

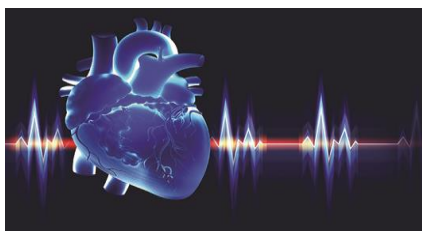


**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**<< Αντιθρομβωτική αγωγή πρόληψης ισχαιμικού εγκεφαλικού
επεισοδίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβόκομβο >>**

ΥΠΟ ΝΙΚΟΛΑΟΥ Σ.ΝΤΑΒΙΩΤΗ

Ειδικευόμενου ιατρού καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους

των απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

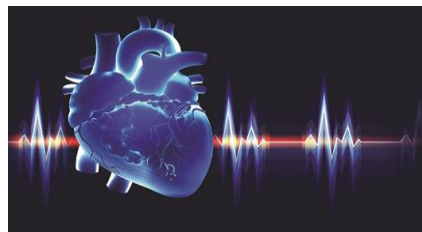
Λάρισα Φεβρουάριος 2025



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**



**<<Antithrombotic treatment for the prevention of ischemic stroke in patients
with heart failure and sinus rhythm>>**

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή : Νταβιώτης Σ. Νικόλαος

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Σ. ΝΤΑΒΙΩΤΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ ΓΡΗΓΟΡΗΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ ΓΡΗΓΟΡΗΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)

ΜΑΤΣΑΓΚΑΣ ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Σύμβουλος)

ΠΑΝΤΣΙΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος :

ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: <<Antithrombotic treatment for the prevention of ischemic stroke in patients with heart failure and sinus rhythm>>

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα <<Αντιθρομβωτική αγωγή πρόληψης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβόκομβο >> διενεργήθηκε στα πλαίσια εκπλήρωσης των υποχρεωτικών βημάτων για την ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών <<Καρδιακή Ανεπάρκεια –Καρδιολογία και καρδιαγγειακή αποκατάσταση >> της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας .

Οφείλω να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κο Γιαμούζη Γρηγόριο (Επιβλέπων καθηγητής) αναπληρωτή καθηγητή καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τη διαρκή και καταλυτική συμπαράσταση του στη διενέργεια της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επιπλέον πρέπει να παραθέσω την ευγνωμοσύνη μου στο κο Ματσάγκα Μιλτιάδη (Σύμβουλος καθηγητής) καθηγητή αγγειοχειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τη συνεχή στήριξη του στην προσπάθεια συγγραφής της .

Θα ήταν αδιανόητο να μην παραθέσω τα ευχαριστήρια μου για τον κύριο Ιωάννη Σκουλαρίκη διευθυντή του προγράμματος αυτού Σπουδών για την ευκαιρία διενέργειας της παρούσας διπλωματικής εργασίας καθώς και συμμετοχής στο συγκεκριμένο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών .

Τέλος ήθελα να εκφέρω την ευγνωμοσύνη μου για την οικογένεια μου για την ανιδιοτελή συμπαράσταση της σε όλο το χρονικό διάστημα εκτέλεσης των μεταπτυχιακών σπουδών και πολλώ δε μάλλον για την απαιτητική αυτή διπλωματική εργασία . Χωρίς την αρωγή τους όλα θα ήταν ανέφικτα . Η βοήθεια τους ήταν είναι και θα είναι για μένα αναπόσπαστο κομμάτι της ζωής μου .

Νικόλαος Σ . Νταβιάτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Καρδιακή ανεπάρκεια συνιστά μια νοσολογική οντότητα που προξενεί μείζονα νοσηρότητα και θνητότητα στην επιστήμη της καρδιολογίας και της Ιατρικής γενικότερα εξαιτίας των πολύπλοκων επιπλοκών της . Μια κατηγορία από αυτές αποτελούν κι οι θρομβοεμβολικές και τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια . Η κολπική μαρμαρυγή που συχνά συνυπάρχει με την καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνει όπως είναι γνωστό το κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου . Η καρδιακή ανεπάρκεια ωστόσο από μόνη της αυξάνει τον κίνδυνο αυτό γεγονός που έχει ερμηνευθεί παθοφυσιολογικά . Η τριάδα του Virchow (ενδοθηλιακή δυσλειτουργία , διαταραχές της ροής αίματος και υπερπηκτικότητα) απαντάται με όλα της τα χαρακτηριστικά στους ασθενείς αυτούς ακόμα και σε αυτούς με φλεβοκομβικό ρυθμό . Αυτό οδήγησε το ερευνητικό ενδιαφέρον στην πιθανή χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για την πρωτογενή πρόληψη ισχαιμικού εγκεφαλικού στην ομάδα αυτή ασθενών . Τα αποτελέσματα δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αφού η βαρφαρίνη ενώ μείωσε το κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού αύξησε τις αιμορραγικές επιπλοκές . Οι μελέτες ωστόσο με χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης σε ασθενείς με προυπάρχουσα στεφανιαία νόσο έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα καθώς μείωσαν τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς να αυξάνουν τις θανατηφόρες αιμορραγίες και άνοιξαν το δρόμο για νεότερες μελέτες . Η επιλογή των ασθενών που θα επωφεληθούν περισσότερο από τη πιθανή χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής βρίσκεται στο επίκεντρο καθώς αυτοί που έχουν το μεγαλύτερο ισχαιμικό σκορ ή κάποιους εργαστηριακούς δείκτες που έδειξαν ισχυρή συσχέτιση όπως τα δ-διμερή θα επωφεληθούν περισσότερο . Επιπλέον υπάρχουν και ειδικές ομάδες ασθενών που ενώ διατηρούν φλεβοκομβικό ρυθμό αποδεδειγμένα χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής όπως αυτοί που εμφανίζουν θρόμβο αριστερής κοιλίας ή έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν . Σε αυτούς η χορήγηση ανταγωνιστών βιταμίνης Κ ή ως λογική εναλλακτική των νεότερων αντιπηκτικών κρίνεται σκόπιμη για τουλάχιστον 3 μήνες . Η πρωτογενής πρόληψη λοιπόν των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων αποτελεί ένα ανεξερεύνητο πεδίο που μπορεί να μας επιφυλάξει μεγάλες εκπλήξεις στο άμεσο ιατρικό μέλλον κι αποτελεί το αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας .

Λέξεις κλειδιά :Αντιπηκτική αγωγή , Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο , Καρδιακή ανεπάρκεια , Φλεβοκομβικός ρυθμός

Abstract

Heart failure is a disease that causes major morbidity and mortality in the science of cardiology and Medicine in general due to its complex complications. Thromboembolic and ischemic strokes are one of them. Atrial fibrillation, which often coexists with heart failure, increases the risk of stroke. However, heart failure in itself increases the risk, a fact that has been interpreted pathophysiologically. Virchow's triad (endothelial dysfunction, blood flow disorders, and hypercoagulability) occurs with all its features in these patients, even in those with sinus rhythm. This led to the research interest in the possible administration of anticoagulant treatment for the primary prevention of ischemic stroke in this group of adults. The results were not particularly encouraging since warfarin, while reducing the risk of ischemic stroke, increased bleeding complications. However, studies with low-dose rivaroxaban in patients with pre-existing coronary artery disease have shown encouraging results as they reduced the risk of stroke without increasing fatal bleeding and opened the way for newer studies. The selection of patients who will benefit most from the possible administration of anticoagulation is in focus as those with the highest ischemic score or some laboratory markers that showed a strong correlation such as d-dimers will benefit the most. In addition, there are special groups of patients who, while maintaining sinus rhythm, are proven to need anticoagulant treatment, such as those who develop left ventricular thrombus or have an increased likelihood of developing. In them, the administration of vitamin K antagonists or as a reasonable alternative to newer anticoagulants is considered appropriate for at least 3 months. The primary prevention of ischemic strokes is therefore an unexplored field that may hold great surprises for us in the immediate medical future and is the subject of this thesis.

Key words : Anticoagulation, Ischemic stroke, Heart Failure, Sinus Rhythm

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστίες	5
Περίληψη	6
Abstract	7
Περιεχόμενα	8

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή	10
1.1 Διάγνωση -ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας κι ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής	11
1.2 Παθοφυσιολογία της δημιουργίας θρόμβων στην καρδιακή ανεπάρκεια	14
1.3 Καρδιακή ανεπάρκεια και κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου	17
1.4 Κυριότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα	19

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 – Στόχος

Κεφάλαιο 3 –Μέθοδος

Κεφάλαιο 4 –Αποτελέσματα.....

4.1 Αποτελέσματα κλινικών μελετών για την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με φλεβόκομβο	23
---	----

4.2 Επιλογή ασθενών με το μεγαλύτερο δυνατό όφελος από την αντιπηκτική αγωγή	27
4.3 Ειδικές ομάδες ασθενών – ασθενείς με θρόμβο αριστερής κοιλίας	31
Κεφάλαιο 5 : Συζήτηση	32
Κεφάλαιο 6 : Συμπεράσματα	34
Βιβλιογραφία	36

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θνητότητας και αναπηρίας παγκοσμίως, με τη συχνότητα και τη σοβαρότητα του να αυξάνονται σημαντικά στους νοσούντες από καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) χαρακτηρίζεται από αδυναμία του καρδιακού μυός να ανταποκριθεί στις ανάγκες του οργανισμού, οδηγώντας σε μειωμένη καρδιακή παροχή και συχνά σε αιμοδυναμικές διαταραχές που ευνοούν την ανάπτυξη θρόμβου. Παρά το γεγονός ότι η κολπική μαρμαρυγή εκτοξεύει θεαματικά την πιθανότητα για την ανάπτυξη ισχαιμικού εγκεφαλικού, ακόμη και σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, η καρδιακή ανεπάρκεια ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εγκεφαλικής ισχαιμίας λόγω άλλων αιμοστατικών και αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Η πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού σε ανθρώπους με καρδιακή ανεπάρκεια που διατηρούν φυσιολογικό ρυθμό παραμένει ένα σύνθετο και αμφιλεγόμενο ζήτημα, καθώς η ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή δεν είναι πάντα σαφώς καθορισμένη, σε αντίθεση με τις πιο ξεκάθαρες ενδείξεις που υπάρχουν για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Παρά τις αυξημένες κλινικές παρατηρήσεις που συσχετίζουν την καρδιακή ανεπάρκεια με υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, οι κατευθυντήριες γραμμές για τη χρήση αντιπηκτικών σε αυτήν την κατηγορία ασθενών δεν είναι πάντα ομοιόμορφες. Επιπλέον, οι σύγχρονες μελέτες και κλινικές δοκιμές συνεχίζουν να διερευνούν τις βέλτιστες στρατηγικές πρόληψης, λαμβάνοντας υπόψη την ανάγκη για εξατομικευμένες προσεγγίσεις και την ισχυρή σύνδεση μεταξύ καρδιακής ανεπάρκειας, θρομβοεμβολικών επεισοδίων και αυξημένου κινδύνου εγκεφαλικής ισχαιμίας.

