



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*"Θρομβοεμβολικός κίνδυνος σε ασθενείς με κοιλιακή
μαρμαρυγή και CHA2DS2-VASC SCORE 0"*

υπό

ΜΕΛΑΝΗΣ ΣΩΤΗΡΙΑΔΟΥ

Επιμελήτριας Β' Καρδιολογίας ΕΣΥ

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

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

κ. Β. Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Διευθυντής, Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. κ. Β. Βασιλικός, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Διευθυντής, Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη
2. κ. Φ. Τρυποσκιάδης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Διευθυντής, Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Λάρισα
3. κ. Γ. Γιαμούζης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

Αναπληρωματικό μέλος:

κ. Γ. Γιαννακούλας, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: 'Thromboembolic Risk in patients with Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score 0'.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*«Στους γονείς οφείλομεν το ζην, στους δε διδασκάλους το ευ ζην»
- Μέγας Αλέξανδρος, 356-323 π.Χ. -*

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κ. Β. Βασιλικό για την σύλληψη και ανάθεση του Θέματος της παρούσας Μεταπτυχιακής Διατριβής καθώς και για τις γνώσεις και δεξιότητες που μου έχει προσφέρει όλα αυτά τα έτη.

Θερμές ευχαριστίες στην κα. Ε. Λευκού για την άμεση προσφορά, υποστήριξη και καθοδήγησή της.

Σωτηριάδου Μελανή

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή της νόσου - Η κοιλιακή μαρμαρυγή

1.2 Δημοσιεύσεις περί CHA2DS2-VASc SCORE και θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή - Κατευθυντήριες Οδηγίες

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

2.5 Ορισμοί

2.6 Στατιστική ανάλυση

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών / ασθενών

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Κεφάλαιο 6: Σύνοψη Διατριβής

Κεφάλαιο 7: Βιβλιογραφία

Περίληψη

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και πιο συγκεκριμένα στην εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου. Η αντιπηκτική αγωγή φαίνεται να μειώνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, ωστόσο η θεραπεία είναι μακροχρόνια με τους ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η ακριβής εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση των ασθενών που είναι χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου αλλά και αυτών που θα είχαν όφελος από την αντιπηκτική αγωγή. Το πιο δημοφιλές σκορ, που προτείνεται τόσο από τις ευρωπαϊκές όσο και από τις αμερικανικές οδηγίες, είναι το CHA₂DS₂-VASc. Το ερώτημα που παραμένει είναι εάν αυτή η βαθμολογία είναι ακριβής στην ανάδειξη ασθενών πραγματικού χαμηλού κινδύνου με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, πιο συγκεκριμένα αν ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc 0 για τους άνδρες και 1 για τις γυναίκες θα έπρεπε να λάβουν αντιπηκτική αγωγή.

Σε αυτή την συστηματική ανασκόπηση, επιλέχθηκαν 6 μελέτες παρατήρησης κοόρτης σχετικά με αυτό το θέμα. Αυτές οι μελέτες αποκάλυψαν έναν πραγματικό χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε ασθενείς με CHA₂DS₂-VASC 0, με τους ασθενείς να μην αντιμετωπίζουν λιγότερο θρομβωτικό κίνδυνο εάν λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή. Μόνο μία μελέτη από την Ανατολική Ασία πρότεινε την κολπική μαρμαρυγή ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, η οποία δείχνει ένα πιθανό όφελος από την αντιπηκτική αγωγή, ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο. Οι παραπάνω μελέτες φαίνεται να είναι συναφείς με τις Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιπηκτική αγωγή στην μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.

Ωστόσο, φαίνεται να υπάρχουν ορισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες που δεν περιλαμβάνονται στο CHA₂DS₂-VASC. Αυτοί θα μπορούσαν σε ορισμένες περιπτώσεις να αλλάξουν τον πραγματικό θρομβοεμβολικό κίνδυνο και έτσι να οδηγήσουν σε μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση των ασθενών με χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο και πιθανώς στην ανάγκη για δημιουργία νέων σύγχρονων εργαλείων διαστρωμάτωσης στο μέλλον.

