνει τη θνησιμότητά τους^{105,106}.

Αλλά και για τον rFVIIa τα δεδομένα που διαθέτουμε είναι πειραματικά από μοντέλα ζώων και ότι μπορεί να περιορίσει την επέκταση του αιματώματος από ριβαροξαμπάνη και να διορθώσει τον χρόνο προθρομβίνης και τα αποτελέσματα της θρομβοελαστογραφίας σε αιμορραγίες με όλα τα NOAC. Μελέτες in vitro υποδεικνύουν ότι ο rFVIIa μπορεί να αναστρέψει τις επιδράσεις της απιξαμπάνης και της ριβαροξαμπάνης. Ο rFVIIa σε διάφορες συγκεντρώσεις (5–50 mcg/ml) μπορεί να αντιστρέψει την παράταση του χρόνου προθρομβίνης που προκαλείται από τη ριβαροξαμπάνη, να καθυστερήσει τη δημιουργία θρομβίνης, και να μειώσει το χρόνο πήξης του αίματος υγείων εθελοντών. Αυτά τα αποτελέσματα in vitro δεν έχουν μεταφραστεί στην κλινική πράξη για τη θεραπεία της ICH λόγω της σημαντικής αύξησης των θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Επιπλέον, αυτές οι κλινικές δοκιμές με εθελοντές δείχνουν ότι ο rFVIIa δεν βελτιώνει την επιβίωση ή τη λειτουργικότητα μετά από ICH. Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου για θρομβοεμβολικές επιπλοκές, οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν τη χρήση άλλων παραγόντων¹⁰⁷.

Η χρήση των PCC για την αναστροφή της δράσης των DOACs έχουν αξιολογηθεί σε αρκετές αναδρομικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης και σε κλινικές δοκιμές φάσης I. Τα δεδομένα για τα PCC σε ασθενείς με αιμορραγία είναι αντίθετα. Μια μελέτη εξέτασε τις επιπλοκές μείζονος αιμορραγίας λόγω ριβαροξαμπάνης ή απιξαμπάνης συμπεριλαμβάνοντας 59 ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία. Το 73% των ασθενών με ενδοκράνια αιμορραγία πέτυχαν αποτελεσματική αιμόσταση με 4fPCC. Θρομβοεμβολικά επεισόδια παρατηρήθηκαν στο 4% των ασθενών¹⁰⁸. Σε μια πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση των PCC στην επέκταση του αιματώματος σε 190 ασθενείς με ICH υπό DOAC, μεταξύ 2011 και 2015. Η χορήγηση PCC λοιπόν δεν μείωσε τη συχνότητα επέκτασης του αιματώματος, τη θνησιμότητα ή την λειτουργικότητα στους 3 μήνες, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν PCC. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί πως οι λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς έλαβαν την κατάλληλη δόση 4fPCC. Επίσης στη

συγκεκριμένη μελέτη οι συγγραφείς ανέλυσαν τα δεδομένα και ως προς τη συσχέτιση της μείωσης της ΑΠ <160mmHg σε 4 ώρες μετά την εισαγωγή με το πρωτοπαθές καταληκτικό σημείο της μελέτης. Αυτό που φάνηκε ως αποτέλεσμα είναι ότι η ρύθμιση της ΑΠ σε αυτούς τους ασθενείς μείωσε σημαντικά την επέκταση του αιματώματος¹⁰⁹. Σε μια άλλη πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη παρατήρησης από Panos et al. Συμπεριλήφθηκαν 633 ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που έλαβαν PCC ή aPCC για την αναστροφή της αντιπηξίας μετά από απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη. Μελετήθηκε η ασφάλεια και η αιμοστατική δράση των PCC. Αύξηση του αιματώματος 0 – 20% χαρακτηρίστηκε ως άριστη αιμόσταση και ικανοποιητική όταν η αύξηση ήταν μεταξύ 20,1 – 35% του αρχικού μεγέθους. Στο 81,8% παρατηρήθηκε άριστη ή ικανοποιητική αιμόσταση και μόλις στο 3,8% των ασθενών παρατηρήθηκε κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο, με τα περισσότερα να καταγράφονται τις πρώτες 14 μέρες από την χορήγηση των PCC. η συνολική θνησιμότητα κατά τη νοσηλεία των ασθενών ήταν 19%. από τα δεδομένα αυτά φαίνεται πως η χορήγηση PCC έχει καλά αποτελέσματα στην αιμόσταση μετά από NOAC με συνοδό μικρό θρομβωτικό κίνδυνο, όμως όπως τονίζουν και οι συγγραφείς αυτής της μελέτης χρειαζόμαστε δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες δεν υπάρχουν, για να έχουμε πιο ασφαλή συμπεράσματα^{111,112}.

Ειδικά αντίδοτα

Τα ειδικά αντίδοτα που χρησιμοποιούνται για τους αναστολείς του παράγοντα Χα είναι το Andexanet – a και το ciraparantag.

Το Andexanet – a κυκλοφόρησε το 2018 με κύρια ένδειξη την αναστροφή της δράσης των αναστολέων του Χα. Το Andexanet - a είναι μια ανασυνδυασμένη και ενζυματικά ανενεργή πρωτεΐνη του παράγοντα Χα που λειτουργεί ως αντιπερισπασμός με τη δέσμευσή της στον αναστολέα του παράγοντα Χα ώστε ο ενδογενής παράγοντας Χα να απελευθερώνεται και να συμμετέχει στην πήξη^{113,114}. Αντίθετα από τους μη ειδικούς παράγοντες αναστολής, το Andexanet – a δεν διευκολύνει τη δράση της θρομβίνης, αλλά μάλλον επιτρέπει στον ενδογενή παράγοντα Χα να παραμείνει αδέσμευτος και ενεργός, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων και αντιπηκτικής δράσης του Χα χωρίς τη δημιουργία αυξημένης προπηκτικής κατάστασης¹¹³. Η αντί-Χα δραστηριότητα χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της δράσης των αναστολέων του παράγοντα Χα¹¹⁴. Δύο δοσολογικά σχήματα συστήνονται αυτή τη στιγμή μία υψηλή δόση 800mg bolus iv ακολουθούμενη από iv έγχυση με ρυθμό 8 mg/min για 120 λεπτά και μια χαμηλή δόση 400mg άπαξ ενδοφλεβίως ακολουθούμενη από έγχυση 4mg/min για 120λεπτά. Η επιλογή ανάμεσα στις δύο δόσεις εξαρτάται από το αντιπηκτικό, τη δόση του αντιπηκτικού και την ώρα της τελευταίας δόσης¹¹⁴. Τα δεδομένα για την ασφάλεια και τη χρήση του Andexanet – a προήλθαν από την μελέτη ANNEXA – 4¹¹⁵. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 352 ασθενείς με μείζονα

αιμορραγία, εκ των οποίων και 227 με ενδοκράνια αιμορραγία, και τελευταία λήψη απιξαμπάνης/ριβαροξαμπάνης μέσα στις τελευταίες 18 ώρες. Τα δύο πρωτεύοντα σημεία της μελέτης ήταν η αντί - Χα δραστικότητα και η αιμοστατική ικανότητα στις 12 ώρες. Η μέση τιμή της αντί - Χα δραστικότητας μειώθηκε κατά 92% και στους ασθενείς με ICH συγκεκριμένα το 80% είχε άριστη και ικανοποιητική αιμόσταση στις 12 ώρες. Όσο για τις ανεπιθύμητες ενέργειες 10% όλων των ασθενών υπέστησαν κάποιο θρομβοεμβολικό επεισόδιο μέσα στις 30 μέρες παρακολούθησης. Υποτέθηκε επίσης ότι η αντί - Χα δραστικότητα ίσως αποτελεί ένα δείκτη κλινικής ανταπόκρισης, όμως τα δεδομένα δεν ήταν αρκετά ισχυρά για να συσχετιστεί άμεσα¹¹⁵. Ειδικά για τους ασθενείς αυτής της μελέτης με ενδοκράνια αιμορραγία το Andexanet - a μείωσε την αντί - Χα δραστικότητα στο 93% των ασθενών με επίτευξη άριστης / καλής αιμόστασης στις 12 ώρες στο 78,6% των ασθενών με αυτόματη ICH. Όσο για την ασφάλεια θανατηφόρα επεισόδια στις 30 μέρες σημειώθηκαν για το 15% των ασθενών και θρομβώσεις στο 9%¹¹⁷. Σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, που δημοσιεύτηκε το Μάιο του 2023, συμμετείχαν 255 ασθενείς με μείζονες αιμορραγίες οι οποίοι έλαβαν Andexanet - a και 4fPCC, με σκοπό τη σύγκρισή τους ως προς την έκβαση της θεραπείας. Συγκεκριμένα η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ήταν μικρότερη στην ομάδα του Andexanet - a , 69% μικρότερος κίνδυνος για θάνατο, σε σχέση με την ομάδα του 4fPCC. Η μείωση του κινδύνου τους ακολουθούσε και μέχρι τις 30 μέρες που μελετήθηκαν¹¹⁶. Από τα δεδομένα της ANNEXA επίσης προέκυψε ότι συγκεκριμένα για τα άτομα μεγάλης ηλικίας η χορήγηση του andexanet παρείχε όφελος χωρίς πρόσθετες τοξικές φαρμακευτικές παρενέργειες¹¹⁸.

Το Ciraparantag (ή αλλιώς αριπαζίνη) αναστρέφει την αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης, των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης και των άμεσων αναστολέων του παράγοντα Χα. Η ευρεία αυτή εφαρμογή του φαίνεται να είναι πλεονέκτημα, ειδικά η ταχεία έναρξη δράσης του, η εφάπαξ δόση του και η μεγάλη διάρκεια δράσης του⁸⁰. Το Ciraparantag αδρανοποιεί τις ηπαρίνες και το DOAC μέσω μη ομοιοπολικών δεσμών υδρογόνου και φορτίου-φόρτισης, οι οποίοι εμποδίζουν τη δέσμευση τους στις θέσεις σύνδεσής τους στους παράγοντες FIIa και FXa. Μέχρι στιγμής τα δεδομένα από κλινικές μελέτες φάσης I με ενδοξαμπάνη ως αντιπηκτικό δείχνουν ότι δόσεις 100 – 300mg όταν δοθούν ενδοφλεβίως αναστρέφουν πλήρως τα αντιπηκτικά μέσα σε 10 λεπτά και η δράση αυτή διαρκεί 24 ώρες. Ο χρόνος ημιζώης του φαρμάκου είναι μεταξύ 12 – 19 λεπτά. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι περικογχικό και ολοπροσωπικό εξάνθημα. Η κύρια οδός απέκκρισης του φαρμάκου είναι μέσω των νεφρών¹¹⁹. Επίσης ενώ το ciraparantag εμφανίζει ισχυρή σύνδεση με τα αντιπηκτικά, αυτό δεν φαίνεται να συμβαίνει με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ειδικά με τους παράγοντες πήξης IIa και Xa τους οποίους δεν επηρεάζει καθόλου. Ακόμα δεν αντιδρά με άλλα φάρμακα είτε καρδιολογικά (διλτιαζέμη, διγοξίνη, προπρανολόλη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, λισινοπρίλη, προπαφαινόνη, υδροχλωροθειαζίδη, τριαμετέρενιο και κλοπιδογρέλη)

είτε αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη, λαμοτριγίνη, φαινοβαλπροτεΐνη), αντιδιαβητικά ή και άλλα συχνά χορηγούμενα φάρμακα (ασπιρίνη, ατορβαστατίνη, αζιθρομυκίνη και στρεπτοκινάση)¹²⁰. Πρόσφατα τα δεδομένα από δύο κλινικές μελέτες φάσης II συνέκριναν το ciraparantag με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που λάμβαναν απιξαμπάνη και ριβαροξαμπάνη ηλικίας 50 – 75 ετών. Για την αναστροφή της απιξαμπάνης χρησιμοποιήθηκαν δόσεις από 30 έως 120 mg ciraparantag και για την ριβαροξαμπάνη 30 – 180mg. Αναστροφή της απιξαμπάνης παρατηρήθηκε στο 67% των ασθενών μετά τη λήψη 30 mg αντιδότη και στο 100% των ασθενών με δόση 60 ή 120mg σε σύγκριση με το 17% στο εικονικό φάρμακο. Για τη ριβαροξαμπάνη το 58% των ασθενών παρουσίασε αναστροφή της δράσης της με δόση 30mg ciraparantag, 75% με δόση 60mg, 67% μετά από δόση 120mg, 100% με δόση 180mg, ενώ για το εικονικό φάρμακο το ποσοστό αναστροφής ήταν 13%. Και εδώ η κύρια δράση εμφανίστηκε μέσα σε 15 λεπτά και διήρκησε 24 ώρες¹²¹. Αναμένουμε και εδώ δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης III.