Η παρούσα διπλωματική εργασία στοχεύει στην ανάλυση των σύγχρονων δεδομένων σχετικά με την πρωτογενή πρόληψη ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ανθρώπους με καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβοκομβό, με έμφαση

στην αξιολόγηση των παραμέτρων κινδύνου, των ενδείξεων για αντιπηκτική αγωγή και των πιο πρόσφατων ερευνητικών ευρημάτων. Μέσα από την ανασκόπηση των κλινικών μελετών, των κατευθυντήριων γραμμών και των θεραπευτικών στρατηγικών, η εργασία αυτή επιχειρεί να συνεισφέρει στην κατανόηση της περίπλοκης σχέσης μεταξύ καρδιακής ανεπάρκειας και εγκεφαλικής ισχαιμίας, παρέχοντας χρήσιμες κατευθύνσεις για την καλύτερη διαχείριση αυτών των ασθενών.

1.1 Διάγνωση –ταξινόμηση Καρδιακής ανεπάρκειας κι ανάγκη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής

Η καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως η πάθηση που διέπεται από την αδυναμία της καρδιάς να αντλήσει ικανοποιητική ποσότητα αίματος για την άρδευση των ιστών προκειμένου να εξυπηρετήσουν τις ανάγκες τους ή για να το πετύχει χρειάζεται να αυξήσει τις τελοδιαστολικές πιέσεις της .(1)

Η καρδιακή ανεπάρκεια έχει ποικίλη αιτιολογία και πληθώρα φαινοτυπικών εκδηλώσεων . Είναι δυνατόν να εκδηλωθεί με ποικίλη συμπτωματολογία . Μερικά από τα συνήθη συμπτώματα αποτελούν τη δύσπνοια στην ηρεμία ή στην κόπωση τα οίδηματά κάτω άκρων την αδυναμία / καταβολή ενώ τα σημεία της κλινικής εξέτασης μπορεί να περιλαμβάνουν ακροαστικά ευρήματα μη μουσικών ρόγχων στα κατώτερα πνευμονικά πεδία , καλπαστικό ρυθμό κλπ . Η αιτιολογία περιλαμβάνει διάφορες παθήσεις και σχεδόν όλη η καρδιολογία μπορεί να οδηγήσει έναν άρρωστο σε καρδιακή ανεπάρκεια .Η στεφανιαία νόσος , η αρτηριακή υπέρταση , οι βαλβιδοπάθειες , οι μυοκαρδιοπάθειες, οι μυοκαρδίτιδες οι διάφορες αρρυθμίες μπορούν να οδηγήσουν στο κλινικό αυτό σύνδρομο . Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να ταξινομηθεί με βάση το κλάσμα εξώθησης αν και η οποία αμφισβητείται το τελευταίο χρονικό διάστημα αλλά έχει καθιερωθεί από τις κατευθυντήριες οδηγίες . Με βάση αυτή την ταξινόμηση η καρδιακή ανεπάρκεια χωρίζεται σε αυτή με το μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως όταν αυτό είναι <40% με το ήπια επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως 40-49 % και με το διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως όταν είναι >50 % .

[1]

Η καρδιακή ανεπάρκεια σε όλες τις μορφές της προδιαθέτει σε θρομβώσεις όπως έχει δείχτει από πληθώρα κλινικών μελετών κι άρα και σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο . Οι συννοσηρότητες των ασθενών αυτών όπως η αρτηριακή υπέρταση ο σακχαρώδης διαβήτης προδιαθέτουν στη θρομβογένεση όταν συνυπάρχουν με τη καρδιακή ανεπάρκεια. Όπως και να έχει όμως στο κλινικό αυτό σύνδρομο πληρούνται και τα 3 κριτήρια της τριάδας του Virchow δηλαδή οι διαταραχές της ροής του αίματος , η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η υπερπηκτικότητα του αίματος και αιτιολογικά οδηγούν τον άρρωστο στις επιπλοκές αυτές . [2]

Μια πάθηση η οποία συχνά συνυπάρχει με την καρδιακή ανεπάρκεια και κατεξοχήν προδιαθέτει σε θρομβώσεις αποτελεί η συχνότερη αρρυθμία η κολπική μαρμαρυγή . Οι έχοντες κολπική μαρμαρυγή βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης θρομβοεμβολικού επεισοδίου . Αξίζει να σημειωθεί βέβαια ότι η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί επιπλέον παράγοντα κινδύνου στην εκτίμηση του ισχαιμικού κινδύνου . Η κολπική μαρμαρυγή έχει μελετηθεί επαρκώς και οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όταν πληρούνται τα κριτήρια ισχαιμικού κινδύνου βάσει του Chads-vasc score. Το συγκεκριμένο σκορ αναθεωρήθηκε στις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες του 2024 και ανεξαρτήτως φύλου συστήνει τη χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής όταν είναι πάνω από 2 [3]Τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα έχουνε λάβει ένδειξη για την χορήγηση και την πρωτογενή πρόληψη ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς που δεν έχουν βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και στους οποίους δύναται να χορηγηθούν κουμαρινικά αντιπηκτικά . Όπως έχει καταδειχθεί από την τρέχουσα βιβλιογραφία πολύ σημαντικό ρόλο για τη βέλτιστη θεραπευτική επιλογή παίζει η κατάλληλη επιλογή των ασθενών που θα λάβουν αντιπηκτική αγωγή για την πρωτογενή πρόληψη των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων . Έτσι λοιπόν έχουνε χρησιμοποιηθεί διάφορα σκορ μεταξύ των οποίων και το γνωστό μας Chadsvasc score καθώς και εργαστηριακοί δείκτες όπως για παράδειγμα τα δ-διμερή

προκειμένου να καθοριστούν οι ασθενείς εκείνοι στους οποίους θα είναι πιο φρόνιμο να παρέμβουμε .

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβοκομβικό ρυθμό το τοπίο δεν είναι τόσο ξεκάθαρο και περαιτέρω έρευνα πρέπει να πραγματοποιηθεί προκειμένου να βρεθούν περισσότερες λύσεις και θεραπευτικές επιλογές .Ο κίνδυνος θρομβοεμβολής είναι αυξημένος και σε αυτή την ομάδα ασθενών όπως έχει δειχθεί από πληθώρα μελετών . Η βαρφαρίνη ενώ έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη μείωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων ,το όφελος από τη δράση της εξαλείφθηκε από τις αυξημένες μείζονες αιμορραγίες στην ομάδα των ασθενών που την έλαβαν . Τα αισιόδοξα μηνύματα έρχονται από τη τελευταία μελέτη με τη ριβαροξαμπάνη η χαμηλή δόση της οποίας φάνηκε να μειώνει σε σημαντικό ποσοστό τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια σε αυτούς με προυπάρχουσα στεφανιαία νόσο κι ενώ αύξησε τις αιμορραγίες δεν αύξησε τον αιμορραγικό κίνδυνο στο σημείο που να μπορεί να επέλθει θανατηφόρο αποτέλεσμα . [1]

Σίγουρα όπως και να είναι η κατάσταση υπάρχουν ειδικές ομάδες ασθενών που ενώ διατηρούν φλεβοκομβικό ρυθμό χρήζουν ιδιαίτερης προσέγγισης όσον αφορά την αντιπηκτική αγωγή για τη πρόληψη ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου . Ειδικότερα οι ασθενείς που εμφανίζουν θρόμβο αριστερής κοιλίας χρήζουν θεραπευτικής αντιμετώπισης με αντιπηκτική αγωγή . Τα νεότερα αντιπηκτικά έχουν προστεθεί πλέον στη φαρέτρα στην ομάδα αυτή των ασθενών στους οποίους μέχρι και πρόσφατα προτιμούνταν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ με τους γνωστούς περιορισμούς τους μεταξύ των οποίων κι η ανάγκη για τακτική μέτρηση του INP [4] Από όσα προκύπτουν με βάσει τα ανωτέρω η αντιπηκτική αγωγή στην καρδιακή ανεπάρκεια με φλεβοκομβικό ρυθμό εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι ίσως αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι των θεραπευτικών μας επιλογών προς το παρόν παραμένει στην αφάνεια .

1.2 Παθοφυσιολογία της δημιουργίας θρόμβων στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που προδιαθέτει σε δημιουργία θρομβώσεων ανεξαρτήτως του καρδιακού ρυθμού της ύπαρξης δηλαδή ή μη κολπικής μαρμαρυγής . Παθοφυσιολογικά αυτό μπορεί να εξηγηθεί καθώς στην Καρδιακή ανεπάρκεια πληρούνται όλα τα κριτήρια της τριάδας του Virchow (ενδοθηλιακή δυσλειτουργία , διαταραχές ροής και στάσης και υπερπηκτικότητα) . Αυτό αιτιολογεί και την ανάγκη διερεύνησης του ενδεχομένου θεραπευτικής παρέμβασης στο μονοπάτι αυτό ακόμα και σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό προς βελτίωσης της ζωής των ασθενών . Παρόλα αυτά οι ακριβείς μηχανισμοί της θρομβογένεσης στην καρδιακή ανεπάρκεια παραμένουν αδιευκρίνιστοι και ως εκ τούτου χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης .

Σε ένα πρώτο επίπεδο στους ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρούνται εξ ορισμού διαταραχές μειωμένης καρδιακής παροχής ή αυξημένων ενδοκοιλοτικών πιέσεων . Επιπλέον οι άνθρωποι αυτοί είναι δυνατόν να χαρακτηρίζονται υπερηχογραφικά από την παρουσία ακινησίας σε καρδιακά τοιχώματα ή ανευρύσματα και όλα αυτά προξενούν στάση του αίματος άρα και ιδανικό περιβάλλον για τη δημιουργία θρομβώσεων . Οι άνθρωποι αυτοί επιπλέον εμφανίζουν μειωμένη κινητοποίηση εξαιτίας συμπτωμάτων δύσπνοιας που μπορεί να βιώνουν . Έτσι έχουμε αυξημένη φλεβική στάση αίματος κι όλο αυτό δημιουργεί εξαιτίας των διαταραχών της ροής μια προθρομβωτική κατάσταση .

Επιπλέον σε ένα δεύτερο επίπεδο η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δημιουργεί μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) [5]. Η χημική αυτή ουσία ως είναι γνωστό είναι υπεύθυνο για αγγειοδιαστολή . Ως εκ τούτου η έλλειψη του οδηγεί σε περιφερική αγγειοσύσπαση και η παραγωγή του αυξάνεται ακόμα παραπάνω κι από το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή . Ταυτόχρονα παράγονται ορισμένες πρωτεΐνες που ονομάζονται σελεκτίνες . Αυτές σε συνδυασμό με τη μειωμένη παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου δίνουν το ερέθισμα για περαιτέρω συγκόλληση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων άρα και τη δημιουργία θρόμβων .

Επιπρόσθετα οι νευροορμονικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται αντιρροπιστικά στην καρδιακή ανεπάρκεια (πχ νορεπινεφρίνη-αγγειοτενσίνη – ενδοθηλίνη) ευοδώνουν και την αυξημένη προδιάθεση για θρόμβωση . Ειδικότερα αυξάνουν το σχηματισμό θρομβίνης και παραγόντων πήξης όπως ο von Willebrand και αναστέλλουν μηχανισμούς ινωδολύσης , ενεργοποιώντας για παράδειγμα τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου . [6]

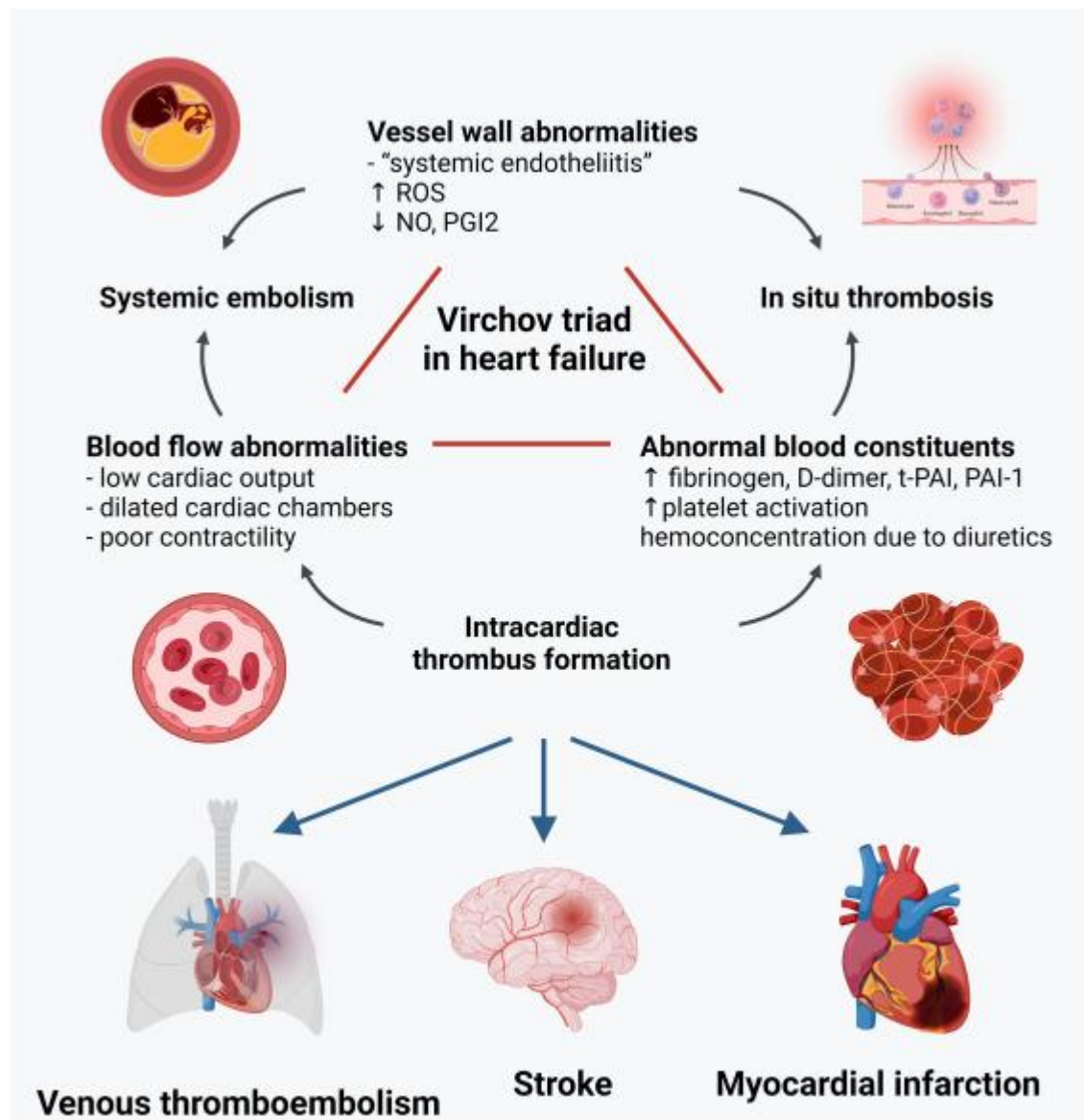
Στην Καρδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας της μειωμένης καρδιακής παροχής παρατηρείται υποάρδευση και ισχαιμία των οργάνων και άρα αυξημένο οξειδωτικό στρες . Αυτά σε συνδυασμό και με τους προαναφερθέντες μηχανισμούς πυροδοτούν την παραγωγή λευκοκυττάρων και μονοκυττάρων καθώς και προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο νεκρωτικός παράγοντας TNF καθώς και η ιντερλευκίνη 6. Μέσω αυτών των μηχανισμών αναστέλλεται η σύνθεση της πρωτεΐνης C και του υποδοχέα αυτής γεγονός που προσθέτουν ακόμα ένα λιθαράκι στον καταρράκτη της υπερπηκτικότητας . [7]

Ειδικότερα ως προς τη υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων διάφορες προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ιδιαίτερο ενδιαφέρον . Εργαστηριακοί παράμετροι αυξημένης ενεργότητας των αιμοπεταλίων όπως η P σελεκτίνη ανευρέθηκαν αυξημένοι σε ασθενείς με ανεπάρκεια της καρδιάς και μάλιστα σε αυτούς που βιώνουν κάποια απορρύθμιση αυτής υπερεκφράστηκαν ακόμα περαιτέρω [8]. Με την έναρξη της θεραπείας είναι αξιοσημείωτο πως οι ουσίες αυτές μειώθηκαν στη συγκέντρωση (μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται CD63, CD40 δείκτες) . Τα στοιχεία

αυτά ταιριάζουν με κάποια αποτελέσματα μελετών που δείχνουν μεγαλύτερη επίπτωση θρομβώσεων σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια .

Επιπρόσθετα εξαιτίας αυτής της μειωμένης παροχής αίματος στους ιστούς έχουμε μειωμένη παροχή και προς τους νεφρούς άρα και μειωμένη νεφρική κάθαρση διαφόρων ουσιών μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται και οι παράγοντες πήξης. Ως αποτέλεσμα αυτού επειδή οι ουσίες αυτές δεν αποβάλλονται υπερσυγκεντρώνονται στο αίμα των ασθενών αυτών . Επι πρόσθετα η αναιμία που θα μπορούσε να αποδοθεί και στην αιμοσυμπύκνωση εξαιτίας της συχνής χορήγησης διουρητικών σε συνδυασμό με την αυξημένη προσκολλητικότητα των αιμοπεταλίων ευοδώνουν με τη σειρά τους τη θρόμβωση . Από την αντίθετη πλευρά βέβαια όπως διαπιστώνουμε συχνά και στη κλινική πράξη η υποάρδευση μπορεί να παρατηρηθεί και στο ήπαρ που εξαιτίας και της φλεβικής στάσης ίδια σε δεξιά Καρδιακή Ανεπάρκεια αδυνατεί να συνθέσει παράγοντες πήξης με αποτέλεσμα την παράταση στα εργαστηριακά ευρήματα του INP άρα και σε αιμορραγική προδιάθεση . [9] .Στο σημείο αυτό παρατηρούμε και μηχανισμό αιμορραγικής προδιάθεσης σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια συνειδητοποιώντας τη δυσχέρεια στη θεραπευτική επιλογή της χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς.

Με βάση τα ανωτέρω λοιπόν προκύπτει ότι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη θρομβογένεση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ιδιαίτερα πολύπλοκοι και σε ένα σημείο μη πλήρως κατανοητοί . Παρόλα αυτά είναι εμφανές ότι η καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως της παρουσίας η όχι κολπικής μαρμαρυγής που αποτελεί αποδεδειγμένα παράγοντα κινδύνου για πρόκληση καρδιοεμβολικών Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων μπορεί να συσχετιστεί με τη δημιουργία θρομβώσεων . Ο προθρομβωτικός κίνδυνος σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια ποικίλλει ανάλογα με το είδος της καρδιακής ανεπάρκειας , τη βαρύτητα της καρδιακής δυσλειτουργίας , τις συνυπάρχουσες παθήσεις , την ύπαρξη η μη κολπικής μαρμαρυγής . Στο παρακάτω σχήμα συνοψίζονται εν πολλοίς οι παραπάνω παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί .



Πίνακας 1 Μηχανισμοί θρομβογένεσης στην καρδιακή ανεπάρκεια

Πηγή :Blood Coagulation Disorders in Heart Failure: From Basic Science to Clinical PerspectivesALEKSANDER SINIARSKI MD, PhD ^{1 et al}

1.3 Καρδιακή ανεπάρκεια και κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Με βάση τα παραπάνω έγινε αντιληπτό πως η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να συσχετιστεί με τη δημιουργία θρομβώσεων κι αυτό μπορεί πλέον να ερμηνευτεί με βάση διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς , έστω κι αν αυτοί δεν έχουνε πλήρως ερμηνευτεί . Η Καρδιακή Ανεπάρκεια αποτελεί ένα μείζονα παράγοντα κινδύνου για ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο και υπάρχει ήδη στα διάφορα σκορ ισχαιμικού κινδύνου όπως το Chads -vasc score . Από μελέτες διαπιστώθηκε ότι η Καρδιακή Ανεπάρκεια συνυπάρχει σε ένα ποσοστό 10-24 % των ανθρώπων που έχουν υποστεί Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο πράγμα που αιτιολογείται είτε από το ότι προυπήρχε είτε ότι δημιουργήθηκε εξαιτίας του Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου καθώς παθοφυσιολογικά κι αυτό μπορεί πλέον να ερμηνευτεί [10] . Για παράδειγμα μπορεί ένα εγκεφαλικό επεισόδιο να δημιουργεί μια μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo . Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο , η φλεβική θρόμβωση και η καρδιακή ανακοπή αποτελούν το 33,3 % των θανάτων που επιπλέκουν την Καρδιακή Ανεπάρκεια . Αξίζει να σημειωθεί βέβαια ότι η κολπική μαρμαρυγή που αποτελεί το 15 % των αιτιών των ισχαιμικών ΑΕΕ συχνά συνυπάρχει με την Καρδιακή ανεπάρκεια και είναι η βασική αιτία που προξενεί τα επεισόδια αυτά[11] Η Καρδιακή Ανεπάρκεια χωρίς την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη καρδιοπάθεια που σχετίζεται με τη δημιουργία ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου με επίπτωση που ανέρχεται γύρω στο 9 % . Φαίνεται λοιπόν σαφώς μια ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη καρδιακή ανεπάρκεια και στη δημιουργία ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων .

Σχετικά με τους φαινότυπους Καρδιακής Ανεπάρκειας που ευοδώνουν τη δημιουργία Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου ο συχνότερος τύπος είναι η ισχαιμική καρδιοπάθεια (με ποσοστό 50 %) ακολουθούμενη από την υπερτασική νόσο , τις βαλβιδοπάθειες κι έπειτα τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια . [12]. Όσον αφορά τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών το 10 % είχαν συστολική δυσλειτουργία και το 23 % των ασθενών διαστολική δυσλειτουργία [13] Οι ασθενείς που έχουν διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης φάνηκε ως εκ τούτου να έχουνε ίση ή και

μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο σε σχέση με τους ασθενείς αυτούς με το μειωμένο όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα μελετών [14] Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί κι από το γεγονός ότι οι ασθενείς της κατηγορίας αυτής είναι περισσότερο ηλικιωμένοι έχουνε σαν συννοσηρότητα τη κολπική μαρμαρυγή ή την αρτηριακή υπέρταση .

Συνεχίζοντας με τα στατιστικά στοιχεία αξίζει να σημειωθεί ότι η δημιουργία ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου είναι συχνότερη μέσα στις πρώτες 30 ημέρες από την πρωτοδιάγνωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας και αυξάνει σημαντικά με την πάροδο των ετών . Πιο συγκεκριμένα όπως φάνηκε με τα αποτελέσματα μελετών 18 στους 1000 ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια εμφάνισαν εγκεφαλικό το πρώτο έτος της παρακολούθησης τους ενώ σε 5 χρόνια το ποσοστό αυτό ανέβηκε σε 47 άτομα στα 1000 [15]

Όσον αφορά τα στατιστικά στοιχεία που απασχολούν ιδιαίτερα και το θέμα αυτό της παρούσας διπλωματικής εργασίας όπως προαναφέρθηκε η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα για τη δημιουργία καρδιοεμβολικών Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων και ο φλεβοκομβικός ρυθμός έχει μερικώς αθωωθεί . Πάρα αυτά όπως φάνηκε από αναλύσεις ο κίνδυνος εγκεφαλικού σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και Κολπική Μαρμαρυγή ήταν 2.87/100 άτομα /έτος ενώ σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό το ποσοστό αυτό ανέρχεται στα 2 /100άτομα / έτος [16]. Η συσχέτιση και μόνο αυτή μας δίνει το έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση της πιθανής θεραπευτικής παρέμβασης και στους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και φλεβοκομβικό ρυθμό προς της πρόληψη ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου .

1.4 Κυριότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα

Συνεχίζοντας με τα εισαγωγικά στοιχεία κρίνεται σκόπιμο να αναφέρουμε εν συντομία τα βασικά χαρακτηριστικά των φαρμάκων με τα οποία ασχολήθηκαν οι μελέτες που θα αναφερθούμε παρακάτω . Αυτά τα φάρμακα λειτουργούν με διάφορους μηχανισμούς δράσης, αναστέλλοντας διαφορετικά στάδια της διαδικασίας πήξης του αίματος. Τα πιο κοινά αντιπηκτικά από του στόματος είναι τα κουμαρινικά (π.χ. η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη) και οι νεότεροι **άμεσα δρώντες από του στόματος αντιπηκτικοί παράγοντες** (DOACs), όπως η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη, η δαβιγατράνη και η εντοξαμπάνη.

Όσον αφορά τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ Αναστέλλουν τη σύνθεση των ουσιών που συμβάλλουν στη διαδικασία της θρομβογένεσης που ρυθμίζονται από τη βιταμίνη Κ, όπως οι παράγοντες II (προθρομβίνη), VII, IX και X. Αντίθετα σχετικά με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα η Ριβαροξαμπάνη, η Απιξαμπάνη κι η Εντοξαμπάνη εξασθενούν την δράση του παράγοντα Χα, που είναι κρίσιμος για την παραγωγή θρομβίνης, που με τη σειρά της καθοδηγεί τη δημιουργία των θρόμβων .Η δαβιγατράνη αναστέλλει την δραστηριότητα της θρομβίνης (παράγοντας IIa), η οποία είναι υπεύθυνη για την τελική φάση της πήξης. [17]

Επιγραμματικά παρακάτω παρατίθενται τα κυριότερα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων σε σύγκριση με τα κουμαρινικά από τα οποία αντιστρόφως μπορούμε να κατανοήσουμε και τα χαρακτηριστικά των κουμαρινικών αντιπηκτικών .

Πλεονεκτήματα:

1. **Απουσία ανάγκης για παρακολούθηση INR** (για τα νεότερα αντιπηκτικά):
Τα νεότερα αντιπηκτικά δεν απαιτούν τακτικές εξετάσεις αίματος για να παρακολουθείται η πήξη του αίματος(με συνηθισμένο στόχο γύρω στο 2-3) γεγονός που διευκολύνει την καθημερινή χρήση τους.
2. **Γρηγορότερη έναρξη και διακοπή δράσης:** Τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα έχουν ταχύτερη επίδραση και εξαφανίζονται γρηγορότερα από το αίμα, κάτι που τους καθιστά πιο ευέλικτους.
3. **Χαμηλότερος κίνδυνος για αλληλεπιδράσεις με τροφές και φάρμακα:**
Ειδικά για τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά η ανάγκη για

περιορισμούς στη διατροφή (όπως η κατανάλωση βιταμίνης Κ στα πράσινα λαχανικά) είναι πολύ μικρότερη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

4. **Μικρότερος κίνδυνος για αιμορραγίες:** Η χρήση νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο για αιμορραγικές επιπλοκές, σε σχέση με τη βαρφαρίνη, όταν χρησιμοποιούνται σε κατάλληλους ασθενείς πράγμα το οποίο αιτιολογεί και τα ευνοικότερα αποτελέσματα στις κλινικές μελέτες που θα αναφερθούν παρακάτω .

Μειονεκτήματα:

1. **Απουσία αντιδότων για όλα τα φάρμακα:** Αν και για κάποια υπάρχουν όπως για τη δαμπιγατράνη αναμένουμε περισσότερες εξελίξεις στη διάδοση και στη χώρα μας των αντιδότων για την απιξαμπάνη και τη ριβαροξαμπάνη
2. **Κόστος:** Τα νεότερα αντιπηκτικά είναι ακριβότερα από τη βαρφαρίνη, που μπορεί να είναι πρόβλημα για ασθενείς χωρίς ασφαλιστική κάλυψη.
3. **Περιορισμένη χρήση σε νεφρική ανεπάρκεια:** Τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα δεν συνιστώνται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρές νεφρικές διαταραχές, ενώ η βαρφαρίνη είναι πιο ευέλικτη στον πληθυσμό αυτό.[18]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2 ΣΤΟΧΟΣ

Η συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας και δη της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή για την πρόληψη ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου αποτελεί το στόχο της παρούσας εργασίας . Ειδικότερα παραθέτει στοιχεία σχετικά με την παθοφυσιολογική και αιτιολογική σύνδεση της καρδιακής ανεπάρκειας και της θρόμβωσης, τονίζοντας την ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, εστιάζει στις ομάδες ασθενών που ωφελούνται περισσότερο καθώς και σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως αυτοί με καρδιακή ανεπάρκεια, φλεβοκομβικό ρυθμό και θρόμβο αριστερής κοιλίας και υπογραμμίζει την ανάγκη περαιτέρω έρευνας για την εξαγωγή σαφέστερων συμπερασμάτων.