Λέξεις - Κλειδιά: Κολπική μαρμαρυγή, Θρομβοεμβολικός κίνδυνος, CHA₂DS₂-VASc Score, Ασθενείς χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου, Αντιπηκτικά

Abstract

Atrial fibrillation (AF) plays a crucial role in the risk of thromboembolic events and more specifically in stroke. Anticoagulation seems to reduce thromboembolic risk however, the treatment should last lifelong with the patients remaining in danger of bleeding. Accurate estimation of thromboembolic risk is necessary in assessing the patients who would get profit of anticoagulation and mostly finding the low-risk ones. The most popular Score, proposed both by the European and American Guidelines, is the CHA2DS2-VASc Score. The question that remains is if this score is precise in demonstrating low risk patients with non-valvular atrial fibrillation, more specifically those with a CHA2DS2-VASc 0 in men and 1 in women and since these patients should be offered anticoagulation. In this systematic review, 6 cohort observational studies concerning this topic were extracted. These studies revealed a true low thromboembolic risk in patients with CHA2DS2-VASC 0 with the patients not facing less danger if taking antithrombotic agents. Only one study from East Asia proposed AF as an independent risk factor, indicating a probable benefit of anticoagulation even in low-risk patients. The above studies seem to be parallel with Guidelines of Atrial Fibrillation. However, there seem to exist some remaining predisposing factors not included in CHA2DS2-VASC score. These ones could in some cases change the real thromboembolic risk. A more personalized approach of low risk patients may need some new scores to be established in risk stratifying patients with non- valvular atrial fibrillation, in the future.

Key words: Atrial fibrillation (AF), Thromboembolic risk, CHA2DS2 - VASc Score, Low risk patients, Anticoagulation

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Περιγραφή της νόσου- Η κολπική μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί την πιο συχνή υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία των ενηλίκων. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, εμφανίζεται ως ένα από τα πιο σημαντικά ζητήματα δημόσιας υγείας και ευθύνεται για αύξηση των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης στις Δυτικές χώρες. Οι σημαντικότερες επιδημιολογικές μελέτες που διενεργήθηκαν στις ανεπτυγμένες χώρες και δημοσιεύθηκαν μεταξύ του τέλους του 20ου αιώνα και των πρώτων ετών του 21ου αιώνα, εκτιμούσαν ότι ο επιπολασμός της ΚΜ κυμαινόταν μεταξύ 0,5% και 1% στον γενικό πληθυσμό. Την τελευταία δεκαετία, με κριτήριο τον αριθμό των εισαγωγών στα νοσοκομεία, των επειγόντων περιστατικών και των εκτιμήσεων εξωτερικών ασθενών, ο επιπολασμός της ΚΜ υπολογίζεται σημαντικά υψηλότερος.⁽¹⁾

Το 2010, ο εκτιμώμενος αριθμός ανδρών και γυναικών με ΚΜ σε όλο τον κόσμο ήταν 20,9 εκατομμύρια και 12,6 εκατομμύρια αντίστοιχα, με υψηλότερη τιμή στις ανεπτυγμένες χώρες. Ένας στους τέσσερις ενήλικες μέσης ηλικίας στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ αναμενόταν να αναπτύξει ΚΜ. Έως το 2030, στην Ευρωπαϊκή Ένωση αναμένονται 14-17 εκατομμύρια ασθενείς με ΚΜ με 120.000-215.000 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς ετησίως. Εκτιμήσεις υποδηλώνουν επιπολασμό ΚΜ περίπου 3% σε ενήλικες 20 ετών και άνω, με μεγαλύτερη επίπτωση στις μεγαλύτερες ηλικίες και τους ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες.⁽²⁾ Οι πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ΚΜ στον γενικό ενήλικο πληθυσμό της Ευρώπης είναι υπερδιπλάσιος αυτού που εκτιμήθηκε μόλις την προηγούμενη δεκαετία, κυμαινόμενου από 1,9% στην Ιταλία, στην Ισλανδία και την Αγγλία, έως 2,3% στη Γερμανία και 2,9% στη Σουηδία.⁽¹⁾

Σήμερα, ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ΚΜ σε ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 2-4% και αναμένεται αύξηση 2 με 3 φορές. Η αύξηση αυτή οφείλεται αφενός στην παράταση ζωής και την γήρανση του πληθυσμού αλλά και στην εντατικοποίηση της αναζήτησης μη διαγνωσμένων περιστατικών ΚΜ. Η αύξηση της ηλικίας είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Άλλοι παράγοντες όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης

διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος, η παχυσαρκία και η αποφρακτική υπνική άπνοια, αποτελούν παράγοντες κινδύνου που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ΚΜ. Μια προηγούμενη εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης ΚΜ κατά την διάρκεια ζωής που υπολογιζόταν στα 1 στα 4 άτομα, πρόσφατα αναθεωρήθηκε σε 1 στα 3 άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής και ηλικίας 55 ετών. Κατά συνέπεια, η έγκαιρη ανίχνευση και τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου που ευθύνονται για την εμφάνιση και ανάπτυξη ΚΜ, θα μπορούσε να ελαττώσει σημαντικά την επίπτωσή της στον πληθυσμό.⁽³⁾

Η κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται από μη συγχρονισμένη ηλεκτρική δραστηριότητα των κόλπων και κατά συνέπεια μη αποτελεσματική κολπική συσταλτική λειτουργικότητα. Για την διάγνωση και τεκμηρίωση της κολπικής μαρμαρυγής, απαιτούνται συγκεκριμένα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα:

1. Ακανόνιστα - άρρυθμα R-R διαστήματα
2. Απουσία ευκρινών P επαρμάτων.
3. Ακανόνιστες κολπικές συστολές.