3.1.2.b. Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (δαβιγατράνη)

Όπως αναλύθηκε και παραπάνω η συχνότητα της ενδοκράνιας αιμορραγίας που σχετίζεται με τη δαβιγατράνη στη μελέτη RE – LY ήταν 0,2% - 0,3%. Για την αντιμετώπισή της λοιπόν συστήνεται καταρχήν η διακοπή της δαβιγατράνης, αιμοκάθαρση και η χορήγηση ειδικών και μη ειδικών αντιδότην. Αν η τελευταία δόση της δαβιγατράνης ήταν 3 – 5 χρόνους ημιζωής πριν , ίσως να μην χρειάζονται και αντίδοτα, άλλα αυτό εξαρτάται και από άλλους παράγοντες όπως η νεφρική λειτουργία ή άλλα συγχρηγούμενα φάρμακα, όπως οι αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (κυκλοσπορίνη, κετοκοναζόλη κ.α.). Η χορήγηση ενεργού άνθρακα έχει νόημα να γίνεται τις δύο πρώτες ώρες από τη λήψη της τελευταίας δόσης. Η αιμοκάθαρση φαίνεται επίσης από μελέτες ότι μπορεί να βοηθήσει σε περιπτώσεις αιμορραγιών καθώς μόνο το 35% του φαρμάκου κυκλοφορεί δεσμευμένο με πρωτεΐνες του πλάσματος⁸². Η συγκέντρωση της δαβιγατράνης φαίνεται να μειώνεται κατά 52 – 77% κατά τη διάρκεια της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης αλλά ανεβαίνουν πάλι κατά 87% σε ώρες μετά τη διακοπή της διαδικασίας αιμοκάθαρσης. Ένα άλλο μειονέκτημα της αιμοκάθαρσης είναι η μεγάλη της διάρκεια, δεδομένου ότι στην ενδοκράνια αιμορραγία χρειάζονται άμεσες παρεμβάσεις για τον περιορισμό της επέκτασης του αιματώματος¹²². Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ορισμένοι κίνδυνοι ακόμα κατά την αιμοκάθαρση σε ασθενείς με ενδοκρανιακή αιμορραγία. Πρώτον, υπάρχει η πιθανότητα επιδείνωσης του εγκεφαλικού οιδήματος αυξάνοντας την περιεκτικότητα του ύδατος στον εγκέφαλο μέσω της ταχείας μείωσης της ουρίας στον ορό, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Δεύτερον, υπάρχει κίνδυνος μείωσης της εγκεφαλικής αιμάτωσης λόγω συστηματικής υπότασης. Ακόμη και μικρές

διακυμάνσεις στην αρτηριακή πίεση ή αλλαγές ηλεκτρολυτών μπορεί να μην είναι ανεκτές σε έναν τραυματισμένο εγκέφαλο που έχει χάσει την ικανότητα αυτορρύθμισης⁸².

Μη ειδικά αντίδοτα

Αναφορικά με τη χορήγηση μη ειδικών αντιδότων σε αιμορραγίες που σχετίζονται με τη δαβιγατράνη οι διαθέσιμες επιλογές είναι όπως και για τα υπόλοιπα NOAC τα PCC, τα FFP και ο rFVIIa. Τα δεδομένα που έχουμε για τα PCC στη δαβιγατράνη προέρχονται από μελέτες με πειραματόζωα, μελέτες με εθελοντές και in vivo μελέτες. Οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, με τις περισσότερες όμως να ευνοούν τη χρήση PCC, αλλά και aPCC, για την αναστροφή της δαβιγατράνης. Η χορήγηση όμως προθρομβινικών συμπλόκων μπορεί να συνδέεται με τον κίνδυνο φλεβικών αλλά και αρτηριακών θρομβώσεων στο 0,7 – 10% των ασθενών, αλλεργικές αντιδράσεις και θρομβοπενίας σχετιζόμενης με ηπαρίνη (HIT), ανάλογα με την περιεκτικότητά τους σε αυτή⁸². Αντίστοιχα για τη χορήγηση πλάσματος και ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa τα δεδομένα είναι από πειραματικά μοντέλα με τα αποτελέσματα ίσως να είναι υπέρ της χορήγησης πλάσματος σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η χορήγηση PCC⁸².

Ειδικά αντίδοτα

Στην περίπτωση της αιμορραγίας που σχετίζεται με την δαβιγατράνη υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης του ειδικού της αντιδότου, του Idarucizumab. Το Idarucizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο θραύσμα μονοκλωνικού αντισώματος, που χορηγείται με δύο ενδοφλέβιες δόσεις των 2,5 g με διαφορά 15 λεπτών, και δεσμεύει τη δαβιγατράνη με 350 φορές μεγαλύτερη συγγένεια από εκείνη της θρομβίνης με αποτέλεσμα την γρήγορη αναστροφή της αντιπηκτικής της δράσης. Μιμείται ουσιαστικά τη δομή της θρομβίνης χωρίς όμως να μιμείται τη λειτουργία της¹²³. Ο σχηματισμός αυτού του συμπλέγματος μεταξύ Idarucizumab και δαβιγατράνης είναι σχεδόν μη αναστρέψιμος. Ως εκ τούτου, η αντιπηκτική αγωγή αναστρέφεται επίμονα, ενώ το σύμπλεγμα αυτό απεκκρίνεται νεφρικά⁸⁰. Η μελέτη REVERSE – AD μία ανοιχτή, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του Idarucizumab. Στη μελέτη αυτή εντάχθηκαν συνολικά 503 ασθενείς: 301 στην ομάδα Α και 202 στην ομάδα Β. Το μέσο ποσοστό αναστροφής της δαβιγατράνης ήταν 100% (95% CI, 100 έως 100), και μετρήθηκε με βάση είτε τον αραιωμένο χρόνο θρομβίνης είτε το χρόνος πήξης εκαρίνης. Στην ομάδα Α, 137 ασθενείς (45,5%) παρουσίασαν γαστρεντερική αιμορραγία και 98 (32,6%) ενδοκρανιακή αιμορραγία. Μεταξύ των ασθενών που μπορούσαν να αξιολογηθούν, ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη διακοπή της αιμορραγίας ήταν 2,5 ώρες. Στην ομάδα Β, ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη της προβλεπόμενης χειρουργικής παρέμβασης στους ασθενείς ήταν 1,6 ώρες. Η περιεγχειρητική αιμόσταση αξιολογήθηκε ως

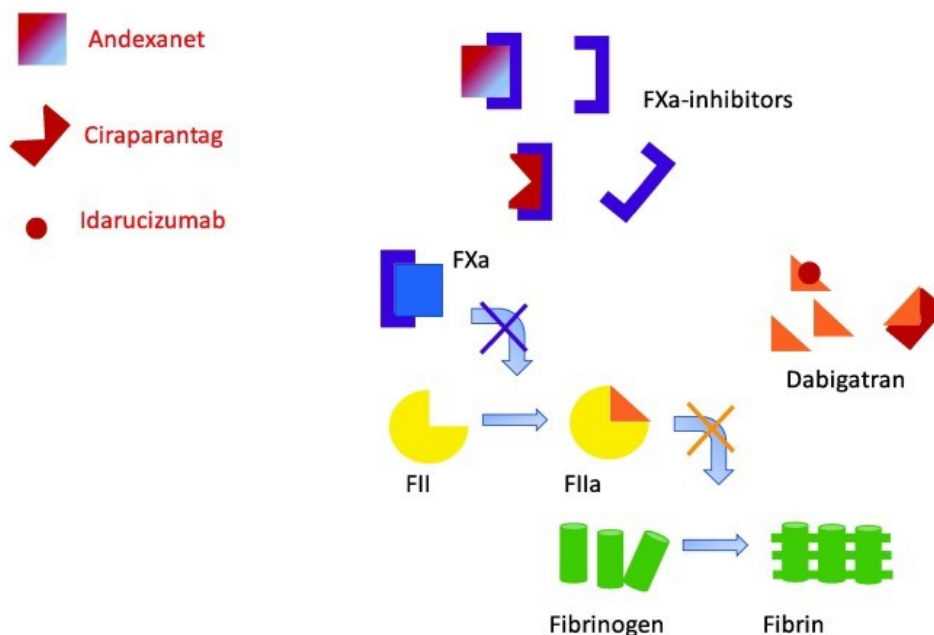
φυσιολογική στο 93,4% των ασθενών, ήπια παθολογική στο 5,1% και μετρίως μη φυσιολογική στο 1,5%. Και στις δύο ομάδες ασθενών η διάρκεια δράσης του Idarucizumab ήταν περίπου 24 ώρες. Στις 90 ημέρες, θρομβωτικά επεισόδια είχαν εμφανιστεί στο 6,3% των ασθενών στην ομάδα Α και στο 7,4% στην ομάδα Β, και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 18,8% και 18,9%, αντίστοιχα¹²⁴. Το Idarucizumab θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά τη διάγνωση ενδοκράνια αιμορραγίας. Τα αποτελέσματα ενός δημοσιευμένου μητρώου αναφέρει ευνοϊκά αποτελέσματα σε 12 ασθενείς με ICH, που σχετίζεται με δαβιγατράνη και έλαβαν θεραπεία με Idarucizumab, υπογραμμίζουν περαιτέρω τις ευνοϊκές θεραπευτικές δυνατότητες αυτού του παράγοντα αναστροφής. Πιο συγκεκριμένα, ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης τεκμηριώθηκε σε όλους τους ασθενείς, ανάπτυξη αιματώματος εντοπίστηκε μόνο σε δύο περιπτώσεις (17%) και μόνο ένας ασθενής πέθανε κατά τη νοσηλεία (8%). Εάν το Idarucizumab δεν είναι διαθέσιμο, συμπυκνώματα συμπλέγματος προθρομβίνης (PCCs) έχουν προταθεί ως μια εύλογη, αλλά μη αποδεδειγμένη θεραπεία για την αναστροφή της δαβιγατράνης σε ICH¹²⁵.

Εκτός από το Idarucizumab ως ειδικό αντίδοτο αναστροφής της δαβιγατράνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το ciraparantag το οποίο ακόμα όπως αναλύσαμε παραπάνω βρίσκεται σε στάδιο μελετών και δεν έχει λάβει άδεια χρήσης.