3 ΜΕΘΟΔΟΣ

Η διπλωματική αυτή εργασία διενεργήθηκε με τη μέθοδο της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας . Επιλέχθηκαν και μελετήθηκαν επιστημονικά άρθρα κυρίως από τη τελευταία 15ετία με έμφαση στα σύγχρονα δεδομένα αξιοποιώντας ως βάση δεδομένων τη Medline (μέσω της Pubmed) έως και το 05/2024. Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ως λέξεις κλειδιά οι όροι : Καρδιακή ανεπάρκεια , αντιπηκτική ή αντιθρομβωτική αγωγή , πρωτογενής πρόληψη εγκεφαλικού , φλεβοκομβικός ρυθμός . Η εργασία έχει δομηθεί σε δύο μέρη Αρχικά,

επισημαίνονται εισαγωγικά δεδομένα και δεδομένα σχετικά με την παθοφυσιολογία και την αιτιολογική σχέση της καρδιακής ανεπάρκειας με το ισχαιμικό εγκεφαλικό καθώς και τον επιπολασμό αυτής της νόσου σε ασθενείς που θα υποστούν ισχαιμικό εγκεφαλικό . Το Μέρος δεύτερο καταγράφει όλα τα δεδομένα πρόσφατων μελετών που αναλύουν το κατά πόσο ασφαλή και αποτελεσματικά ή όχι είναι τα αντιπηκτικά για τη πρόληψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε αρρώστους με καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβόκομβο . Μετά από μελέτη πολυάριθμων προσβάσιμων άρθρων επιλέγησαν 31 τα οποία και παρατίθενται στη βιβλιογραφία .

4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Αποτελέσματα κλινικών μελετών – Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με φλεβόκομβο

Στην προσπάθεια εύρεσης λύσης σχετικά με την αντιπηκτική αγωγή για την πρωτογενή πρόληψη ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν διενεργηθεί αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές αρχικά με την βαρφαρίνη και στη συνέχεια με τα νεότερα αντιπηκτικά. Όλες οι μελέτες αφορούν την ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας με το ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης .

Ξεκινώντας λοιπόν την ανασκόπηση συναντούμε αρχικά την μελέτη **Watch**. [16]. Σε αυτή 1587 άνθρωποι με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και ειδικότερα <35% προσέλαβαν βαρφαρίνη (με στόχο στον εργαστηριακό έλεγχο INR 2,5 - 3) ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ (162 mg1χ1) ή κλοπιδογρέλη (στη συνήθη δοσολογία) . Από τα αποτελέσματα ανακύπτει πως δεν υπάρχουν ιδιαίτερες διαφορές στο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την έλευση θανάτου , εγκεφαλικού ή εμφράγματος ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών που συμπεριελήφθησαν στην εν λόγω μελέτη . Παρόλα αυτά στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με βαρφαρίνη εμφανίστηκαν

λιγότερα μη θανατηφόρα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια σε σχέση με αυτούς στους οποίους επιλέχτηκε η κλοπιδογρέλη (0.2/100 αντί για 1,7 / 100 αντί για 2.1 / 100 αντίστοιχα). Επιπλέον το κουμαρινικό αυτό αντιπηκτικό όταν συγκρίθηκε με την ασπιρίνη μείωσε τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια (16,5/100 αντί για 22,2/100 p value = 0,02). Τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα επισκιάστηκαν από το γεγονός ότι ο επιπολασμός όλων των ειδών αιμορραγιών ήταν σημαντικά μεγαλύτερος με την βαρφαρίνη σε σύγκριση με την ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη. Η μελέτη αυτή ακολούθησε δύο μικρότερες μελέτες που δεν είχαν σημαντική στατιστική ισχύ, τη HELAS και τη WASH και επομένως τα συμπεράσματα τους δεν αναδύθηκαν στο προσκήνιο.[19]

Συνεχίζοντας συναντούμε τη μελέτη **WARCEF**. Η μελέτη αυτή είναι η πολυπληθέστερη που έλεγξε το κατά πόσο η χρήση βαρφαρίνης θα βοηθούσε με ασφάλεια τους ασθενείς με φλεβόκομβο και καρδιακή ανεπάρκεια προκειμένου να μην εμφανίσουν θρομβωτικές επιπλοκές. Ειδικότερα 2306 ασθενείς επιλέχθηκαν για να λάβουν είτε βαρφαρίνη είτε ασπιρίνη (325 χ1). Δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις συνήθεις μείζονες επιπλοκές. Ωστόσο ο αυξημένος επιπολασμός αιμορραγιών στην ομάδα ανθρώπων που έλαβαν βαρφαρίνη σε σχέση με την έτερη ομάδα επισκίασε τα θετικά αποτελέσματα της μείωσης του αριθμού των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

TABLE 1 Comparison of Clinical Trials Evaluating Outcomes of Anticoagulation Therapy in Patients With HF in Sinus Rhythm							
Trial	Study Design	Patients (Mean Follow-Up)	Treatment	Main Inclusion Criteria	Primary End Point	Results	
						Efficacy (Primary Outcome)	Safety
WASH	Randomized Open-label Controlled	n = 279 (27 months)	ASA 300 mg vs. warfarin (INR 2-3) vs. no ATT	Symptomatic HF LVEF $\geq$ 35%	Death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	Warfarin 26% vs. ASA 32%; p = NS for all comparisons	Major bleeding: Warfarin n = 4, ASA n = 1, no ATT n = 0; p = 0.028 for warfarin vs. no ATT
HELAS	Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled	n = 197 (DCM 20 months, IHD 19 months)	IHD: ASA 325 mg vs. warfarin (INR 2-3) DCM: warfarin (INR 2-3) vs. placebo	Symptomatic HF NYHA functional class II-IV LVEF $\geq$ 35% 59% IHD, 41% DCM	Nonfatal stroke, peripheral or pulmonary embolism, myocardial (re)infarction, re-hospitalization, heart failure exacerbation, death from any cause	IHD-A 14.9% vs. IHD-W 15.7% vs. DCM-W 8.9% vs. DCM-P 14.8%; p = NS	Major bleeding: IHD-A 0.0% vs. IHD-W 4.8% vs. DCM-W 4.4% vs. DCM-P 0.0%; p = NS
WATCH	Multicenter Randomized Open-label (warfarin) Double-blind (ASA or clopidogrel)	n = 1,587 (23 months)	ASA 162 mg vs. clopidogrel 75 mg vs. warfarin (INR 2.5-3.0)	Symptomatic HF >3 months NYHA functional class II-IV LVEF $\geq$ 35% Sinus rhythm	Composite of all-cause mortality, nonfatal MI, and nonfatal stroke	Warfarin vs. ASA: HR, 0.98 (95% CI: 0.86-1.12; p = 0.77) Clopidogrel vs. ASA: HR, 1.08 (95% CI: 0.83-1.40; p = 0.57) Warfarin vs. clopidogrel: HR, 0.89 (95% CI: 0.68-1.16; p = 0.39)	Major bleeding: ASA vs. clopidogrel, 3.6% vs. 2.1%; p = 0.13 ASA vs. warfarin: 3.6% vs. 5.2%; p = 0.21 Warfarin vs. clopidogrel: 5.2% vs. 2.1%; p = 0.007
WARCEF	Multicenter Randomized Double-blind	n = 2,306 (42 months)	Warfarin (INR 2.0-3.5) vs. ASA 325 mg	Any NYHA functional class, but no more than 20% of total patients with class I LVEF $\geq$ 35% Sinus rhythm	Time to first event in a composite end point of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or death from any cause	ASA 27.5% vs. warfarin 26.4%; HR: 0.93 (95% CI: 0.79-1.10; p = 0.40)	Major bleeding: ASA 2.7% vs. warfarin 5.8%; OR: 2.21 (95% CI: 1.42-3.47; p < 0.001)

Πίνακας 2 Μελέτες με ανταγωνιστές βιταμίνης K σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβόκομβο (Πηγή : Lin AY, et al. J Am Coll Cardiol HF 2021;9:243-53)

Στη σύγχρονη κλινική πρακτική τα νεότερα αντιπηκτικά έχουν υπερκεράσει τη χρήση των κουμαρινικών και κατά συνέπεια νεότερες κλινικές μελέτες ήρθαν να ερευνήσουν κατά πόσο μπορούν να χρησιμοποιηθούν στους ασθενείς αυτούς . Κυρίως μελετήθηκε η ριβαροξαμπάνη είτε μόνη της είτε όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ασπιρίνη σε ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο .

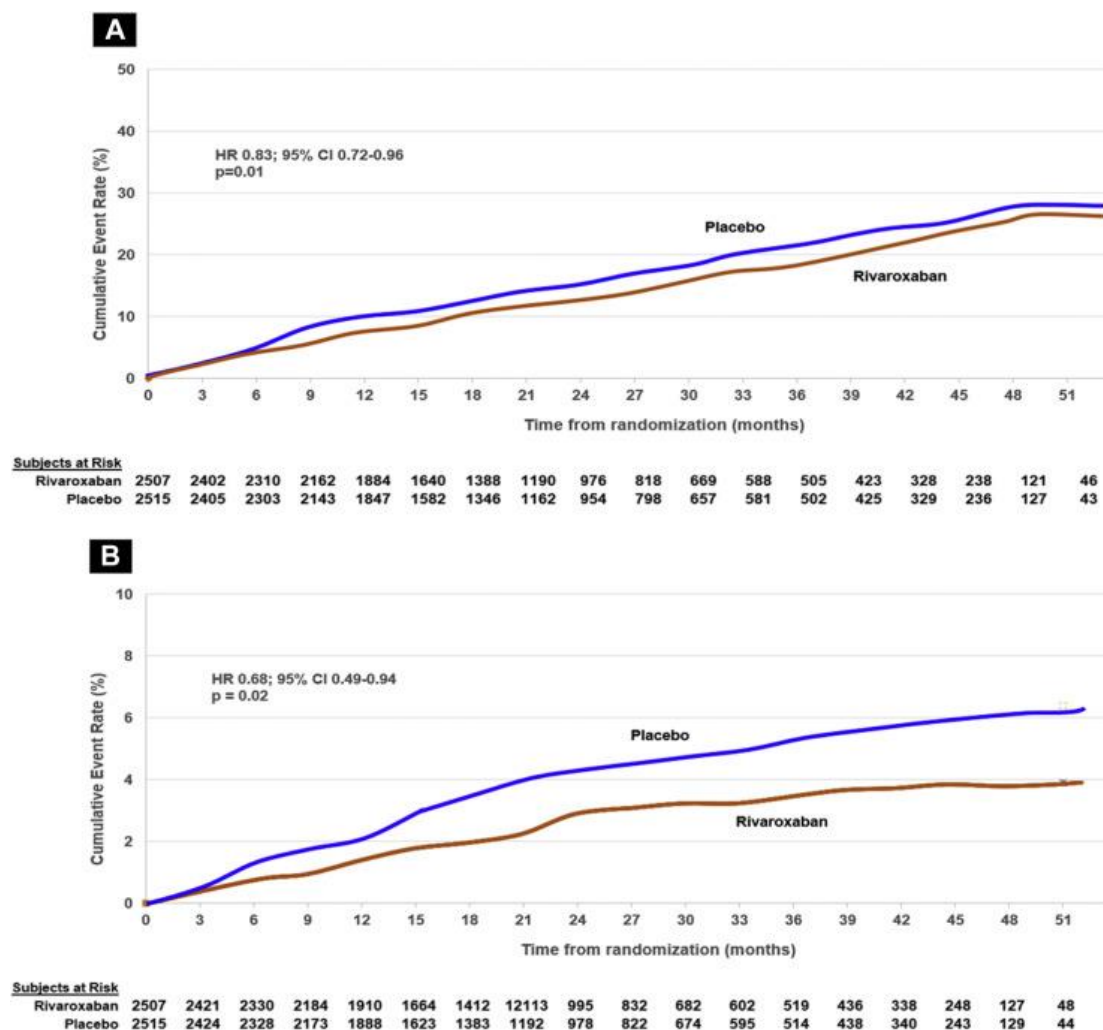
Αρχίζοντας συναντούμε τη κλινική δοκιμή **ATLAS ACS 2-TIMI 51** .Το δείγμα ήταν 15.526 άτομα που είχαν το τελευταίο χρονικό διάστημα υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου . Από αυτούς ορισμένοι κλήθηκαν να θεραπευτούν με ριβαροξαμπάνη 2,5 ή εναλλακτικά 5 mg πρωί- βράδυ μαζί με την ήδη χορηγούμενη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή . Οι υπόλοιποι προσέλαβαν το επιλεγμένο εικονικό φάρμακο .[20]Οι ασθενείς της ομάδας της ριβαροξαμπάνης παρουσίασαν λιγότερες θρομβοεμβολικές επιπλοκές και συγκεκριμένα παρατίθεται ποσοστά από τις επιπλοκές τους εμφράγματος μυοκαρδίου και του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (9.1/100 αντί για 10.7/100 pvalue =0,02 και 8,8/100 αντί για 10,7/100). Ταυτόχρονα παρόλα αυτά επέφερε αύξηση του αριθμού των μείζονων αιμορραγιών (2,1% αντί