Για την ηλεκτροκαρδιογραφική επιβεβαίωση της κολπικής μαρμαρυγής απαιτείται διάρκειά της στο ηλεκτροκαρδιογράφημα >30 sec. Δεδομένου ότι η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να εκδηλώνεται ως συμπτωματική αλλά και ως σιωπηλή και μη συμπτωματική, ιδιαίτερη είναι και η χρησιμότητα εμφυτεύσιμων συσκευών καταγραφής ρυθμού ή βηματοδοτών και απινιδωτών που δύνανται να καταγράψουν επεισόδια ταχυαρρυθμιών, κολπικής μαρμαρυγής, κολπικού πτερυγισμού ή επεισόδια κολπικής ταχυκαρδίας.⁽²⁻⁴⁾

Η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να εμφανίζεται ως συμπτωματική ή ασυμπτωματική και ταξινομείται στις παρακάτω μορφές:

1. Πρωτοδιαγνωσθείσα: κολπική μαρμαρυγή που διαγιγνώσκεται πρώτη φορά, ανεξάρτητα από την διάρκειά της και την εμφάνιση ή όχι συμπτωμάτων.
2. Παροξυσμική: κολπική μαρμαρυγή που τερματίζεται αυτόματα ή κατόπιν παρέμβασης εντός 7 ημερών από την έναρξή της.
3. Εμμένουσα: κολπική μαρμαρυγή που επιμένει πέρα των 7 ημερών,

συμπεριλαμβανόμενων των επεισοδίων εκείνων που τερματίζονται φαρμακευτικά ή με ηλεκτρική ανάταξη στις 7 ή περισσότερες ημέρες.

4. Μακροχρόνια εμμένουσα: κολπική μαρμαρυγή συνεχιζόμενη για διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών, για την αντιμετώπιση της οποίας έχει αποφασιστεί τακτική ελέγχου ρυθμού.
5. Μόνιμη: κολπική μαρμαρυγή διάρκειας μεγαλύτερης των 12 μηνών, σε αυτήν ωστόσο την περίπτωση έχει εγκαταλειφθεί η προσπάθεια διατήρησης φλεβοκομβικού ρυθμού από τον ιατρό ή/ και τον ασθενή και ακολουθείται στρατηγική ελέγχου καρδιακής συχνότητας.^(4, 5)

Μια πληθώρα παραγόντων κινδύνου, με κυρίαρχο προδιαθεσικό παράγοντα την ηλικία, φαίνεται να διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην εμφάνιση και ανάπτυξη της κολπικής μαρμαρυγής (Εικόνα 1). Οι παράγοντες αυτοί συνδυαστικά δύνανται να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου ακόμη περισσότερο.^(1, 4, 6)

Εικόνα 1: Προδιαθεσικοί παράγοντες κολπικής μαρμαρυγής.



Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498

Η κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται από μια πληθώρα επιπτώσεων οι οποίες καθιστούν αναγκαία την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή της. Συνδέεται άρρηκτα με την εμφάνιση εμβολικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ενώ

παρατηρούνται και εκδηλώσεις άμεσα σχετιζόμενες με την κοιλιακή μαρμαρυγή όπως συστηματικά περιφερικά θρομβοεμβολικά συμβάντα, άνοια, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, πτωχή ποιότητα ζωής, κατάθλιψη, αύξηση νοσηλειών και αυξημένη θνητότητα (Πίνακας 1).^(4, 6)

Πίνακας 1: Επιπτώσεις κοιλιακής μαρμαρυγής.

Επίπτωση από την ΚΜ	Συχνότητα	Μηχανισμός
Θάνατος	1.5-3.5 φορές αύξηση	Καρδιακή ανεπάρκεια/ εγκεφαλικό/ συννοσηρότητες
Εγκεφαλικό	20-30% εγκεφαλικών, 10% κρυπτογενών	Καρδιοεμβολικό/ Αθηρωμάτωση
Δυσλειτουργία ΑΡ κοιλίας/ Καρδιακή Ανεπάρκεια	20-30% των ασθενών με ΚΜ	Αύξηση καρδιακής συχνότητας/ κοιλιακή αρρυθμία/πρωτογενή αίτια ΚΜ
Έκπτωση νοητικής λειτουργίας/ άνοια	HR 1.4/1.6	Λευκοεγκεφαλοπάθεια/ φλεγμονή/ υποάρδευση/ μικροεμβολές
Κατάθλιψη	16-20% (αυτοκτονικός ιδεασμός)	Επίδραση στην ποιότητα ζωής/ φάρμακα
Κακή ποιότητα ζωής	>60% των ασθενών	Κοιλιακή μαρμαρυγή/συννοσηρότητες/ στρες/ φάρμακα
Νοσηλείες	10-40% ετήσιας συχνότητας νοσηλειών	Κοιλιακή μαρμαρυγή/ καρδιακή ανεπάρκεια/στεφανιαία νόσος/επιπτώσεις φαρμάκων