Νέοι αιμοστατικοί παράγοντες σε εξέλιξη

Μια συνθετική παραλλαγή του FXa που ονομάζεται PF-05230907 θα μπορούσε να έχει ενδιαφέρον για την αντιστροφή των επιδράσεων των DOAC, ιδιαίτερα των άμεσων αναστολέων του FXa. Αυτή η ένωση περιέχει μια αντικατάσταση αμινοξέων, αλλάζοντας την ισολευκίνη σε λευκίνη σε σύγκριση με το φυσικό FXa, η οποία της δίνει μεγαλύτερη αντίσταση στην αδρανοποίηση από αναστολείς πρωτεάσης πλάσματος από την ενδογενή FXa, ενισχύοντας έτσι τον σχηματισμό θρομβίνης. Το PF-05230907 βρίσκεται επί του παρόντος σε κλινικές μελέτες φάσης Ι ως αιμοστατικός παράγοντας βραχείας δράσης για τη θεραπεία οξέων αιμορραγικών καταστάσεων, χωρίς τη συμμετοχή οποιωνδήποτε DOACs. Ωστόσο, προκαταρκτικές μελέτες έδειξαν ότι η επίδρασή του ήταν επίσης ανιχνεύσιμη όταν υπήρχαν άμεσοι αναστολείς FXa, αντισταθμίζοντας αποτελεσματικά τις επιδράσεις αυτών των αναστολέων in vitro και μετριάζοντας την αιμορραγία που σχετίζεται με το DOAC σε μοντέλα αιμόστασης σε πειραματόζωα. Διάφορες άλλες τεχνητές παραλλαγές FXa, που διαθέτουν τροποποιημένες αλληλουχίες αμινοξέων στις ενεργές τους θέσεις σε σύγκριση με το φυσικό FXa, έχουν επίσης συντεθεί με αρχικό στόχο να παρακαμφθούν οι επιδράσεις των άμεσων αναστολέων FXa στην πήξη. Αυτές οι στοχευμένες τροποποιήσεις οδηγούν σε μειωμένη συγγένεια μεταξύ των άμεσων αναστολέων FXa και αυτών των ανασυνδυασμένων παραλλαγών FXa, ενώ επιτρέπουν στους τελευταίους να διατηρήσουν το ρόλο τους στον καταρράκτη της πήξης. Είναι ενδιαφέρον ότι οι in vitro μελέτες έχουν δείξει την προπηκτική δράση

της παραλλαγής του FXa ακόμα και σε υψηλές συγκεντρώσεις (6 $\mu\text{mol/L}$) απιξαμπάνης και ενδοξαμπάνης. Ακόμη και με αυτά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, η έρευνα δεν έχει προχωρήσει ακόμη στο σημείο των κλινικών δοκιμών¹²⁶.

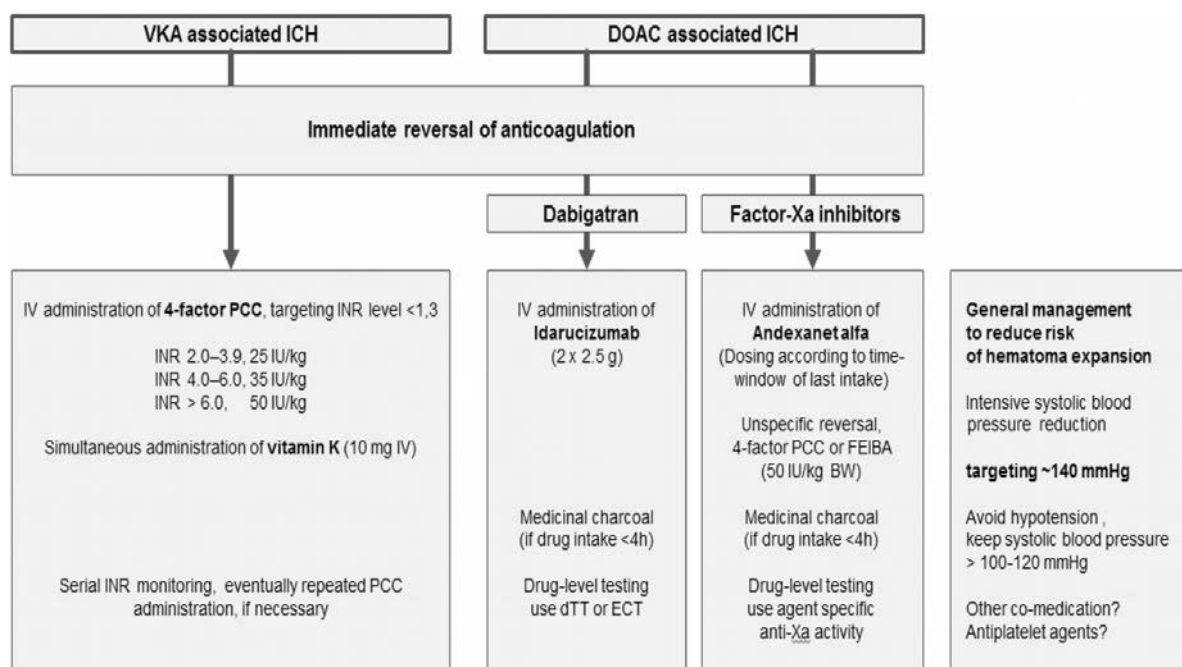


Εικόνα 10: Θέσεις σύνδεσης των ειδικών αντιδότες των DOAC ,
 Πηγή:Ansell J, Laulicht BE, Bakhru SH), Burnett A, Jiang X, Chen L, Baker C, Villano S,Steiner S. Ciraparantag, an anticoagulant reversal drug: mechanism of action, pharmacokinetics, and reversal of anticoagulants. *Blood*. 2021 Jan 7;137:115-125.doi:10.1182/blood.202007116. PMID: 33205809

3.1.2.c. Κατευθυντήριες οδηγίες για αναστροφή των DOACs στην ενδοκράνια αιμορραγία

Οι κατευθυντήριες οδηγίες AHA/ASA 2022 (American Heart Association/American Stroke Association) για την αντιμετώπιση της ενδοκράνιας αιμορραγίας από DOAC συστήνουν τη χορήγηση andexanet – a και Idarucizumab για την αναστροφή των αναστολέων του FXa και της δαβιγατράνης αντίστοιχα. Αν η τελευταία δόση του αντιπηκτικού είναι τις προηγούμενες 2-4 ώρες συστήνουν τη χορήγηση ενεργού άνθρακα, ώστε να περιοριστεί η απορρόφησή του. Επίσης συστήνεται και η χορήγηση 4fPCC ή aPCC όταν τα ειδικά αυτά αντίδοτα δεν είναι διαθέσιμα. Επιπλέον για τη δαβιγατράνη επί ελλείψεως Idarucizumab προτείνεται η διενέργεια αιμοκάθαρσης για την απομάκρυνση του αντιπηκτικού¹²⁷.

Τις ίδιες οδηγίες αντιμετώπισης προτείνει και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία από το 2020 (ESC – European Society of Cardiology)¹²⁸.



Εικόνα 11: Αντιμετώπιση ενδοκράνιας αιμορραγίας από αντιπηκτικά, Πηγή: Kuramatsu JB, Sembill JA, Huttner HB. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage. Crit Care. 2019 Jun 6;23:206. doi: 10.1186/s13054-019-2492-8. PMID: 31171018; PMCID: PMC6555738

3.2 Επανάαρξη αντιπηκτικής αγωγής

Η αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH) είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας αναπηρίας και θνησιμότητας. Η υποτροπή της ICH δεν είναι ασυνήθιστη και το μακροχρόνιο ποσοστό υποτροπιάζουσας ICH για πρώιμους επιζώντες κυμαίνεται από 1,3% έως 7,4% ετησίως, με το υψηλότερο ποσοστό συμβάντων τον πρώτο χρόνο μετά την αιμορραγία. Επιπλέον, οι επιζώντες από ICH διατρέχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρών ισχαιμικών συμβάντων, όπως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου, κυρίως λόγω ότι βρίσκονται ήδη σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η υποτροπιάζουσα ICH ευθύνεται για το 14% των θανάτων σε ασθενείς με ICH που επιβιώνουν στην οξεία φάση, ενώ το ισχαιμικό εγκεφαλικό ευθύνεται για το 5% των μακροχρόνιων θανάτων. Αρκετοί επιζώντες ICH έχουν ισχυρές ενδείξεις για εισαγωγή ή επανάαρξη αντιπηκτικών μετά από ένα οξύ επεισόδιο αιμορραγίας. Από την άλλη πλευρά, η αντιπηκτική θεραπεία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποτροπής της ICH και η διαχείριση τέτοιων θεραπειών είναι συχνά δύσκολη στην κλινική πράξη. Κλινικοί και ακτινολογικοί παράγοντες μπορούν να καθοδηγήσουν τους θεράποντες γιατρούς και να βοηθήσουν στη διαστρωμάτωση κινδύνου της υποτροπής ICH και των ισχαιμικών συμβάντων¹²⁹.

3.2.1 Αξιολόγηση κινδύνου θρομβοεμβολής και αιμορραγίας

Η απόφαση για επανέναρξη της ΟΑC σε έναν ασθενή με ιστορικό ICH απαιτεί αξιολόγηση της θρομβοεμβολικής κατάστασης του κάθε ασθενούς έναντι του κινδύνου αιμορραγίας. Η παρουσία ΚΜ ενέχει έναν μακροπρόθεσμο, συνεχή κίνδυνο θρομβοεμβολής. Άλλες ενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή, όπως προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, ισχαιμία του μυοκαρδίου και οξεία VTE, αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο. Η ίδια η ICH αυξάνει τον κίνδυνο αρτηριακών και VTE συμβάντων, έως και 7% κατά την αρχική νοσηλεία και 9% κατά τις πρώτες 90 ημέρες. Το CHA2DS2-VASc score μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ποσοτικοποιήσει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου για τους ασθενείς με ΚΜ, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με νεφρική ανεπάρκεια. Όσον αφορά τον κίνδυνο αιμορραγίας, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη η θέση της ICH, η αιτιολογία, οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, η γενετική προδιάθεση και η ταυτόχρονη αντιαρρυθμιακή θεραπεία. Η λοβώδης ICH υποτροπιάζει με ρυθμό 4% ετησίως σε σύγκριση με 2% ετησίως για εν τω βάθει ICH. Όσον αφορά τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, η μη ελεγχόμενη η υπέρταση, το κάπνισμα και η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ICH. Γενετικοί παράγοντες όπως ο γονότυπος της απολιποπρωτεΐνης E αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης λοβιακής ICH και οι γενετικές παραλλαγές στο COL4A1 και στο COL4A2 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ICH¹³⁶. Η απεικόνιση εγκεφάλου μπορεί βοηθούν επίσης στη διαστρωμάτωση του κινδύνου, καθώς η νόσος των μικρών αγγείων που βασίζεται σε μαγνητική τομογραφία και οι εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες έχει φανεί ότι συμβάλλουν στον υποτροπιάζοντα κίνδυνο ICH¹³⁷. Μπορεί να υπολογιστεί το HAS-BLED score για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή¹³⁰.

Αν και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να μελετούν την επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς που έχουν υποστεί ένα επεισόδιο ICH, υπάρχει ένας αριθμός πρόσφατων μελετών κοόρτης, οι οποίες έχουν ασχοληθεί με το θέμα αυτό¹³⁰.

Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, οι De Vleeschower et al παρακολούθησαν 108 ασθενείς με ιστορικό ICH, εκ των οποίων οι 56 (52%) με ΚΜ. Το μέσος INR κατά την εισαγωγή ήταν 3,7. Στην ομάδα των 25 ασθενών που συνέχισαν το ΟΑC, κανένας δεν παρουσίασε νέο θρομβοεμβολικό επεισόδιο με τον διάμεσο χρόνο διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής να είναι 11 ημέρες. Στην ομάδα των 81 ασθενών που δεν ξεκίνησαν ξανά το ΟΑC, το ποσοστό θρομβοεμβολής ήταν 8/11.590 απροστάτευτες ημέρες ασθενούς, εκ των οποίων οι 2 ήταν ΙΑΕΕ. Ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος μεταξύ αυτών των 2 ομάδων δεν ήταν σημαντικά στατιστικά διαφορετικός. Ο συνολικός χαμηλός θρομβοεμβολικός κίνδυνος πιστεύεται ότι πιθανώς οφείλεται στην ενεργό θεραπεία 96 ασθενών με ενοξαπαρίνη, 40 mg ημερησίως, ξεκινώντας 1 ημέρα μετά το χειρουργείο και/ή διόρθωση του INR. Από τους 8 ασθενείς που είχαν θρομβωτικό επεισόδιο, οι 4 είχαν κολπική

μαρμαρυγή και πέθαναν ή κατέστησα σοβαρά ανάπηροι. Όσον αφορά την υποτροπιάζουσα ICH, 8 ασθενείς είχαν υποτροπιάζουσα αιμορραγία, εκ των οποίων οι 2 ήταν θανατηφόρες¹³¹.

Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη κοόρτης, οι Majeed et al εξέτασαν τα αποτελέσματα 234 ασθενών με ICH που σχετιζόταν με τη βαρφαρίνη. Από τους 135 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, οι 22 (16%) ξαναέλαβαν τη βαρφαρίνη σε διάμεσο χρόνο 9,2 εβδομάδων. Οι συγγραφείς υπολόγισαν την αναλογία κινδύνου για υποτροπιάζουσα ICH με την επανέναρξη της βαρφαρίνης σε 5,57 (95% CI 1,8–17,2) και για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ως 0,11 (95% CI 0,014–0,89). Ο συνδυασμένος κίνδυνος υποτροπιάζουσας ICH ή ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου φάνηκε να είναι χαμηλότερος με την επανέναρξη της βαρφαρίνης μεταξύ 10 και 30 εβδομάδων¹³².

Σε μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης, οι Kuramatsu et al ανέφεραν τα αποτελέσματα 719 ασθενών μετά από ICH σε παρακολούθηση 1 έτους. Το 24% των ασθενών ξαναπήραν VKA σε διάμεσο χρόνο 31 ημερών. Το ποσοστό επανέναρξης μεταξύ των ασθενών με KM ήταν 19,4% (110/566). Από αυτούς με KM, οι ασθενείς που ξεκίνησαν ξανά την αντιπηκτική θεραπεία είχαν μειωμένο ποσοστό ισχαιμικών επεισοδίων σε σύγκριση με εκείνους που δεν έπαιρναν αντιπηκτική αγωγή [5,5% (6/110) έναντι 5,7% (68/456). $P = 0,008$]. Τα ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων, ωστόσο, δεν ήταν διαφορετικά [7,3% (8/110) έναντι 5,7% (26/456). $P = 0,53$]. Όσον αφορά τη μακροχρόνια θνησιμότητα, η επανέναρξη της VKA είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της αναλογίας κινδύνου 0,258 (95% CI, 0,125–0,534, $P < 0,001$). Αξίζει να σημειωθεί, οι ασθενείς που επανέλαβαν OAC είχαν καλύτερη κατάσταση κατά την εισαγωγή, ήταν νεότεροι και εμφάνισαν καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα κατά το εξιτήριο¹³³.

Οι Nielsen et al εξέτασαν δεδομένα αντιπηκτικής αγωγής σε εθνικό επίπεδο σε 1752 ασθενείς με KM και ICH με μέση βαθμολογία CHA2DS2-VASc 3,9 και μέση βαθμολογία HAS-BLED 3,2. Κατά την έναρξη, το 65% της κοόρτης ήταν σε VKA, το 33% ήταν σε VKA και ένα αντιαιμοπεταλιακό, 2% ήταν σε NOAC και <1% ήταν σε NOAC και ένα αντιαιμοπεταλιακό. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 κατηγορίες θεραπείας: OAC ($n = 621$), αντιαιμοπεταλιακό ($n = 759$) και καμία ($n=372$). Από τους ασθενείς που ξεκίνησαν ξανά το OAC, ο διάμεσος χρόνος για την επανέναρξη ήταν 34 ημέρες. Τα πρωτεύοντα αποτελέσματα μετρήθηκαν μετά από μια περίοδο 6 εβδομάδων για να διασφαλιστεί ότι τα αποτελέσματα δεν σχετίζονται άμεσα με την ένταξη. Μετά την περίοδο των 6 εβδομάδων, εμφανίστηκαν 121/298 (41%) υποτροπιάζοντα συμβάντα ICH. Σε 1 έτος παρακολούθησης, το ποσοστό επαναλαμβανόμενης ICH ανά 100 άτομα-έτη ήταν 8,0 για θεραπεία OAC έναντι 8,6 για μη θεραπεία [προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (AHR) 0,91; 95% CI, 0,56–1,49] και 5,3 για αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (AHR 0,60, 95% CI, 0,37–1,03). Η θεραπεία με OAC συσχετίστηκε με σημαντική μείωση τόσο στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο/συστηματική εμβολή όσο και στα ποσοστά θνησιμότητας από κάθε αιτία με HRs 0,59 (95% CI, 0,33–1,03) και 0,55 (95% CI, 0,37–0,82), αντίστοιχα. Μια επακόλουθη ανάλυση

ευαισθησίας μεταξύ 2 και 10 εβδομάδων δεν επηρέασε τις πρωτογενείς εκβάσεις του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου/συστηματικής εμβολής και της θνησιμότητας από κάθε αιτία, υποστηρίζοντας τη στρατηγική της επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής μετά την ICH σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή¹³⁴. Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η επανέναρξη της βαρφαρίνης σε ασθενείς με ΚΜ και πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία μειώνει τον κίνδυνο ΙΑΕΕ, ενώ μάλλον αυξάνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης ICH.

Σε μια μετά – ανάλυση συνολικά τέσσερις μελέτες από αυτές που συμπεριλήφθηκαν αξιολόγησαν τις συγκρίσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ ΝΟΑΚ και VKA σε ασθενείς με ΚΜ και ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας. Η χρήση των ΝΟΑΚ συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ΑΕΕ (HR, 0,81, 95% CI 0,68–0,95; $p = 0,009$, I² = 0%), θάνατο κάθε αιτίας (HR, 0,68, 95% CI 0,49–0,94; $p = 0,02$; I²=89%) και ενδοκράνια αιμορραγία (HR, 0,66, 95% CI 0,51–0,84; $p = 0,0008$, I² = 14%)¹³⁵.

Σε μια ακόμα μελέτη αξιολογήθηκε το ποσοστό επίπτωσης της υποτροπιάζουσας ICH σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ή VTE που ξαναξεκινούν την αντιπηκτική τους αγωγή μετά από ένα πρώτο επεισόδιο ICH. Λήφθηκαν δεδομένα δύο κοορτών ασθενών με ΚΜ ή ΦΘΕ μετά από μια πρώτη ICH. Η ομάδα των VKA (166 ασθενείς) προέρχεται από τη μελέτη CHIRONE ενώ η ομάδα των DOAC (178 ασθενείς) από το αρχείο της START2 μελέτης. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων ήταν παρόμοια με εξαίρεση τον μεγαλύτερο επιπολασμό ιστορικού προηγούμενου ΑΕΕ/ΤΙΑ σε ασθενείς με DOAC σε σχέση με αυτούς με VKA ($p = 0,02$) και επίπεδα κρεατινίνης ορού >1,5 mg/dL σε ασθενείς με VKA ως προς αυτούς σε DOAC ($p = 0,0001$). Ο δείκτης ICH ήταν αυθόρμητος στο 66,4% και στο 33,7% μεταξύ της κοόρτης DOAC και VKA αντίστοιχα ($p = 0,0001$). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, καταγράφηκαν 14 υποτροπιάζουσες ICH. 9 (ποσοστό 2,5 X 100 ασθενή-έτη) για τους VKA και 5 (ποσοστό 1,3 X 100 ασθενή-έτη) για τους DOAC (Σχετικός κίνδυνος 1,9; 95% CI 0,6 –7,4, $p = 0,2$). Η ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι οι ασθενείς με νέα ICH ήταν πιο συχνά άντρες, υπερτασικοί, με ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ/ΤΙΑ και μεγαλύτεροι από τους ασθενείς χωρίς υποτροπή. Οι ασθενείς με VKA εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής σε σχέση με τους ασθενείς με DOAC (OR 1,9; 95% CI 0,7–6,7). Συμπερασματικά λοιπόν ανιχνεύθηκε μια τάση προς λιγότερες υποτροπές ICH μεταξύ των ασθενών με DOAC σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη¹⁴⁰.

3.2.2 Χρόνος επανέναρξης αντιπηκτικής αγωγής.

Το θέμα του χρόνου επανέναρξης των αντιπηκτικών σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή μετά από ICH δεν έχει εξεταστεί διεξοδικά σε προηγούμενες μελέτες. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από αναδρομικές μελέτες κοόρτης. Σε μια συστηματική μελέτη ανασκόπησης 492

ασθενών με διάφορες ενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι υπήρχε αυξημένος κίνδυνος υποτροπιάζουσας ICH εάν η αντιπηκτική αγωγή επανεκκινηθεί πριν από 72 ώρες και ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών ήταν σημαντικά υψηλότερος εάν η OAC διατηρηθεί πέρα από τις 72 ώρες¹³⁸. Μια άλλη μεγάλη αναδρομική μελέτη κοόρτης που ανέλυσε 234 ασθενείς με ICH σχετιζόμενη με βαρφαρίνη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα OACs θα πρέπει να διακόπτονται για 10-30 εβδομάδες για να αποφευχθεί η υποτροπιάζουσα ICH¹³². Σε μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης με 2619 επιζήσαντες από ενδοκράνια αιμορραγία και κολπική μαρμαρυγή με αναφέρθηκε ότι ο βέλτιστος χρόνος επανέναρξης ήταν 7- 8 εβδομάδες. Για τους άνδρες υψηλού κινδύνου (CHA2DS2-VASc ≥ 6), ο συνολικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου ή αγγειακού θανάτου εντός 3 ετών ήταν 14,3% όταν οι OAC ξεκίνησαν 8 εβδομάδες μετά την ICH έναντι 23,6% χωρίς θεραπεία και 17% έναντι 28,6% για υψηλού κινδύνου γυναίκες (CHA2DS2-VASc ≥ 7)¹³⁹.

TABLE 2. Thrombotic Versus Bleeding Risk Factors

Thrombotic Risk Factors	Major Bleeding Risk Factors
High CHA2DS2-VASc score	Lobar ICH
Acute coronary syndrome	Spontaneous ICH
Venous thrombosis	Uncontrolled hypertension
Mechanical heart valve	Smoking
Hypercoagulable state	Heavy alcohol use
	Genetic predisposition
	Cerebral microbleeds/MRI based small vessel disease
	Cerebral amyloid angiopathy
	High HAS-BLED Score

Πίνακας 5: Θρομβωτικοί και αιμορραγικοί παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς με ICH, Πηγή: Nguyen NY, Frishman WH. Restarting Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation After an Intracranial Hemorrhage. *Cardiol Rev.* 2020 Jul/Aug;28:190-196. doi:10.1097/CRD.000000000000288. PMID: 31985523.