για 0,6/100) καθώς και των περιπτώσεων ενδοκρανιακής αιμορραγίας (0,6/100 αντί για 0,2/100), χωρίς όμως να επηρεάζει τον αριθμό των αιμορραγιών που μπορεί να επιφέρουν το θάνατο (0,3/100 αντί για 0,2/100). Η χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης όπως αναμενόταν με βάση τη θεραπευτική λογική επέφερε αρκετά λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές εν συγκρίσει με την αυξημένη δόση.

Η επόμενη μελέτη στην οποία θα κάνουμε λόγο ήταν η **COMPASS**. Οι ασθενείς της μελέτης αυτής ήταν 27.395 οι οποίοι είχαν ατομικό αναμνηστικό στεφανιαία νόσο ή περιφερική αρτηριακή νόσο. Αυτοί τυχαιοποιήθηκαν διπλά τυφλά προκειμένου να λάβουν είτε ριβαροξαμπάνη 2,5 mg σε συνδυασμό με ασπιρίνη είτε αποκλειστικά και μόνο ασπιρίνη [21]. Ο Θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια και οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε μικρότερο αριθμό ασθενών που λαμβάνανε 2,5mg ριβαροξαμπάνης ημερησίως σε συνδυασμό με ασπιρίνη από ότι στην ομάδα της αποκλειστικής χρήσης ασπιρίνης (4.1/100 αντί για 5.4/100). Όπως ήταν αναμενόμενο οι μείζονες αιμορραγίες, όπως για παράδειγμα μια εκτεταμένη αιμορραγία πεπτικού εμφανίστηκαν συχνότερα σε αυτή την ομάδα όμως των ασθενών (3,1/100 αντί για 1,9/100). Πάραυτα δεν παρατηρήσαμε αύξηση του ποσοστού των θανατηφόρων ή των ενδοκρανιακών αιμορραγιών ανάμεσα στις δυο ομάδες που ερευνήθηκαν.

Η μελέτη **Commander HF** είναι η κλινική μελέτη που επέφερε τα σημαντικότερα αποτελέσματα όσον αφορά την αντιπηκτική αγωγή για τη πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου στην ομάδα των ασθενών που μελετάμε στην παρούσα εργασία. Σε αυτή τη μελέτη 5022 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν διπλά τυφλά προκειμένου να λάβουν είτε ριβαροξαμπάνη είτε εικονικό φάρμακο σε προσθήκη της ήδη λαμβάνουσας αγωγής με ασπιρίνη. Πρόκειται για ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης, Στεφανιαία Νόσο που είχαν εμφανίσει πρόσφατη απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας και οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 21 μήνες. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο Οξύ έμφραγμα Μυοκαρδίου (HR 0.94, 95% CI 0.84–1.05), ούτε στη συνολική θνητότητα (HR 0.98, 95% CI 0.87–1.10). Μια λεπτομερής post-hoc analysis έδειξε μείωση των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων της τάξης του 32 % στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη. Στον αντίποδα όμως οι ασθενείς που έλαβαν και τη ριβαροξαμπάνη εμφάνισαν αυξημένο ποσοστό μείζονων

αιμορραγιών (HR 1.68, 95% CI 1.18–2.38) .Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε αύξηση των θανατηφόρων αιμορραγιών ή αυτών που μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμη αναπηρία .



Πίνακας 3 Μελέτη Commander Πηγή : Wolfram Doehner et al Eur J Heart Fail-2023 Dec;25(12):2107-2129.

A Μείωση 17 % θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακων

B Μείωση 32 % του ποσοστού των ισχαιμικών ΑΕΕ στην ίδια ομάδα ασθενών

Παρόμοια αποτελέσματα εξήχθησαν κι από μια μετανάλυση που συμπεριέλαβε 15794 από 7 διαφορετικές μελέτες . Συγκεκριμένα φάνηκε ότι το μειωμένο ποσοστό θρομβοεμβολικών επεισοδίων επισκιάστηκε από τις αυξημένες πιθανότητες μείζονων αιμορραγιών .Στην ανάλυση των υποομάδων φάνηκε ότι η ριβαροξαμπάνη συσχετίστηκε με μειωμένο ποσοστό Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων ή θρομβοεμβολικών επεισοδίων χωρίς εκτεταμένο ρίσκο για αιμορραγικές εκδηλώσεις .[22]

4.2 Επιλογή ασθενών με το μεγαλύτερο δυνατό όφελος από την αντιπηκτική αγωγή

Με βάση τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών προκύπτει ότι η χρήση των αντιπηκτικών για την πρωτογενή πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε ανθρώπους με καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβόκομβο αμφισβητείται . Τα οφέλη από τη μείωση του ποσοστού των θρομβοεμβολικών εκδηλώσεων επισκιάζονται από την αύξηση των ποσοστού αιμορραγιών .Ως εκ τούτου τα guidelines δεν έχουν δώσει σαφή ένδειξη χρησιμοποίησης τους .Παρόλα αυτά η χρήση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης μπορεί να τεθεί ως σκέψη στο θεραπευτικό πλάνο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η περιφερική αρτηριακή νόσο και υψηλό κίνδυνο ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο . Ως συνέπεια αυτών είναι απαραίτητη η εξατομίκευση κάθε ασθενούς και ο υπολογισμός του ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου καθώς και η ανεύρεση άλλων δεικτών που προδικάζουν αυξημένο ισχαιμικό κίνδυνο προκειμένου να ληφθεί η σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση .

Ένα από τα score που έχουμε στη φαρέτρα μας για τους υπολογισμούς αυτούς αποτελεί και το chads-vasc score , που χρησιμοποιείται και στον υπολογισμό του ισχαιμικού κινδύνου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή . Το score αυτό χρησιμοποιεί 7 παράγοντες κινδύνου την καρδιακή ανεπάρκεια την υπέρταση την ηλικία την ύπαρξη διαβήτη το ιστορικό προηγούμενου Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου και την ύπαρξη περιφερικής αγγειακής νόσου . Σε 136 545 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για καρδιακή ανεπάρκεια αυτή η κλίμακα βαθμονόμησης υπολόγισε το κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών με παρόμοια αποτελέσματα σε ασθενείς με φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό σε σχέση με ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή . [23]

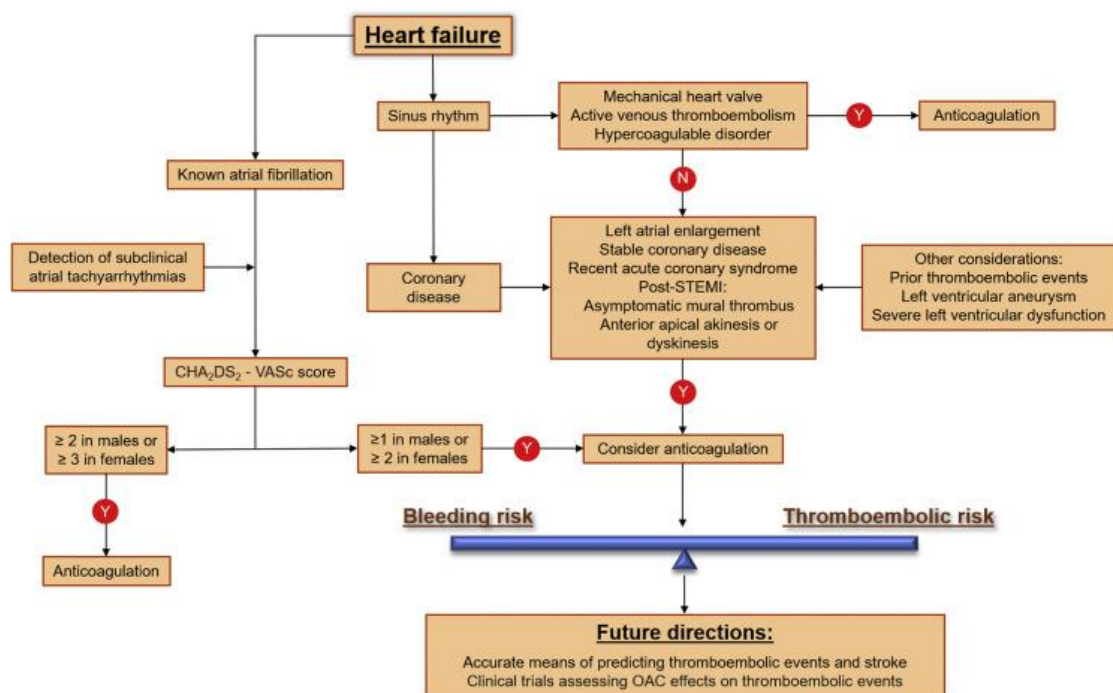
Παρόλα αυτά υπάρχουν και περιορισμοί στη χρήση αποκλειστικά και μόνο του σκορ αυτού . Τα αποτελέσματα μιας καταγραφής από τη Δανέζικη ιατρική κοινότητα έδειξαν ότι παρόλο που υπήρχε γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στο σκορ και τις