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021;42(5):373-498

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, με βασική κλινική εκδήλωση τα αγγειακά εμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια ή παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, σε ασθενείς τόσο συμπτωματικούς όσο και ασυμπτωματικούς. Όπως προκύπτει από πληθώρα μελετών, η κολπική μαρμαρυγή οδηγεί σε εγκεφαλικό, τα ισχαιμικά εγκεφαλικά δημιουργούν κολπική μαρμαρυγή και η ίδια η κολπική μαρμαρυγή συνδέεται επίσης με παράγοντες κινδύνου που προκαλούν οι ίδιοι αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Όλα τα ανωτέρω έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της θνητότητας και θνησιμότητας και την έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών.^(1, 6, 7) Κατά συνέπεια η εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου των ασθενών προκειμένου να αντιμετωπιστούν με την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή, αποτελεί αντικείμενο ζωτικής σημασίας, καθώς η αντιπηκτική αγωγή φαίνεται να ελαττώνει κατά το 1/3 τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου.^(8, 9)

Από την δεκαετία του '90 έχουν προταθεί διάφορα scores προκειμένου να εκτιμηθεί ο συνολικός θρομβοεμβολικός κίνδυνος, τα οποία υπολογίζονται αθροιστικά από διάφορους ετερογενείς προδιαθεσικούς παράγοντες κολπικής μαρμαρυγής.⁽¹⁰⁾ Το 2001, οι Gage et al⁽¹¹⁾ εισήγαγαν το CHADS2 SCORE, C: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, H: αρτηριακή υπέρταση, A: ηλικία > 74 ετών, D: σακχαρώδης διαβήτης, S: ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμπεραλαμβανομένου και του παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Όλοι οι παράγοντες υπολογίζονται με 1 βαθμό εκτός από το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που προσμετράται με 2 βαθμούς. Σε σύνολο 6 βαθμών, χαρακτηρίζονται ως ασθενείς χαμηλού κινδύνου αυτοί με CHADS2 SCORE 0, μετρίου θρομβοεμβολικού κινδύνου με CHADS2 SCORE 1 και όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς ως υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Το SCORE αυτό εμφανίζει περιορισμούς καθώς δεν συμπεριλαμβάνει αρκετούς παράγοντες κινδύνου, χαρακτηρίζει αρκετούς ασθενείς ως μετρίου κινδύνου και δεν είναι αρκετά ακριβές στον προσδιορισμό των πραγματικά χαμηλού κινδύνου ασθενών.⁽⁸⁾

Το CHA2DS2- VASc SCORE προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Lip et al⁽¹²⁾ το 2010. Ωστόσο, έχει κερδίσει έδαφος τα τελευταία 10 έτη στις Κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας που αφορούν στην μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (Πίνακας 2).^(2, 4, 13)

Πίνακας 2: CHA2DS2 - VASc SCORE.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΟΡΙΣΜΟΙ	ΒΑΘΜΟΙ
C: Congestive Heart Failure	Καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια	1
H: Hypertension	Αρτηριακή υπέρταση/ αντι υπέρτασική αγωγή	1
A: Age	Ηλικία 75 ετών ή μεγαλύτερη	2
D: Diabetes Mellitus	Σακχαρώδης διαβήτης, αντιδιαβητική αγωγή, γλυκόζη νηστείας > 125 mg/dl (7 mmol/L)	1
S: Stroke	Προηγούμενο παροδικό ή θρομβοεμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	2
V: Vascular Disease	Στεφανιαία νόσος/ έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερική αγγειοπάθεια, αθηρωμάτωση αορτής	1
A: Age	Ηλικία 65-74 ετών	1
Sc: Sex	Φύλο, θήλυ	1
Μέγιστο score		9