3.2.3 Σύγκλιση ωτίου αριστερού κόλπου

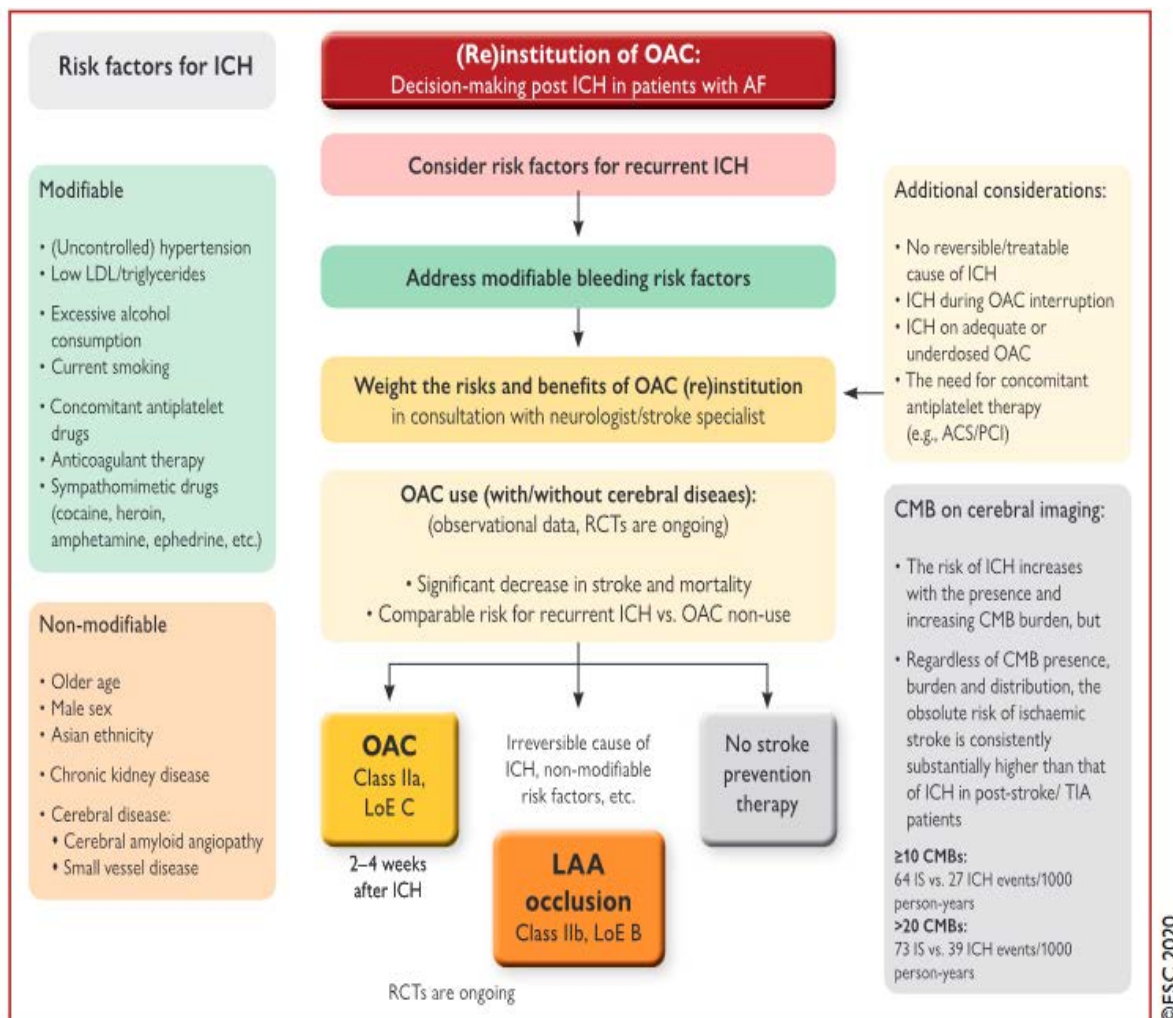
Η σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου (LAAC) είναι μια επικυρωμένη εναλλακτική λύση στην από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (OAC) για την πρόληψη εμβολικών επεισοδίων που σχετίζονται με τη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (AF). Στην τρέχουσα πράξη, η LAAC προτείνεται κυρίως σε ασθενείς με υψηλή συννοσηρότητα με αυξημένο κίνδυνο και των ισχαιμικών αλλά και των αιμορραγικών συμβάντων. Παρά τα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου αυτού του πληθυσμού, η επιτυχία της διαδικασίας και η μακροχρόνια πρόληψη των ισχαιμικών επεισοδίων μετά από LAAC ήταν εξαιρετική. Ωστόσο, σημαντικές ελλείψεις, όπως η εμφάνιση θρόμβου που σχετίζεται με τη συσκευή (DRT – Device Related Thrombosis), περιορίζουν την επέκταση του

LAAC σε έναν ευρύτερο πληθυσμό. Οι αιμορραγικές επιπλοκές μετά την LAAC παραμένουν επίσης ένα ζήτημα, ειδικά κατά τη διάρκεια της εντατικής φάσης της αντιθρομβωτικής θεραπείας που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της DRT, αμέσως μετά τη διαδικασία. Η εύρεση του καταλληλότερου συνδυασμού και διάρκειας της αντιθρομβωτικής θεραπείας είναι, επομένως, κρίσιμη, τόσο για την DRT όσο και για την πρόληψη της αιμορραγίας. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η LAAC έχει εγκριθεί σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και βαθμολογία CHADS2 ≥ 2 ή βαθμολογία CHA2DS2-VASc ≥ 3 , κατάλληλους για βραχυπρόθεσμη λήψη OAC. Εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών, η LAAC προτείνεται ως επί το πλείστον σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο με σχετική ή απόλυτη αντένδειξη για OAC λόγω πρόσφατου αιμορραγικού συμβάντος ή υψηλού κινδύνου μη ελεγχόμενης αιμορραγίας. Έτσι, οι ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη βραχυπρόθεσμη αντιπηκτική αγωγή δεν είναι επιλέξιμοι για LAAC στις Ηνωμένες Πολιτείες, ενώ συνήθως λαμβάνουν θεραπεία εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον τύπο και τη διάρκεια των αντιθρομβωτικών σχημάτων μετά τη διαδικασία¹⁴¹

3.2.4 Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία των ασθενών με ΚΜ μετά από ICH

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2020 η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΜ μετά από ICH θα πρέπει να εξαρτηθεί από την αιτία (τραυματική ή μη) και από τα απεικονιστικά ευρήματα και γι αυτό απαιτείται συνεργασία πολλών ειδικοτήτων. Συστήνεται η χορήγηση των NOAC έναντι των VKA, (σε ασθενείς που έχουν ένδειξη για αυτά) καθώς σχετίζονται με γενικά 50% λιγότερο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σχέση με τους VKA. Η επανέναρξη θα πρέπει να καθυστερείται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες και σε ασθενείς πολύ υψηλού αιμορραγικού κινδύνου θα πρέπει να συζητηθεί το ενδεχόμενο της σύγκλισης του αριστερού ωτίου¹²⁸.

Όσο αναφορά της τελευταίας κατευθυντήριες οδηγίες από AHA/ASA προστίθεται η σύσταση για πρόληψη επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών, ίσως στις 7 – 14 μέρες ανάλογα τον ασθενή. Και από αυτές τις οδηγίες συστήνεται η επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής, για την μείωση της θνησιμότητας και του θρομβωτικού κινδύνου, στις 7 – 8 εβδομάδες αφού έχει γίνει εξατομικευμένη εκτίμηση θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου για τον κάθε ασθενή. Σε ασθενείς με αυτόματη ICH και ΚΜ που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτικά συστήνεται και εδώ η LAAC, για τη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου¹²⁷.



Εικόνα 12: Αλγόριθμος επανέναρξης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΜ μετά από ΙCH

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία παγκοσμίως, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Αναμένεται τα επόμενα χρόνια με τη γήρανση του πληθυσμού η συχνότητά της να αυξηθεί. Λόγω της ασύγχρονης καρδιακής συστολής ευνοείται ο σχηματισμός θρόμβων στις καρδιακές κοιλότητες, ειδικά στον αριστερό κόλπο. Για το λόγο αυτό τα καρδιοεμβολικά ισχαιμικά ΑΕΕ είναι και η πιο συχνή και σημαντική επιπλοκή της κολπικής μαρμαρυγής και αποτελούν το 15 – 20% όλων των ισχαιμικών ΑΕΕ.

Η σημαντικότερη παρέμβαση τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή γίνεται με την πρόληψη των ΑΕΕ, μέσω της χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την έναρξη αντιπηκτικών σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου, όπως υπολογίζεται με το CHA2DS2-VASc score (≥ 2 σε άνδρες και ≥ 3 σε γυναίκες). Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές αντιπηκτικών που έχουν λάβει έγκριση περιλαμβάνουν τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (με κύριους εκπροσώπους τη βαρφαρίνη και την ασενοκουμαρόλη), τους αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη και ενδοξαμπάνη) και τους αναστολείς της θρομβίνης (δαβιγατράνη). Για αρκετές δεκαετίες η βαρφαρίνη αποτελούσε τη μοναδική θεραπευτική επιλογή. Όμως οι δυσκολίες στη χρήση της , όπως η αργή έναρξη δράσης, το στενό θεραπευτικό εύρος και η μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών (λόγω συγκρασιακών παραγόντων ή αλληλεπιδράσεων με τροφές ή φάρμακα) που απαιτούν συχνή παρακολούθηση του INR περιορίσαν τη χρήση της. Γεννήθηκε λοιπόν η ανάγκη για νεότερα αντιπηκτικά χωρίς αυτούς τους περιορισμούς, τα NOAC (Novel Oral Anti Coagulants). Στις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που ακολούθησαν, τα NOAC κατάφεραν να δείξουν τη μη κατωτερότητά τους στην πρόληψη των ΑΕΕ ή των συστηματικών εμβολών σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή σε σύγκριση με η βαρφαρίνη, χωρίς να αυξάνουν τις μείζονες αιμορραγίες και με στατιστικά σημαντική μάλιστα μείωση των ενδοκράνιων αιμορραγιών. Έτσι αποτελούν πλέον την πρώτη επιλογή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας, ενώ αν η κολπική μαρμαρυγή συσχετίζεται με βαλβιδοπάθεια η VKAs είναι η μοναδική επιλογή.

Η πιο σοβαρή και τρομακτική (τόσο για τους γιατρούς, όσο και για τους ασθενείς) επιπλοκή της θεραπείας με αντιπηκτικά είναι η ενδοκράνια αιμορραγία. Αν και δεν είναι τόσο συχνή, καθώς η αυτόματη ενδοκράνια αιμορραγία αφορά μόλις το 0,5 – 1% των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, κατέχει όμως υψηλά ποσοστά θνησιμότητας 50% στον πρώτο μήνα με αυξημένα ποσοστά υπολειπόμενης αναπηρίας. Όταν συμβεί λοιπόν θα πρέπει η αντιμετώπιση να είναι άμεση και έχει ως κύριο στόχο την αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων. Όσο αναφορά τους VKA η χορήγηση βιταμίνης Κ και προθρομβινικών συμπλεγμάτων (PCCs) αποτελούν την ενδεικνυόμενη θεραπεία, ενώ ελλείψει PCC μπορεί να χορηγηθούν και FFP μαζί με

τη βιταμίνη Κ. Για την αναστροφή των NOAC έχουν λάβει έγκριση ειδικά αντίδοτα για την αναστροφή της δράσης τους, συγκεκριμένα το Idarucizumab για τη δαβιγατράνη και το Andexanet – a για τους άμεσους αναστολείς του παράγοντα Χα, όμως η διαθεσιμότητά τους είναι περιορισμένη. Επιπλέον αναμένονται αποτελέσματα μελετών για ένα νέο φάρμακο το ciraparantag που λειτουργεί ως καθολικό αντίδοτο για όλα τα από του στόματος αντιπηκτικά και τις ηπαρίνες.

Ένα ακόμη ζήτημα που ανακύπτει στους ασθενείς αυτούς μετά από ενδοκράνια αιμορραγία είναι το πότε και αν θα ξαναρχίσουν την αντιπηκτική τους αγωγή. Η απόφαση αυτή καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ του κινδύνου αιμορραγίας και θρομβοεμβολής για τον κάθε ασθενή. Από τα δεδομένα της σύγχρονης βιβλιογραφίας φαίνεται ότι η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετά από ενδοκράνια αιμορραγία μειώνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο και την θνησιμότητα και δεν αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Όσο αναφορά για τη βέλτιστη χρονική στιγμή για την επανέναρξη δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα από τις υπάρχουσες μελέτες με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες να προτείνουν τις δύο εβδομάδες, σε ασθενείς αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου (όπως πχ με προσθετική βαλβίδα) και γενικά να ξεκινά μετά τις 4 εβδομάδες, αφού έχει ελεγχθεί πρώτα και το εγκεφαλικό αιμάτωμα με απεικονιστικό έλεγχο. Στους ασθενείς τώρα που είναι υψηλού αιμορραγικού κινδύνου προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες το ενδεχόμενο σύγκλισης του ωτίου του αριστερού κόλπου. Γενικά το θέμα της επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής σε αυτή την ομάδα ασθενών χρήζει περισσότερης μελέτης που θα διευκρινίζουν την επιλογή του αντιπηκτικού, το χρόνο και τον τρόπο της επανέναρξης καθώς και τις ενδείξεις για εφαρμογή εναλλακτικών παρεμβάσεων, όπως είναι η σύγκλιση του αριστερού κόλπου.