θρομβοεμβολικές επιπλοκές είχε μέτρια διαγνωστική και προγνωστική αξία [2]. Το ίδιο αναδύθηκε και από τη μελέτη WARCEF όπου η μέτρια προγνωστική ακρίβεια του ενισχύθηκε με τη προσθήκη μεταβλητών σχετικά με πιθανό ιστορικό συνύπαρξης χρόνιας νεφρικής νόσου ή ισχαιμικής καρδιοπάθειας του ασθενούς [24]

Με βάση τα ανωτέρω προκύπτει ότι δεν μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε αποκλειστικά και μόνο τη χρήση του chads_vasc_score στην πρόβλεψη και την επιλογή πιθανών ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια που θα ωφελούνταν από τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για τη πρόληψη ισχαιμικού ΑΕΕ. Έτσι λοιπόν έχουν μελετηθεί ποικιλία παραμέτρων που δεν συγκαταλέγονται στο σκορ αυτό. Μια κατηγορία αυτών αφορούν απεικονιστικούς παράγοντες με τη βοήθεια των υπερήχων όπως το επηρεασμένο Κλάσμα Εξωθήσεως και οι διαστάσεις αριστερού κόλπου και κοιλίας. Επιπλέον ο δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας που προσδιορίζει τις τελοδιαστολικές πιέσεις E/E' συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου [25]. Αυτό εξηγεί και το αυξημένο ποσοστό πιθανά θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους ασθενείς με "διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια" όπως ονομαζόταν παλαιότερα.

Ένας άλλος εργαστηριακός δείκτης που ανέδειξε συσχέτιση αποτελεί και το νατριουρητικό πεπτίδιο καθώς όπως φάνηκε και στη μελέτη TRIAL αυξημένες τιμές NT-Pro BNP οδήγησαν σε 3.6 φορές περισσότερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου.[26] Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκύπτει και από τα ευρήματα των μελετών σχετικά με τα δ-διμερή. Όπως φάνηκε από τη μελέτη Commander οι ασθενείς που στον εργαστηριακό έλεγχο είχαν αυξημένη την τιμή αυτή εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου καθώς και οφελήθηκαν περισσότερο από τη χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης.[27]

Άλλες συννοσηρότητες σχετίζονται επιπλέον με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο όπως συγγενείς και ανατομικές καρδιακές ανωμαλίες, παθήσεις των καρδιακών βαλβίδων, κοιλιακό ανεύρυσμα καθώς και φυσικά όπως προαναφέρθηκε η νεφρική ανεπάρκεια. Ειδικότερα για την τελευταία νόσο σε μια Δανέζικη καταγραφή φάνηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου σε νεφροπαθείς κατά περίπου 30 %. Παρακάτω με βάση τα όσα αναφέρθηκαν παρατίθεται ένας ενδεικτικός αλγόριθμος χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς της ομάδας ενδιαφέροντος μας.



Πίνακας 4 Αλγόριθμος χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια Πηγή : (Thromboembolism in Heart Failure Patients in Sinus Rhythm: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Trials, and Future Direction)

Στον αντίποδα σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική επιλογή προκειμένου να έχουμε τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα αποτελεί κι εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου . Ένα σκορ που γνωρίζουμε από το κεφάλαιο της κολπικής μαρμαρυγής αποτελεί και το HAS-BLED score . Το σκορ αυτό χρησιμοποιεί σαν μεταβλητές το ιστορικό υπέρτασης , την ηλικία >65 έτη , το ιστορικό εγκεφαλικού , τη διαταραγμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία , το ιστορικό αιμορραγιών , το αρρυθμιστο INR και τη κατάχρηση αλκοόλ.[28]

Είναι φανερό ότι οι παράγοντες κινδύνου στα δύο σκορ αλληλοεπικαλύπτονται δυσχεραίνοντας ακόμα περισσότερο τη θεραπευτική επιλογή. Υπάρχουν θετικές ενδείξεις ότι το σκορ αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό . Όταν η τιμή του είναι πάνω από 3 σχετίζεται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και τότε ειδικά σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό ίσως δε θα ήταν και φρόνιμη επιλογή να χορηγήσουμε αντιπηκτική αγωγή .

4.3 Ειδικές ομάδες ασθενών – ασθενείς με θρόμβο αριστερής κοιλίας

Στη συνέχεια των όσων αναφέραμε αξίζει να αναφερθούμε σε μια ειδική κατηγορία ασθενών που αφορούν ασθενείς που εμφανίζουν θρόμβο στην αριστερή κοιλία ή που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτού και φυσικά διατηρούν φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό . Ο θρόμβος αριστερής κοιλίας εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με τμηματικές ακινησίες ως επιπλοκή στεφανιαίων επεισοδίων και έχει μια προφανή συσχέτιση με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [29] Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία, στους ασθενείς αυτούς οφείλουμε να χορηγούμε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ για τουλάχιστον 3 μήνες . Τα νεότερα αντιπηκτικά αποτελούν λογική εναλλακτική επιλογή όπως αποκαλύφθηκε με τις νεότερες μελέτες . Με το πέρας του θεραπευτικού αυτού χρονικού διαστήματος είναι απαραίτητο να διενεργείται υπερηχογράφημα καρδιάς προς αξιολόγηση της εξαφάνισης ή μη του θρόμβου . Όταν οι ασθενείς έχουν προγενέστερο ατομικό αναμνηστικό ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακής ανεπάρκειας και αναπτύσσεται θρόμβος στην αριστερή κοιλία η αντιπηκτική αγωγή παραμένει για τουλάχιστον 3-6 μήνες με πιθανή επέκταση της χρήσης της δια βίου .

Αναδεικνύεται από την βιβλιογραφία κι η ανάγκη ενδεχόμενης πρόληψης σχηματισμού θρόμβου σε ασθενείς που έχουν υποστεί πρόσφατα Έμφραγμα Μυοκαρδίου και διατηρούν φλεβοκομβικό ρυθμό . Ειδικότερα αφορά ασθενείς που υπερηχογραφικά εμφανίζουν ακινησία - δυσκινησία του πρόσθιου κορυφαίου τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας . Σύμφωνα με την Αμερικανική καρδιολογική εταιρεία εφόσον δεν προτίθεται να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή συστήνεται η διενέργεια υπερηχογραφήματος καρδιάς ή μαγνητική καρδιάς με τη χορήγηση παράγοντα ηχοαντίθεσης στις 3-7 ημέρες μετά το επεισόδιο είτε κάποιες εβδομάδες αργότερα για ασθενείς που έλαβαν πρώιμο εξιτήριο στις 3 ημέρες και δε δύναται να ελεγχθούν τόσο άμεσα [30]

Όσον αφορά τους ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και θρόμβο αριστερής κοιλίας προτείνεται η χορήγηση νεότερων η κουμαρινικών αντιπηκτικών για τουλάχιστον 3-6 μήνες . Προτείνεται η διακοπή της χορήγησης εφόσον φυσικά τα αντιπηκτικά δημιουργούν αιμορραγική προδιάθεση ή αν το κλάσμα εξωθήσεως βελτιωθεί σε $>35\%$ ή αν εξαλειφθεί ο θρόμβος [31]. Όσον αφορά το είδος του αντιπηκτικού αν και παλαιότερα προτιμούταν η χορήγηση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ πλέον και τα νεότερα αντιπηκτικά μετά τα αποτελέσματα των μελετών φάνηκε ότι είναι ισάξια όσον αφορά την ασφάλεια αλλά και την αποτελεσματικότητα τους και είναι σαφής η ένδειξη χρησιμοποίησης τους και αξιοποίησης των πλεονεκτημάτων που προσφέρουν .

5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως κατέστη κατανοητό με βάση αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση η Καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ξεχωριστό σημαντικό παράγοντα δημιουργίας θρομβώσεων και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου .Σε αυτό το κλινικό σύνδρομο απαντώνται όλοι οι μηχανισμοί θρομβογένεσης της τριάδας του Virchow .Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διατρέχουν το υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων όμως κι αυτοί που διατηρούν φλεβοκομβικό ρυθμό δεν δύναται να αθωωθούν.

Όσον αφορά την κολπική μαρμαρυγή η βιβλιογραφία είναι πλούσια και έχει ξεκάθαρα αποδείξει την ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής για τη πρόληψη θρομβώσεων και ιδίως νεότερων αντιπηκτικών σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή κι όπου αυτά αντενδείκνυνται κουμαρινικά αντιπηκτικά . Το τοπίο δεν είναι τόσο

ξεκάθαρο σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό καθώς οι μελέτες με τη βαρφαρίνη απέτυχαν να αποδείξουν ότι δύναται να τεθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες . Τα ελπιδοφόρα μηνύματα ήρθαν από τη τελευταία μελέτη Commander όπου φάνηκε ότι σε ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης η χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης (2,5 mg) πλέον της ήδη λαμβανόμενης αγωγής με ασπιρίνη μείωσε το ποσοστό των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων χωρίς να αυξάνει τις θανατηφόρες αιμορραγίες αλλά και χωρίς ωστόσο να μειώνει τη συνολική θνητότητα .