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021;42(5):373-498

Το CHA2DS2 - VASc SCORE χρησιμοποιεί απλούς παράγοντες κινδύνου προκειμένου να εκτιμηθεί αν κάποιοι ασθενείς ανήκουν σε χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, δηλαδή με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες CHA2DS2 - VASc SCORE 0 για τους άνδρες και 1 για τις γυναίκες ή αν ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος, με τελικό στόχο πάντοτε την εκτίμηση ανάγκης χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής.⁽⁴⁾

Όπως προκύπτει από το CHA2DS2 - VASc SCORE, ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος φαίνεται να είναι διαφορετικός μεταξύ των δύο φύλων. Αυτό σχετίζεται πιθανώς με υψηλότερο βαθμό ίνωσης του αριστερού κόλπου στις γυναίκες, μυοκαρδιοπάθειας του αριστερού κόλπου και προθρομβωτικής δραστηριότητας των ορμονών του φύλου στα αιμοπετάλια και την ενδοθηλιακή λειτουργία.⁽¹⁴⁾ Ωστόσο, ενώ το θήλυ φύλο αποτελεί παράγοντα κινδύνου, σε ηλικίες < 65 ετών και χωρίς

υποκείμενα νοσήματα φαίνεται ότι ο θρομβωτικός κίνδυνος μεταξύ ανδρών και γυναικών εξισώνεται.⁽¹⁵⁾

Διάφοροι παράγοντες τόσο προδιαθεσικοί όσο και παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο φαίνεται να μην υπολογίζονται στο CHA₂DS₂ - VASc SCORE. Η υπνική αποφρακτική άπνοια φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ακόμη και σε ασθενείς με CHA₂DS₂ - VASc SCORE 0, ειδικά όταν δεν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με μάσκες θετικής πίεσης CPAP.⁽¹⁶⁾ Παράγοντα κινδύνου θρομβοεμβολικού επεισοδίου αποτελεί και το μεταβολικό σύνδρομο ακόμη και σε ασθενείς που υπό άλλες συνθήκες θα χαρακτηρίζονταν ως χαμηλού κινδύνου.⁽¹⁷⁾ Ανεξάρτητος παράγοντας θρομβοεμβολικού κινδύνου φαίνεται να είναι η συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας όπως αυτή απεικονίζεται σε υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο.⁽¹⁸⁾ Επίσης, δείκτες εκτίμησης της μορφολογίας και ίνωσης του αριστερού κόλπου, τόσο από υπερηχογραφικές μελέτες, αλλά και από την μαγνητική τομογραφία καρδιάς, θα μπορούσαν να προβλέψουν τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο.⁽¹⁹⁾

Το φορτίο κολπικής μαρμαρυγής αποτελεί αντικείμενο πολλων μελετών, οι οποίες χρησιμοποιούν καταγραφές από εμφυτεύσιμες συσκευές προκειμένου να το ποσοτικοποιήσουν. Η εμμένουσα / μόνιμη κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολών⁽¹⁹⁾, ωστόσο δεν αποτελεί κριτήριο των scores διαστρωμάτωσης κινδύνου και διερευνάται περαιτέρω από πιο σύγχρονες μελέτες.⁽²⁰⁾ Αντικείμενο νεώτερων μελετών αποτελεί και ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος υποκλινικής κολπικής μαρμαρυγής ή επεισοδίων κολπικής ταχυαρρυθμίας που ανιχνεύεται από συσκευές ελέγχου ρυθμού.⁽²¹⁾

Η νεφρική λειτουργία των ασθενών έχει αποδειχθεί σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη θρομβοεμβολικών συμβάντων στον γενικό πληθυσμό με κολπική μαρμαρυγή. Ομοίως, η χρόνια νεφρική νόσος βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά και αιμορραγικά συμβάντα. Πρόσφατα εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή όπως το R₂CHADS₂ και το ATRIA Score, συμπεριλαμβάνουν τις μεταβλητές «πρωτεϊνουρία», «Νεφρική νόσος τελικού σταδίου» ή «εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR)» κάτω των 45mL / min. Αυτές οι μεταβλητές είναι χρήσιμες για την εξατομίκευση του ατομικού θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς μεσαίου κινδύνου με βάση το CHA₂DS₂ - VASc SCORE προκειμένου να ληφθούν ορθές αποφάσεις ως προς την χορήγηση αντιπηκτικών.⁽¹⁹⁾

Ένα πρόσφατα προτεινόμενο Score είναι το ABC Risk Score το οποίο καλύπτει τις μεταβλητές ηλικία, βιοδείκτες (αυξητικός παράγοντας 15, υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη και αιμοσφαιρίνη) και το κλινικό ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου. Θα μπορούσε να συνεισφέρει σε περαιτέρω βελτίωση εκτίμησης του θρομβοεμβολικού κινδύνου ασθενών με CHA2DS2 - VASc SCORE 1.⁽¹⁰⁾