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η κολλική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία και η πιο συχνή αιτία ΙΑΕΕ
- Ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 για τους άνδρες και ≥ 3 για τις γυναίκες είναι αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου και χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής.
- Τα διαθέσιμα αντιπηκτικά είναι οι VKAs και τα DOAC
- Τα DOACs είναι το ίδιο αποτελεσματικά με τους VKAs στη μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου, υπερέχουν όμως γιατί εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά ενδοκράνιας αιμορραγίας, όταν δίνονται σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας.
- Η ενδοκράνια αιμορραγία αποτελεί τη πιο σοβαρή επιπλοκή των αντιπηκτικών με πολύ άσχημη πρόγνωση και υψηλά ποσοστά θανάτων και αναπηρίας.
- Αντιμετώπιση περιλαμβάνει διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου και χορήγηση ειδικών και μη ειδικών αντιδότην για την αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών.
- Για την αναστροφή των VKA προτείνονται τα PCC και βιταμίνη K
- Για την αναστροφή της δαβιγατράνης συστήνεται η χορήγηση Idarucizumab και για τους αναστολείς του παράγοντα Χα (απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη) η χορήγηση andexanet – a και σε περιπτώσεις μη διαθεσιμότητας τους προτείνονται τα προθρομβινικά συμπλέγματα.
- Η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής γίνεται αφού ληφθούν υπόψη ο αιμορραγικός και ο θρομβωτικός κίνδυνος του κάθε ασθενή.
- Πρέπει να γίνεται συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής καθώς μειώνει το θρομβοεμβολικό κίνδυνο χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο νέας αιμορραγίας.
- Από τις κατευθυντήριες οδηγίες υπάρχει η σύσταση για επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σε 2 – 4 εβδομάδες.
- Σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου πρέπει να σκεφτόμαστε το ενδεχόμενο της σύγκλισης του αριστερού ωτίου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J Bax, Carina Blomström-Lundqvist, Giuseppe Boriani, Manuel Castella, Gheorghe-Andrei Dan, Polychronis E Dilaveris, Laurent Fauchier, Gerasimos Filippatos, Jonathan M Kalman, Mark La Meir, Deirdre A Lane, Jean-Pierre Lebeau, Maddalena Lettino, Gregory Y H Lip, Fausto J Pinto, G Neil Thomas, Marco Valgimigli, Isabelle C Van Gelder, Bart P Van Putte, Caroline L Watkins, ESC Scientific Document Group , 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373–498, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
2. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 21;23(1):6. doi: 10.3390/ijms23010006. PMID: 35008432; PMCID: PMC8744894.
3. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, Deswal A, Eckhardt LL, Goldberger ZD, Gopinathannair R, Gorenek B, Hess PL, Hlatky M, Hogan G, Ibeh C, Indik JH, Kido K, Kusumoto F, Link MS, Linta KT, Marcus GM, McCarthy PM, Patel N, Patton KK, Perez MV, Piccini JP, Russo AM, Sanders P, Streur MM, Thomas KL, Times S, Tisdale JE, Valente AM, Van Wagoner DR; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193. Epub 2023 Nov 30. Erratum in: *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e167. doi: 10.1161/CIR.0000000000001207. Erratum in: *Circulation*. 2024 Feb 27;149(9):e936. doi: 10.1161/CIR.0000000000001218. Erratum in: *Circulation*. 2024 Jun 11;149(24):e1413. doi: 10.1161/CIR.0000000000001263. PMID: 38033089; PMCID: PMC11095842.
4. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020 Jan;106(1):10-17. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314898. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31533990; PMCID: PMC7881355.

5. Douxfils, J., Tamigniau, A., Chatelain, B. et al. Measurement of non-VKA oral anticoagulants versus classic ones: the appropriate use of hemostasis assays. *Thrombosis J* 12, 24 (2014). <https://doi.org/10.1186/1477-9560-12-24>

6. Gao Xinxing , Cai Xingming , Yang Yunyao , Zhou Yue , Zhu Wengen ,Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8 2021 URL=<https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2021.757087>, DOI=10.3389/fcvm.2021.757087, ISSN=2297-055X

7. Douketis J, Undas A, Zawilska K. Vitamin K Antagonists (VKAs). McMaster Textbook of Internal Medicine. Kraków: Medycyna Praktyczna. <https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.2.34.4>. Accessed July 31, 2024.

8. Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Apr;43(3):365-379. doi: 10.1007/s11239-016-1446-0. PMID: 27896543; PMCID: PMC5337242.

9. Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Steven J. Skates, Ph.D., Mary A. Sheehan, R.N., and Daniel E. Singer, M.D. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation *New England Journal of Medicine* [Volume 335 • Number 8 • August 22, 1996](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199608223350802) , Pages: 540 – 546 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199608223350802>

10. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 12;167(3):239-45. doi: 10.1001/archinte.167.3.239. PMID: 17296878.

11. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, Schein JR, Raut MK, Coleman CI. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J*. 2014 Jun 24;12:14. doi: 10.1186/1477-9560-12-14. PMID: 25024644; PMCID: PMC4094926.

12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8. doi: 10.1161/01.str.22.8.983. PMID: 1866765.
13. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghatti A, Wolfe CD, Inzitari D. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001 Feb;32(2):392-8. doi: 10.1161/01.str.32.2.392. PMID: 11157172.
14. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GYH. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e531S-e575S. doi: 10.1378/chest.11-2304. PMID: 22315271; PMCID: PMC3278056.
15. Ferri, N.; Colombo, E.; Tenconi, M.; Baldessin, L.; Corsini, A. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics* 2022, 14, 1120. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061120>
16. Guo Z, Ding X, Ye Z, Chen W, Chen Y. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients with previous stroke or intracranial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol*. 2021 Jul;44(7):917-924. doi: 10.1002/clc.23647. Epub 2021 May 20. PMID: 34013988; PMCID: PMC8259149.
17. Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Apr;43(3):365-379. doi: 10.1007/s11239-016-1446-0. PMID: 27896543; PMCID: PMC5337242.
18. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, Eikelboom J, Giugliano RP, Morrow DA, Patel MR, Wallentin L, Alexander JH, Cecilia Bahit M, Benz AP, Bohula EA, Chao TF, Dyal L, Ezekowitz M, A A Fox K, Gencer B, Halperin JL, Hijazi Z, Hohnloser SH, Hua K, Hylek E, Toda

Kato E, Kuder J, Lopes RD, Mahaffey KW, Oldgren J, Piccini JP, Ruff CT, Steffel J, Wojdyla D, Granger CB; COMBINE AF (A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation) Investigators. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation*. 2022 Jan 25;145(4):242-255. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355. Epub 2022 Jan 5. Erratum in: *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):e640. doi: 10.1161/CIR.0000000000001058. PMID: 34985309; PMCID: PMC8800560.

19. Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020 Aug;34(4):555-568. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3. PMID: 32350792; PMCID: PMC7334273.

20. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khalidi H, Alings M, Xavier D, Ansell J, Goto S, Ruzyllo W, Rosenqvist M, Verheugt FW, Zhu J, Granger CB, Wallentin L. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2015 May 21;36(20):1264-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu463. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25499871.

21. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 8;64(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 16;64(11):1186. PMID: 24998121.

22. M. Edip Gurol, MD, MSc Non-Pharmacological Management of Atrial Fibrillation in Patients at High Intracranial Hemorrhage Risk Stroke. 2018 January ; 49(1): 247–254. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017081.

23. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, Horton RP, Buchbinder M, Neuzil P, Gordon NT, Holmes DR Jr; PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 19;70(24):2964-2975. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021. Epub 2017 Nov 4. PMID: 29103847.

24. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):534-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X. Erratum in: *Lancet*. 2009 Nov 7;374(9701):1596. PMID: 19683639.

25. José A. Joglar, MD, FACC, FAHA, FHRS, Mina K. Chung, MD, FACC, FAHA, FHRS, Anastasia L. Armbruster, PharmD, FACC, Emelia J. Benjamin, MD, ScM, FACC, FAHA, Janice Y. Chyou, MD, FACC, FAHA, FHRS, Edmond M. Cronin, MB, BCh, BAO, FHRS, Anita Deswal, MD, MPH, FACC, FAHA, Lee L. Eckhardt, MD, MS, FHRS, Zachary D. Goldberger, MD, FACC, FAHA, FHRS, Rakesh Gopinathannair, MD, MA, FACC, FAHA, FHRS, Bulent Gorenek, MD, FACC, Paul L. Hess, MD, MHS, Mark Hlatky, MD, FACC, FAHA, Gail Hogan, Chinwe Ibeh, MD, Julia H. Indik, MD, PhD, FACC, FAHA, FHRS, Kazuhiko Kido, PharmD, PhD, MS, FCCP, Fred Kusumoto, MD, FACC, FAHA, FHRS, Mark S. Link, MD, FACC, FAHA, FHRS, Kathleen T. Linta, Gregory M. Marcus, MD, MAS, FACC, FAHA, FHRS, Patrick M. McCarthy, MD, FACC, Nimesh Patel, MD, Kristen K. Patton, MD, FACC, FAHA, FHRS, Marco V. Perez, MD, FAHA, Jonathan P. Piccini, MD, MHS, FACC, FAHA, FHRS, Andrea M. Russo, MD, FACC, FAHA, FHRS, Prashanthan Sanders, MBBS, PhD, FAHA, FHRS, Megan M. Streur, PhD, MN, ARNP, Kevin L. Thomas, MD, FACC, FHRS, Sabrina Times, DHSC, MPH, James E. Tisdale, PharmD, FACC, FAHA, FCCP, Anne Marie Valente, MD, FACC, FAHA, and David R. Van Wagoner, PhD, FAHA, FHRS 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines *Circulation* Volume 149, Issue 1, 2 January 2024; Pages e1-e156 <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>

26. Caceres JA, Goldstein JN. Intracranial hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*. 2012 Aug;30(3):771-94. doi: 10.1016/j.emc.2012.06.003. PMID: 22974648; PMCID: PMC3443867.

27. Naidech AM. Intracranial hemorrhage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184(9):998-1006. doi: 10.1164/rccm.201103-0475CI. PMID: 22167847; PMCID: PMC3361326.

28. Garg R, Biller J. Recent advances in spontaneous intracerebral hemorrhage. *F1000Res*. 2019 Mar 18;8:F1000 Faculty Rev-302. doi: 10.12688/f1000research.16357.1. PMID: 30906532; PMCID: PMC6426087.
29. Schrag M, Kirshner H. Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 21;75(15):1819-1831. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.066. PMID: 32299594.
30. Jain A, Malhotra A, Payabvash S. Imaging of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neuroimaging Clin N Am*. 2021 May;31(2):193-203. doi: 10.1016/j.nic.2021.02.003. PMID: 33902874; PMCID: PMC8820948.
31. Stacy Z, Richter S. Practical Considerations for the Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb*. 2017;23(1):5-19. doi:10.1177/1076029616634886
32. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: Multicentre experience with the AMPLATZER cardiac plug. *EuroIntervention*. 2016; 11:1170–1179. [PubMed: 25604089]
33. Ailawadi G, Gerdisch MW, Harvey RL, Hooker RL, Damiano RJ Jr, Salamon T, et al. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: Early results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142:1002–1009. 1009 e1001. [PubMed: 21906756]
34. Kase CS, Robinson RK, Stein RW, DeWitt LD, Hier DB, Harp DL, Williams JP, Caplan LR, Mohr JP. Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1985 Jul;35(7):943-8. doi: 10.1212/wnl.35.7.943. PMID: 4010961.
35. Morotti A, Goldstein JN. Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 Nov;34(4):883-899. doi: 10.1016/j.emc.2016.06.010. Epub 2016 Sep 3. PMID: 27741993; PMCID: PMC5089075.
36. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2022 Sep 10;400(10355):846-862. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00938-2. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35985353; PMCID: PMC9987649.

37. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, Émond M, Worster A, Lee JS, Mackey D, Pauls M, Lesiuk H, Symington C, Wells GA. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 2013 Sep 25;310(12):1248-55. doi: 10.1001/jama.2013.278018. PMID: 24065011.
38. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):e519-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581975. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20595669.
39. Scruton TJ. Updates on the diagnosis and management of subdural hematoma. *JAAPA*. 2024 Aug 1;37(8):9-15. doi: 10.1097/01.JAA.0000000000000055. Epub 2024 Jul 25. PMID: 38980290.
40. Ruschel LG, Rego FM, Milano JB, Jung GS, Silva LF Jr, Ramina R. Spontaneous intracranial epidural hematoma during rivaroxaban treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016 Nov;62(8):721-724. doi: 10.1590/1806-9282.62.08.721. PMID: 27992010.
41. Khairat A, Waseem M. Epidural Hematoma. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30085524.
42. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):256-62. doi: 10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8. Epub 2005 Dec 8. PMID: 16339459.
43. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4. PMID: 16765759.
44. Blackshear JL, Baker VS, Rubino F, et al. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9028):633-638. doi:10.1016/S0140-6736(96)03487-3

45. Lane DA, Kamphuisen PW, Minini P, Büller HR, Lip GYH. Bleeding risk in patients with atrial fibrillation: the AMADEUS study. *Chest*. 2011 Jul;140(1):146-155. doi: 10.1378/chest.10-3270. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21415134.
46. Lopes LC, Spencer FA, Neumann I, Ventresca M, Ebrahim S, Zhou Q, Bhatnaga N, Schulman S, Eikelboom J, Guyatt G. Bleeding risk in atrial fibrillation patients taking vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Sep;94(3):367-75. doi: 10.1038/clpt.2013.99. Epub 2013 May 13. PMID: 23670121.
47. Björck F, Renlund H, Lip GY, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016 May 1;1(2):172-80. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0199. PMID: 27437888.
48. Gladstone DJ, Bui E, Fang J et al (2009) Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 40:235–240
49. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. 2012 Aug;125(8):773-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.033. PMID: 22840664.
50. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1877. PMID: 19717844.
51. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 Mar;9(2):126-34. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002369. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26812933.
52. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J,

Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21870978.

53. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21309657.

54. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Jan;49(1):98-106. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018395. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29167388.

55. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21830957.

56. Jiang H, Jiang Y, Ma H, Zeng H, Lv J. Effects of rivaroxaban and warfarin on the risk of gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021 Sep;44(9):1208-1215. doi: 10.1002/clc.23690. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34302375; PMCID: PMC8427974.

57. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24251359.

58. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, Nordio F, Murphy SA, Kimura T, Jin J, Lanz H, Mercuri M, Braunwald E, Antman EM. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 20;5(5):e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432. PMID: 27207971; PMCID: PMC4889207.
59. Kirchhof P, Bakhai A, de Asmundis C, de Groot JR, Deharo JC, Kelly P, Lopez-de-Sa E, Monteiro P, Fronk EM, Lamparter M, Laeis P, Smolnik R, Steffel J, Waltenberger J, Weiss TW, De Caterina R; ETNA-AF-Europe investigators. Long-term effectiveness and safety of edoxaban in patients with atrial fibrillation: 4-year data from the ETNA-AF-Europe study. *Int J Cardiol.* 2024 Aug 1;408:132118. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132118. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38697397.
60. Okumura K, Yamashita T, Akao M, Atarashi H, Ikeda T, Koretsune Y, Shimizu W, Suzuki S, Tsutsui H, Toyoda K, Hirayama A, Yasaka M, Yamaguchi T, Teramukai S, Kimura T, Morishima Y, Takita A, Inoue H. Oral Anticoagulants in Very Elderly Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With High Bleeding Risks: ANAFIE Registry. *JACC Asia.* 2022 Nov 15;2(6):720-733. doi: 10.1016/j.jacasi.2022.07.008. PMID: 36444326; PMCID: PMC9700004.
61. Lee KH, Chen YF, Yeh WY, Yeh JT, Yang TH, Chou CY, Chang YL, Wang WT, Chiang CE, Chen CH, Cheng HM. Optimal stroke preventive strategy for patients aged 80 years or older with atrial fibrillation: a systematic review with traditional and network meta-analysis. *Age Ageing.* 2022 Dec 5;51(12):afac292. doi: 10.1093/ageing/afac292. Erratum in: *Age Ageing.* 2023 Jan 8;52(1):afad002. doi: 10.1093/ageing/afad002. PMID: 36571776.
62. Hu J, Zhou Y, Cai Z. Outcome of novel oral anticoagulant versus warfarin in frail elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Acta Clin Belg.* 2023 Oct;78(5):367-377. doi: 10.1080/17843286.2023.2179908. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36814097.
63. Deitelzweig, S., Bergrath, E., di Fusco, M., Kang, A., Savone, M., Cappelleri, J. C., ... Fahrbach, K. (2022). Real-world Evidence Comparing Oral Anticoagulants in non-valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network meta-analysis. *Future Cardiology*, 18(5), 393–405. <https://doi.org/10.2217/fca-2021-0120>

64. Wu T, Lv C, Wu L, Chen W, Lv M, Jiang S, Zhang J. Risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2022 Feb;269(2):664-675. doi: 10.1007/s00415-021-10448-2. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33594452
65. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Bodalia PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359:j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058. Erratum in: *BMJ*. 2017 Dec 4;359:j5631. doi: 10.1136/bmj.j5631. Erratum in: *BMJ*. 2018 May 23;361:k2295. doi: 10.1136/bmj.k2295. PMID: 29183961; PMCID: PMC5704695
66. Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, Coluccio V, Marrazzo A, Athanasiou A, Di Girolamo M, Cappi C, Marietta M, Capitelli M. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Adv Ther*. 2023 Jan;40(1):41-66. doi: 10.1007/s12325-022-02333-9. Epub 2022 Oct 16. PMID: 36244055; PMCID: PMC9569921.
67. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*. 2009 Feb;40(2):394-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.523209. Epub 2008 Nov 26. PMID: 19038914.
68. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jun;85(6):660-7. doi: 10.1136/jnnp-2013-306476. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24262916.
69. Samarasekera N, Fonville A, Lerpiniere C, Farrall AJ, Wardlaw JM, White PM, Smith C, Al-Shahi Salman R; Lothian Audit of the Treatment of Cerebral Haemorrhage Collaborators. Influence of intracerebral hemorrhage location on incidence, characteristics, and outcome: population-based study. *Stroke*. 2015 Feb;46(2):361-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007953. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25586833.

70. Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. *Stroke*. 2017 May;48(5):1432-1437. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013343. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28400486.
71. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P; CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008 Nov;39(11):2993-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.520668. Epub 2008 Aug 14. PMID: 18703803.
72. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):256-62. doi: 10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8. Epub 2005 Dec 8. PMID: 16339459.
73. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004 Sep 28;63(6):1059-64. doi: 10.1212/01.wnl.0000138428.40673.83. PMID: 15452298.
74. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, Khatri P, Stettler B, Adeoye O, Moomaw CJ, Broderick JP, Woo D. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008 Sep 30;71(14):1084-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000326895.58992.27. PMID: 18824672; PMCID: PMC2668872.
75. Pezzini A, Grassi M, Paciaroni M, Zini A, Silvestrelli G, Del Zotto E, Caso V, Dell'Acqua ML, Giossi A, Volonghi I, Simone AM, Lanari A, Costa P, Poli L, Morotti A, De Giuli V, Pepe D, Gamba M, Ciccone A, Ritelli M, Colombi M, Agnelli G, Padovani A; Multicenter Study on Cerebral Hemorrhage in Italy (MUCH-Italy) Investigators. Antithrombotic medications and the etiology of intracerebral hemorrhage: MUCH-Italy. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):529-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000000108. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24431299.
76. Purruicker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Hennerici MG, Poli S, Kleinschnitz C, Steiner T, Heuschmann PU, Veltkamp R. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol*. 2016 Feb;73(2):169-77. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.3682. PMID: 26660118.

77. Wilson D, Charidimou A, Shakeshaft C, Ambler G, White M, Cohen H, Yousry T, Al-Shahi Salman R, Lip GY, Brown MM, Jäger HR, Werring DJ; CROMIS-2 collaborators. Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type. *Neurology*. 2016 Jan 26;86(4):360-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000002310. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26718576; PMCID: PMC4776084.
78. Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, Basir G, Purruicker JC, Rizos T, Sobowale OA, Sallinen H, Yeh SJ, Wu TY, Ferrigno M, Houben R, Schreuder FHBM, Perry LA, Tanaka J, Boulanger M, Al-Shahi Salman R, Jäger HR, Ambler G, Shakeshaft C, Yakushiji Y, Choi PMC, Staals J, Cordonnier C, Jeng JS, Veltkamp R, Dowlathshahi D, Engelter ST, Parry-Jones AR, Meretoja A, Werring DJ; And the CROMIS-2 collaborators. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology*. 2017 May 2;88(18):1693-1700. doi: 10.1212/WNL.0000000000003886. Epub 2017 Apr 5. Erratum in: *Neurology*. 2018 Jun 5;90(23):1084. doi: 10.1212/WNL.0000000000004976. PMID: 28381513; PMCID: PMC5409844.
79. Foerch C, Lo EH, van Leyen K, Lauer A, Schaefer JH. Intracerebral Hemorrhage Formation Under Direct Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):1034-1042. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023722. PMID: 30869572.
80. Kuramatsu JB, Sembill JA, Huttner HB. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care*. 2019 Jun 6;23(1):206. doi: 10.1186/s13054-019-2492-8. PMID: 31171018; PMCID: PMC6555738.
81. Ray B, Keyrouz SG. Management of anticoagulant-related intracranial hemorrhage: an evidence-based review. *Crit Care*. 2014 May 23;18(3):223. doi: 10.1186/cc13889. PMID: 24970013; PMCID: PMC4056075.
82. Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, del Zoppo GJ, Kumar MA, Peerschke EI, Stiefel MF, Teitelbaum JS, Wartenberg KE, Zerfoss CL. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016 Feb;24(1):6-46. doi: 10.1007/s12028-015-0222-x. PMID: 26714677.

83. Hung A, Singh S, Tait RC. A prospective randomized study to determine the optimal dose of intravenous vitamin K in reversal of over-warfarinization. *Br J Haematol*. 2000 Jun;109(3):537-9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02001.x. PMID: 10886201.
84. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, Mueller S, Meyding-Lamade U, Strobl R, Mansmann U, Schwab S, Steiner T. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1465-70. doi: 10.1161/01.STR.0000221786.81354.d6. Epub 2006 May 4. PMID: 16675739.
85. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res*. 2002 Oct 1;108(1):25-30. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00402-4. PMID: 12586128.
86. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, Yan B, van Nieuwenhuizen KM, Dequatre-Ponchelle N, Lee-Archer M, Horstmann S, Wilson D, Pomero F, Masotti L, Lerpiniere C, Godoy DA, Cohen AS, Houben R, Al-Shahi Salman R, Pennati P, Fenoglio L, Werring D, Veltkamp R, Wood E, Dewey HM, Cordonnier C, Klijn CJ, Meligeni F, Davis SM, Huhtakangas J, Staals J, Rosand J, Meretoja A. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2015 Jul;78(1):54-62. doi: 10.1002/ana.24416. Epub 2015 May 14. PMID: 25857223; PMCID: PMC4654243.
87. Frontera JA, Gordon E, Zach V, Jovine M, Uchino K, Hussain MS, Aledort L. Reversal of coagulopathy using prothrombin complex concentrates is associated with improved outcome compared to fresh frozen plasma in warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014 Dec;21(3):397-406. doi: 10.1007/s12028-014-9972-0. PMID: 24671832.
88. Menzin J, White LA, Friedman M, Nichols C, Menzin J, Hoesche J, Bergman GE, Jones C. Factors associated with failure to correct the international normalised ratio following fresh frozen plasma administration among patients treated for warfarin-related major bleeding. An analysis of electronic health records. *Thromb Haemost*. 2012 Apr;107(4):662-72. doi: 10.1160/TH11-09-0646. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22318400.

89. Lee SB, Manno EM, Layton KF, Wijidicks EF. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1272-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000238104.75563.2f. PMID: 17030765.

90. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4871-9. doi: 10.1182/blood-2007-10-120543. Epub 2008 Feb 28. PMID: 18309033.

91. Ostermann H, Haertel S, Knaub S, Kalina U, Jung K, Pabinger I. Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2007 Oct;98(4):790-7. PMID: 17938803.

92. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013 Sep 10;128(11):1234-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23935011; PMCID: PMC6701181.

93. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S-e184S. doi: 10.1378/chest.11-2295. PMID: 22315259; PMCID: PMC3278055.

94. Yasaka M, Brainsky A, Toyoda K. Prothrombin Complex Concentrate for Vitamin K Antagonist-Associated Intracranial Hemorrhage - Global Evidence and the Japanese Perspective. *Circ J*. 2017 Oct 25;81(11):1564-1573. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0428. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28724836.

95. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, Nahirniak S, Bernbaum ML, Giulivi A, Wasserman JK, Poon MC, Coutts SB; Canadian PCC Registry (CanPro) Investigators. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1812-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.652065. Epub 2012 May 3. PMID: 22556194.

96. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, Brenner B. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2004;113(6):371-8. doi: 10.1016/j.thromres.2004.04.004. PMID: 15226091.
97. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus.* 2010 Jul;8(3):149-54. doi: 10.2450/2010.0149-09. PMID: 20671873; PMCID: PMC2906185.
98. Steiner T, Poli S, Griebel M, Hüsing J, Hajda J, Freiburger A, Bendszus M, Bösel J, Christensen H, Dohmen C, Hennerici M, Kollmer J, Stetefeld H, Wartenberg KE, Weimar C, Hacke W, Veltkamp R. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2016 May;15(6):566-73. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00110-1. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27302126.
99. Yin EB, Tan B, Nguyen T, Salazar M, Putney K, Gupta P, Suarez JJ, Bershad EM. Safety and Effectiveness of Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) and Fresh Frozen Plasma in Oral Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage: A Retrospective Analysis. *Neurocrit Care.* 2017 Aug;27(1):51-59. doi: 10.1007/s12028-017-0383-x. PMID: 28243997.
100. Guest JF, Watson HG, Limaye S. Modeling the cost-effectiveness of prothrombin complex concentrate compared with fresh frozen plasma in emergency warfarin reversal in the United Kingdom. *Clin Ther.* 2010 Dec;32(14):2478-93. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.011. PMID: 21353116.
101. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008 May 15;358(20):2127-37. doi: 10.1056/NEJMoa0707534. PMID: 18480205.
102. Christensen H, Cordonnier C, Kõrv J, Lal A, Ovesen C, Puruckar JC, Toni D, Steiner T. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J.* 2019 Dec;4(4):294-306. doi: 10.1177/2396987319849763. Epub 2019 May 14. PMID: 31903428; PMCID: PMC6921939.

103. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069. Epub 2015 May 28. PMID: 26022637.
104. Bower MM, Sweidan AJ, Shafie M, Atallah S, Groysman LI, Yu W. Contemporary Reversal of Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Feb;50(2):529-536. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023840. PMID: 30636573.
105. Zhou W, Zorn M, Nawroth P, Bütehorn U, Perzborn E, Heitmeier S, Veltkamp R. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):771-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.675231. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23339956.
106. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, Bendszus M, Heiland S, van Ryn J, Veltkamp R. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3594-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.624650. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21998060.
107. Strein M, May S, Brophy GM. Anticoagulation reversal for intracranial hemorrhage in the era of the direct oral anticoagulants. *Curr Opin Crit Care*. 2020 Apr;26(2):122-128. doi: 10.1097/MCC.0000000000000706. PMID: 32022724.
108. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017;130(15):1706-1712. doi:10.1182/blood-2017-05-782060
109. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018;83(1):186-196. doi:10.1002/ana.25134

110. Al-Kawaz MN, Hanley DF, Ziai W. Advances in Therapeutic Approaches for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurotherapeutics*. 2020 Oct;17(4):1757-1767. doi: 10.1007/s13311-020-00902-w. PMID: 32720246; PMCID: PMC7851203.
111. Panos NG, Cook AM, John S, Jones GM; Neurocritical Care Society (NCS) Pharmacy Study Group. Factor Xa Inhibitor-Related Intracranial Hemorrhage: Results From a Multicenter, Observational Cohort Receiving Prothrombin Complex Concentrates. *Circulation*. 2020 May 26;141(21):1681-1689. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045769. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32264698.
112. Benz AP, Eikelboom JW. Prothrombin Complex Concentrates for Intracranial Hemorrhage on Factor Xa Inhibitors. *Circulation*. 2020 May 26;141(21):1690-1692. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046932. Epub 2020 May 26. PMID: 32453664.
113. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Nakamya J, Lim WT, Crowther M; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016 Sep 22;375(12):1131-41. doi: 10.1056/NEJMoa1607887. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27573206; PMCID: PMC5568772.
114. Nestor MA, Boling B. Reversing Direct Oral Anticoagulants in Acute Intracranial Hemorrhage. *Crit Care Nurse*. 2019 Jun;39(3):e1-e8. doi: 10.4037/ccn2019160. PMID: 31154337.
115. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1326-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30730782; PMCID: PMC6699827.
116. Sutton SS, Magagnoli J, Cummings TH, Dettling T, Lovelace B, Christoph MJ, Hardin JW. Real-world clinical outcomes among US Veterans with oral factor xa inhibitor-related

major bleeding treated with andexanet alfa or 4-factor prothrombin complex concentrate. *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Jul;56(1):137-146. doi: 10.1007/s11239-023-02820-y. Epub 2023 May 23. Erratum in: *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Aug;56(2):360. doi: 10.1007/s11239-023-02841-7. PMID: 37219827; PMCID: PMC10284962.

117. Demchuk AM, Yue P, Zotova E, Nakamya J, Xu L, Milling TJ Jr, Ohara T, Goldstein JN, Middeldorp S, Verhamme P, Lopez-Sendon JL, Conley PB, Curnutte JT, Eikelboom JW, Crowther M, Connolly SJ; ANNEXA-4 Investigators. Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):2096-2105. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030565. Epub 2021 May 10. Erratum in: *Stroke*. 2021 Aug;52(8):e525. doi: 10.1161/STR.0000000000000386. PMID: 33966491; PMCID: PMC8140631.

118. Demchuk AM, Yue P, Zotova E, Nakamya J, Xu L, Milling TJ Jr, Ohara T, Goldstein JN, Middeldorp S, Verhamme P, Lopez-Sendon JL, Conley PB, Curnutte JT, Eikelboom JW, Crowther M, Connolly SJ; ANNEXA-4 Investigators. Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):2096-2105. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030565. Epub 2021 May 10. Erratum in: *Stroke*. 2021 Aug;52(8):e525. doi: 10.1161/STR.0000000000000386. PMID: 33966491; PMCID: PMC8140631.

119. Leentjens J, Middeldorp S, Jung C. A short review of ciraparantag in perspective of the currently available anticoagulant reversal agents. *Drug Discov Today*. 2022 Oct;27(10):103332. doi: 10.1016/j.drudis.2022.07.017. Epub 2022 Aug 3. PMID: 35933085.

120. Ansell J, Laulicht BE, Bakhru SH, Burnett A, Jiang X, Chen L, Baker C, Villano S, Steiner S. Ciraparantag, an anticoagulant reversal drug: mechanism of action, pharmacokinetics, and reversal of anticoagulants. *Blood*. 2021 Jan 7;137(1):115-125. doi: 10.1182/blood.2020007116. PMID: 33205809.

121. Ansell J, Bakhru S, Laulicht BE, Tracey G, Villano S, Freedman D. Ciraparantag reverses the anticoagulant activity of apixaban and rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Eur Heart J*. 2022 Mar 7;43(10):985-992. doi: 10.1093/eurheartj/ehab637. PMID: 34534272; PMCID: PMC8900496.

122. Singh T, Maw TT, Henry BL, Pastor-Soler NM, Unruh ML, Hallows KR, Nolin TD. Extracorporeal therapy for dabigatran removal in the treatment of acute bleeding: a single center experience. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep;8(9):1533-9. doi: 10.2215/CJN.01570213. Epub 2013 May 23. PMID: 23704302; PMCID: PMC3805068.
123. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, Nar H, Litzenburger T. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013 May 2;121(18):3554-62. doi: 10.1182/blood-2012-11-468207. Epub 2013 Mar 8. PMID: 23476049.
124. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28693366.
125. Steiner T, Köhrmann M, Schellinger PD, Tsivgoulis G. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Associated Bleeding and Its Antidotes. *J Stroke*. 2018 Sep;20(3):292-301. doi: 10.5853/jos.2018.02250. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30309225; PMCID: PMC6186922.
126. Escal J, Lanoiselée J, Poenou G, Zufferey P, Laporte S, Mismetti P, Delavenne X. Latest advances in the reversal strategies for direct oral anticoagulants. *Fundam Clin Pharmacol*. 2024 Aug;38(4):674-684. doi: 10.1111/fcp.12992. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38350629.
127. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, Hemphill JC 3rd, Johnson R, Keigher KM, Mack WJ, Mocco J, Newton EJ, Ruff IM, Sansing LH, Schulman S, Selim MH, Sheth KN, Sprigg N, Sunnerhagen KS; American Heart Association/American Stroke Association. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022 Jul;53(7):e282-e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000407. Epub 2022 May 17. PMID: 35579034.
128. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC,

Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa798. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa945. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194. doi: 10.1093/eurheartj/ehab648. PMID: 32860505.

129. Toffali M, Carbone F, Fainardi E, Morotti A, Montecucco F, Liberale L, Padovani A. Secondary prevention after intracerebral haemorrhage. *Eur J Clin Invest*. 2023 Jun;53(6):e13962. doi: 10.1111/eci.13962. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36721900.

130. Nguyen NY, Frishman WH. Restarting Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation After an Intracranial Hemorrhage. *Cardiol Rev*. 2020 Jul/Aug;28(4):190-196. doi: 10.1097/CRD.0000000000000288. PMID: 31985523.

131. De Vleeschouwer S, Van Calenbergh F, van Loon J, Nuttin B, Goffin J, Plets C. Risk analysis of thrombo-embolic and recurrent bleeding events in the management of intracranial haemorrhage due to oral anticoagulation. *Acta Chir Belg*. 2005 May-Jun;105(3):268-74. doi: 10.1080/00015458.2005.11679715. PMID: 16018519.

132. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2010;41:2860–2866.

133. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Jüttler E, Grau A, Palm F, Röther J, Michels P, Hamann GF, Hüwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostdorf F, Bätzner H, Roth A, Wöhrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkmann J, Müllges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Günther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dörfler A, Köhrmann M, Schwab S, Huttner HB. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015 Feb 24;313(8):824-36. doi: 10.1001/jama.2015.0846. PMID: 25710659.

134. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015 Aug 11;132(6):517-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735. Epub 2015 Jun 9. Erratum in: *Circulation*. 2017 Feb 14;135(7):e48. doi: 10.1161/CIR.0000000000000486. PMID: 26059010.
135. Guo Z, Ding X, Ye Z, Chen W, Chen Y. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients with previous stroke or intracranial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol*. 2021 Jul;44(7):917-924. doi: 10.1002/clc.23647. Epub 2021 May 20. PMID: 34013988; PMCID: PMC8259149.
136. Falcone GJ, Woo D. Genetics of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2017;48:3420–3424.
137. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, et al. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts. *Stroke*. 2013;44:995–1001.
138. Hawryluk GW, Austin JW, Furlan JC, Lee JB, O'Kelly C, Fehlings MG. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk. *J Thromb Haemost*. 2010 Jul;8(7):1500-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03882.x. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20403088.
139. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, Carlberg B, Van Rompaye B, Wiklund PG, Eriksson M. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):314-320. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014643. Epub 2016 Dec 20. PMID: 27999135.
140. Nguyen NY, Frishman WH. Restarting Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation After an Intracranial Hemorrhage. *Cardiol Rev*. 2020 Jul/Aug;28(4):190-196. doi: 10.1097/CRD.0000000000000288. PMID: 31985523.

141. Mesnier J, Cepas-Guillén P, Freixa X, Flores-Umanzor E, Hoang Trinh K, O'Hara G, Rodés-Cabau J. Antithrombotic Management After Left Atrial Appendage Closure: Current Evidence and Future Perspectives. *Circ Cardiovasc Interv.* 2023 May;16(5):e012812. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012812. Epub 2023 May 16. PMID: 37192309.