Αυτό που φάνηκε χρήσιμο από τη μελέτη της βιβλιογραφίας είναι ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που ενδεχομένως θα ωφεληθούν περισσότερο από τη χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής είναι αυτοί οι οποίοι έχουν και τους περισσότερους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου όπως για παράδειγμα αρτηριακή υπέρταση . Η αναζήτηση εργαστηριακών δεικτών που θα προδιαθέτουν σε θρομβώσεις και θα μας καθοδηγούν στη θεραπευτική μας επιλογή βρίσκονται στο επίκεντρο με τα μέχρι τώρα δεδομένα να δίνουν αξία στη μέτρηση του δ-διμερών ή των νατριουρητικών πεπτιδίων .Υπάρχουν ειδικές ομάδες ασθενών όπως οι ασθενείς με θρόμβο αριστερής κοιλίας που παρότι μπορεί να διατηρούν φλεβοκομβικό ρυθμό εντάσσονται σε ειδική κατηγορία ως προς τη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής . Έτσι λοιπόν οι ασθενείς με θρόμβο αριστερής κοιλίας είτε σε έδαφος ισχαιμικής ή διατατικής μυοκαρδιοπάθειας οφείλουν να θεραπεύονται με αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες ενώ σε ορισμένους εξ αυτών με εκτεταμένες ακινησίες τοιχωμάτων θέση έχει και η προφυλακτική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής .

Κλείνοντας λοιπόν τη βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση θα ήθελα να συζητηθεί μια ενδεχόμενη διασύνδεση της με τις μελλοντικές προοπτικές της αντιπηκτικής αγωγής για τη πρωτογενή πρόληψη ισχαιμικού εγκεφαλικού σε ασθενείς με φλεβοκομβό . Όπως φάνηκε τα αποτελέσματα των μελετών είναι ενθαρρυντικά πρέπει όμως να διεξαχθούν μεγαλύτερες και περισσότερες μελέτες προκειμένου να προσθέσουν ακόμα ένα θεραπευτικό όπλο στη διαχείριση των ασθενών . Αυτό που έως τώρα δυσχαιρένει αρκετά το σχεδιασμό τέτοιων μελετών είναι το γεγονός ότι τα θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι αρκετά σπάνιες εκβάσεις σε

σχέση με άλλες που μπορούν να μελετηθούν όπως για παράδειγμα οι νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια . Έτσι για να αυξηθεί η αξιοπιστία των μελετών χρειάζεται μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών ή πολύ μεγάλο μέγεθος δείγματος κάτι το οποίο για να επιλυθεί ενδεχομένως να βοηθήσουν αρκετά οι νέες τεχνολογίες όπως οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης που μπορούν να προβλέψουν με ακρίβεια τον κίνδυνο θνησιμότητας . Μια άλλη δυνατότητα για μελλοντικές δοκιμές θα ήταν η χρήση ενός «ρεαλιστικού» σχεδιασμού μελέτης στον οποίο οι ασθενείς εντοπίζονται μέσω ηλεκτρονικών αρχείων υγείας και η παρακολούθηση πραγματοποιείται εικονικά, αντί μέσω άμεσης επαφής στο χώρο της μελέτης. Όπως και να έχει εφόσον άνοιξε ο δρόμος με τα πρώτα ευεργετικά αποτελέσματα της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβόκομβο οφείλουμε να συνεχίσουμε τη διάνοιξη του προς όφελος των ασθενών μας .

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά λοιπόν η καρδιακή ανεπάρκεια όπως διαπιστώσαμε σχετίζεται αιτιολογικά με την εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι κολπικής μαρμαρυγής . Όσον αφορά την ομάδα των ασθενών που διατηρούν φλεβοκομβικό ρυθμό οι μελέτες με τη βαρφαρίνη απέτυχαν να αποδείξουν θεραπευτικό όφελος και άρα να εντάξουν τη χρήση της στη κλινική πρακτική . Η χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης ωστόσο είναι δυνατό να τη σκεφτεί κανείς σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο σε προσθήκη της ήδη λαμβάνουσας ανταιμοπεταλιακής αγωγής . Η επιλογή των ασθενών με το μεγαλύτερο ισχαιμικό κίνδυνο και το μικρότερο δυνατό αιμορραγικό θα αποφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα . Είμαστε σε αναμονή

μεγαλύτερων μελετών που θα αποδείξουν περαιτέρω την θετική αυτή συσχέτιση των αντιπηκτικών στους ασθενείς αυτούς προκειμένω να διευρυνθεί η θεραπευτική μας φαρέτρα .

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. . Authors/Task Force, M., et al. (2022). "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." *Eur J Heart Fail* **24**(1): 4-131.
2. Melgaard, L., et al. (2015). "Assessment of the CHA₂DS₂-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation." *JAMA* **314**(10): 1030-1038.
3. 2024 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: Developed in Collaboration With the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); Developed by the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), With the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organization (ESO). *Eur Heart J* 2024;Aug 30:[Epub ahead of print]
4. Levine, G. N., et al. (2022). "Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association." *Circulation* **146**(15): e205-e223.
5. Heitzer T., Baldus S., von Kodolitsch Y., Rudolph V., Meinertz T. "Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1174-1179
6. Jafri S.M., Ozawa T., Mammen E., Levine T.B., Johnson C., Goldstein S. "Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure". *Eur Heart J* 1993;14:205-212.
7. Chin, B. S., et al. (2003). "Interleukin-6, tissue factor and von Willebrand factor in acute decompensated heart failure: relationship to treatment and prognosis." *Blood Coagul Fibrinolysis* **14**(6): 515-521.)
- 8 Gibbs, CR · Blann, AD · Watson, RDS ...
Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm
Circulation. 2001; 103:1746-1751
9. Milicic, D., et al. (2014). "Antithrombotics in heart failure." *Croat Med J* **55**(6): 621-627
10. Divani AA, Vazquez G, Asadollahi M, Qureshi AI, Pullicino P. Nationwide frequency and association of heart failure on stroke outcomes in the United States. *J Card Fail* 2009; **15**: 11–16.)
11. (Pullicino, P. M., et al. (2000). "Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction." *Neurology* **54**(2): 288-294.

12. Vemmos K, Ntaios G, Savvari P, Vemmou AM, Koroboki E, Manios E, *et al.* Stroke aetiology and predictors of outcome in patients with heart failure and acute stroke: A 10-year follow-up study. *Eur J Heart Fail* 2012 ; **14**: 211–218
13. Heuschmann PU, Montellano FA, Ungethüm K, Rücker V, Wiedmann S, Mackenrodt D, *et al.* Prevalence and determinants of systolic and diastolic cardiac dysfunction and heart failure in acute ischemic stroke patients: The SICFAIL study. *ESC Heart Fail* 2021; **8**: 1117–1129.
14. Hung S, Kim TH, Uhm JS, Cha MJ, Lee JM, Park J, *et al.* Stroke and systemic embolism and other adverse outcomes of heart failure with preserved and reduced ejection fraction in patients with atrial fibrillation (from the COMparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation [CODE-AF]). *Am J Cardiol* 2020; **125**: 68–75.)
15. (Witt BJ, Gami AS, Ballman KV, Brown RD Jr, Meverden RA, Jacobsen SJ, *et al.* The incidence of ischemic stroke in chronic heart failure: A meta-analysis. *J Card Fail* 2007; **13**: 489–496.)
16. (Kang SH, Kim J, Park JJ, Oh IY, Yoon CH, Kim HJ, *et al.* Risk of stroke in congestive heart failure with and without atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017; **248**: 182–187
17. Gurbel, P. A. and U. S. Tantry (2014). "Antiplatelet and anticoagulant agents in heart failure: current status and future perspectives." *JACC Heart Fail* 2(1): 1-14.
18. (Kim W., Kim E.J. "Heart failure as a risk factor for stroke". *J Stroke* 2018;20:33-45.
19. Shantsila E, Koziel M, Lip GY. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **5**:CD003336
20. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., *et al.* "Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome". *N Engl J Med* 2012;366:9-19.)
21. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., *et al.* "Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease". *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.)
22. (Li W, Seo J, Kokkinidis DG, Palaodimos L, Nagraj S, Korompoki E, *et al.* Efficacy and safety of vitamin-K antagonists and direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with heart failure and sinus rhythm: An updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Stroke* 2023; **18**
23. E. Wolsk, M. Lamberts, M.L. Hansen, *et al.* Thromboembolic risk stratification of patients hospitalized with heart failure in sinus rhythm: a nationwide cohort *Eur J Heart Fail* 2015 Aug;17(8):828-36 doi: 10.1002/ehf.309. Epub 2015 Jul 2.
24. (S. Ye, M. Qian, B. Zhao, *et al.* CHA(2)DS(2)-VASc score and adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction and sinus rhythm). *JAMA*, 17 (2015), pp. 828-836: 392–399.)
25. (Uhm JS, Kim J, Yu HT, Kim TH, Lee SR, Cha MJ, *et al.* Stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation and heart failure according to heart failure type. *ESC Heart Fail* 2021; **8**: 1582–1589

26. (Chi G, Januzzi JL, Korjian S, Daaboul Y, Goldhaber SZ, Hernandez AF, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and the risk of stroke among patients hospitalized with acute heart failure: An APEX trial substudy. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44: 457–465
27. (J.P. Ferreira, C.S.P. Lam, S.D. Anker, *et al.* Plasma D-dimer concentrations predicting stroke risk and rivaroxaban benefit in patients with heart failure and sinus rhythm: an analysis from the COMMANDER-HF trial *Eur J Heart Fail* (2020 Sep 21))
28. (Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (05) 1093-1100
29. Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, *et al.* Prevalence and overlap of potential embolic sources in patients with embolic stroke of undeter. *J Am Heart Assoc* 2019 Aug 6;8(15):e012858. Doi:10.1161/JAHA.119.012858. Epub 2019 Jul 31.
30. Camaj, A., et al. (2022). "Left Ventricular Thrombus Following Acute Myocardial Infarction: JACC State-of-the-Art Review." *J Am Coll Cardiol* **79**(10): 1010-1022.)
mined source. *J Am Heart Assoc* 2019; **8**:e012858.)
- 31 Cruz Rodriguez, J. B., et al. (2021). "Management of left ventricular thrombus: a narrative review." *Ann Transl Med* **9**(6): 520 *Ann Transl Med* 2021 Mar;9(6):520. doi: 10.21037/atm-20-7839.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>