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που δεν δύνανται να ποσοτικοποιηθούν από το CHA2DS2- VASc Score είναι για παράδειγμα η ύπαρξη κακοήθειας, η ύπαρξη θρομβοφιλίας, το κάπνισμα, τα οποία και θα πρέπει να συνεκτιμώνται στην λήψη κλινικών αποφάσεων.⁽⁴⁾ Επιπλέον, όλοι οι παράγοντες, ακόμη κι αν λαμβάνουν την ίδια βαθμολογία, δεν φαίνεται να συνεισφέρουν στον συνολικό θρομβωτικό κίνδυνο κατά τον ίδιο τρόπο.⁽²²⁾

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, κριτικής σημασίας για την ανάπτυξη, εξέλιξη και για τις επιπλοκές της κοιλιακής μαρμαρυγής, αποτελεί ο αριστερός κόλπος. Οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί βρίσκονται υπό διερεύνηση. Η υπόθεση της στάσης εντός του αριστερού κόλπου αποτελεί ευρέως αποδεκτό μηχανισμό θρομβοεμβολικών επεισοδίων που σχετίζονται με την κοιλιακή μαρμαρυγή. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα μας υποχρεώνουν να επαναπροσδιορίσουμε αυτήν την υπόθεση. Νέα στοιχεία σχετικά με την έλλειψη χρονικής σχέσης μεταξύ επεισοδίων κοιλιακής μαρμαρυγής και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά και η παρουσία δεικτών συσχέτισης κοιλιακής καρδιομυοπάθειας με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο απουσία κοιλιακής μαρμαρυγής, μας κατευθύνουν προς την υπόθεση ότι κάποια οντότητα, εκτός από τον ακανόνιστο ρυθμό, μπορεί να αποτελεί παράγοντα θρομβοεμβολικού κινδύνου.⁽²³⁾

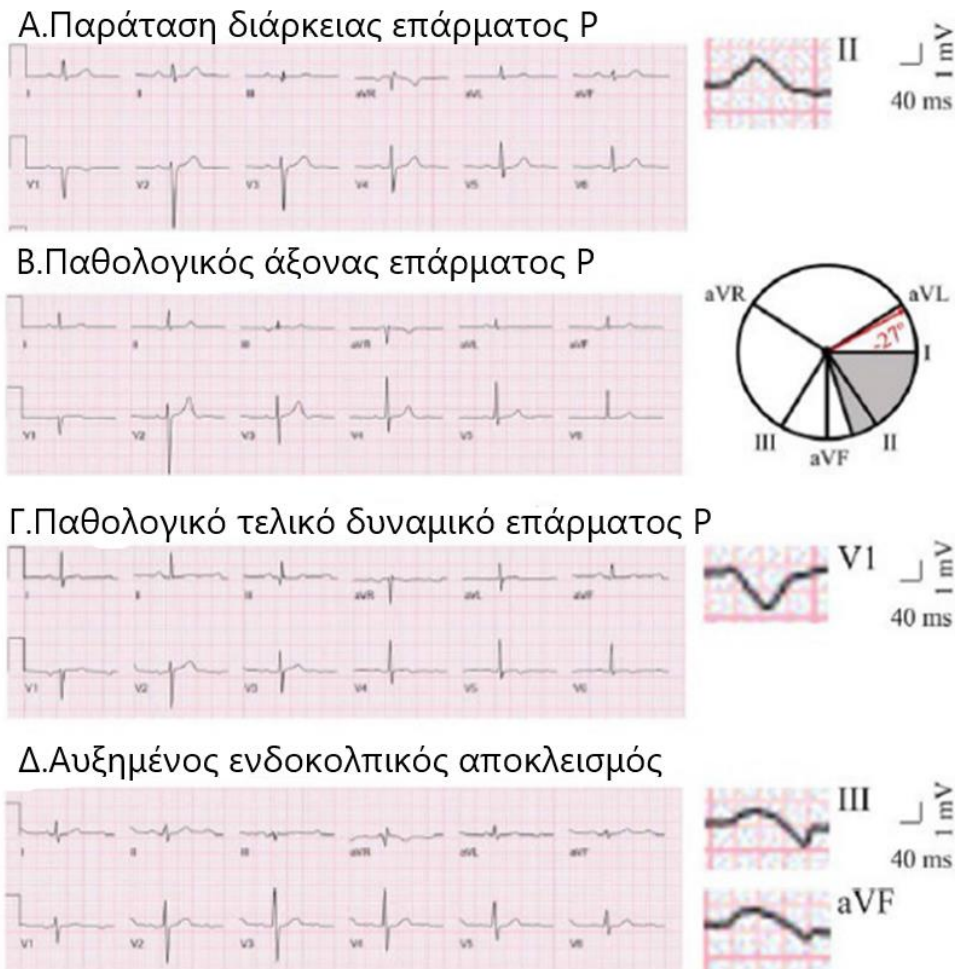
Η δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου ή κοιλιακή καρδιομυοπάθεια είναι μια οντότητα που περιλαμβάνει μικρο- και μακρο- δομικές μεταβολές, διαταραχές λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου - λειτουργίας δεξαμενής (Reservoir), αγωγού (Conduit) και συσταλτικότητας (Booster). Επιπλέον διαταράσσεται η ηλεκτρική αγωγιμότητα στον αριστερό κόλπο. Μοριακές μεταβολές που περιλαμβάνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, πήξη, φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και άλλες οδούς, ταιριάζουν επίσης σε αυτήν την υπόθεση.^(23, 24)

Μέθοδοι για την ανίχνευση της μυοκαρδιοπάθειας του αριστερού κόλπου, όπως η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό, η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία κ.τ.λ είναι περιορισμένες λόγω υψηλού κόστους, περιορισμένης διαθεσιμότητας και αποδοχής από τους ασθενείς. Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν τη μέτρηση της ηλεκτρομηχανικής καθυστέρησης από ιστικό Doppler (PA-TDI), η οποία είναι μια

αναδυόμενη παράμετρος για να μετρηθεί η αριστερή κολπική ίνωση. Καμία μέθοδος προς το παρόν δεν έχει εδραιωθεί, πέρα από το επίπεδο ερευνητικών μελετών, ώστε να ποσοτικοποιείται η μυοπάθεια του αριστερού κόλπου και να προβλέπεται η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.⁽²³⁾

Πολλά υποσχόμενη μέθοδο αποτελεί η μελέτη του κύματος P στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας, ακόμη και επί απουσίας κολπικής μαρμαρυγής. Μεταβολές στην κολπική ενεργοποίηση μετρήθηκαν μέσω ανάλυσης της μορφολογίας του κύματος P - δείκτες κύματος P (P Wave Indices- PWIs). Τα PWIs σχετίζονται με την κολπική αναδιαμόρφωση, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής και την πιθανότητα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε άτομα με μη μόνιμη κολπική μαρμαρυγή, ο φλεβοκομβικός ρυθμός παρουσιάζει την ευκαιρία να ανιχνευθεί η υποκείμενη κολπική καρδιομυοπάθεια μέσω μέτρησης των PWIs. Αυτά περιλαμβάνουν τον άξονα του κύματος P (P wave axis), την διάρκεια του κύματος P, τον υψηλού βαθμού ενδοκολπικό αποκλεισμό, την επιβράδυνση ενδοκολπικής αγωγιμότητας (aIAB), την τελική δύναμη του κύματος P V1 (P Wave terminal force της V1- PTFV1) και άλλα. (Εικόνα 2) Από τις παραμέτρους αυτές, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο άξονας του κύματος P, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα ισχαιμικού θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Πιο συγκεκριμένα, η παράμετρος P Wave axis επιδρά με τέτοιο τρόπο ώστε αν την ποσοτικοποιούσαμε θα προσμετρούταν με 2 βαθμούς κατά αναλογία των λοιπών παραμέτρων του CHA2DS2 - VASc SCORE. Έτσι θα προέκυπτε ένα νέο πολλά υποσχόμενο SCORE, το P2- CHA2DS2 - VASc SCORE, το οποίο φαίνεται να βοηθάει ακόμη περισσότερο στην διαστρωμάτωση θρομβοεμβολικού κινδύνου ασθενών με επικείμενη κολπική μαρμαρυγή.^(23, 25-27)

Εικόνα 2: Διαταραχές δεικτών του κύματος P- P Wave Indices.



Chen LY, Soliman EZ. P Wave Indices-Advancing Our Understanding of Atrial Fibrillation-Related Cardiovascular Outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:53.

Όλα τα εργαλεία που έχουν αναφερθεί, με κυρίαρχο το CHA₂DS₂ - VASc SCORE, αποσκοπούν στην πραγματική διαστρωμάτωση κινδύνου με στόχο την ορθή χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, προς πρόληψη εμβολικών επεισοδίων. Ωστόσο, καθώς τα αντιπηκτικά χαρακτηρίζονται και από αιμορραγικές επιπλοκές, θα πρέπει να συνεκτιμάται ο αιμορραγικός κίνδυνος του ασθενούς, χωρίς αυτό να αποτρέπει την χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο score με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες των τελευταίων ετών, προς εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, είναι το HAS BLED Score. Αυτό, πρέπει να συνεκτιμάται με τον θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενούς και σε καμία

περίπτωση από μόνο του δεν αποτελεί κριτήριο για έναρξη ή μη αντιπηκτικής αγωγής (Πίνακας 3).⁽⁴⁾

Πίνακας 3: HAS BLED SCORE.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΟΡΙΣΜΟΙ	ΒΑΘΜΟΙ
H: Uncontrolled hypertension	Αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση >160mmHg	1
A: Abnormal renal and/or hepatic function	Αρρυθμιστη νεφρική ή ηπατική λειτουργία: αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση, κρεατινίνη >200μmol/L, ηπατική κίρωση, χολερυθρίνη x2 φυσιολογικής, sgot/sgpt x3 φυσιολογικών ή ανώτερων τιμών	1 για το καθένα
S: Stroke	Προηγηθέν ισχαιμικό ή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1
B: Bleeding history/ predisposition	Προηγηθείσα σοβαρή αιμορραγία, αναιμία ή θρομβοκυττοπενία	1
L : Labile INR	Αρρυθμιστος χρόνος προθρομβίνης σε ασθενείς υπό κουμαρινικά αντιπηκτικά, θεραπευτικό εύρος TTR< 60%	1
E : Elderly	Ηλικία > 65 ετών ή κακή βιολογική κατάσταση	1
D: Drugs or excess alcohol drinking	Χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, αντιαιμοπεταλιακών, αυξημένη χρήση αλκοόλης	1 για το καθένα
Μέγιστο Score		9

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021;42(5):373-498

1.2 Δημοσιεύσεις περί CHA₂DS₂ - VASc SCORE και θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή- Κατευθυντήριες Οδηγίες

Όπως έχει ήδη αναλυθεί, το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο Score για την διαστρωμάτωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, είναι το CHA₂DS₂ - VASc Score. Ο υπολογισμός του κατευθύνει την στρατηγική χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής και την προφύλαξη από θρομβοεμβολικά επεισόδια. Σε κάθε απόλυτη τιμή του Score αντιστοιχεί ένα ποσοστό θρομβοεμβολικού κινδύνου. Επίσης, φαίνεται ότι ακόμη και σε χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, με CHA₂DS₂-VASc Score 0 για τους άντρες και 1 για τις γυναίκες, ο πραγματικός κίνδυνος δεν είναι

μηδενικός και αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου. (Πίνακας 4α και 4β). Ωστόσο, κατώφλι χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής, βάσει διαφόρων μελετών που προσπάθησαν να συσχετίσουν τον χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο με την ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής, αποτελεί ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε ποσοστό 1,7% ανά έτος για την χορήγηση βαρφαρίνης και 0,9% ανά έτος για την χορήγηση νεώτερων από του στόματος αντιπηκτικών. (Εικόνα 4).^(28, 29)

Πίνακας 4α: Συσχέτιση CHA2DS2 - VASc Score και κινδύνου αγγειακού εμβολικού επεισοδίου.

CHA2DS2-VASc Score	Αριθμός ασθενών n=7329	Συχνότητα εγκεφαλικού %/έτος
0	1	0
1	422	1,3
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021;42(5):373-498

Πίνακας 4β: Συσχέτιση CHA2DS2 - VASc Score και κινδύνου αγγειακού εμβολικού επεισοδίου (μη προσαρμοσμένος για χρήση ασπιρίνης).

CHA2DS2-VASc Score	Θρομβοεμβολικός Κίνδυνος %/έτος
0	0.2%
1	0.6%
2	2.2%
3	3.2%
4	4.8%
5	7.2%
6	9.7%
7	11.2%
8	10.8%
9	12.2%

Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J 2012; 33:1500.

Εικόνα 3: Κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου/ έτος σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHA2DS2-VASc Score 0-1 (χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου ασθενείς) - Σύνοψη μελετών



1. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):14-21.
2. Potpara TS, Dagues N, Mujovic N, Vasic D, Asanin M, Nedeljkovic M, et al. Decision-Making in Clinical Practice: Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and a Single Additional Stroke Risk Factor. *Adv Ther*. 2017;34(2):357-77.

Μια πληθώρα προδιαθεσικών παραγόντων, όπως έχουν ήδη αναλυθεί, δεν εμπεριέχονται σε αυτό το εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου. Ωστόσο οι κατευθυντήριες οδηγίες των τελευταίων ετών τόσο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας αλλά και οι Αμερικάνικες Κατευθυντήριες Οδηγίες για την κολπική μαρμαρυγή, ορίζουν σαφώς την ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής ανάλογα με την βαθμολογία στο CHA2DS2 - VASc Score. (2, 4, 30)

Οι μελέτες των τελευταίων ετών σχετικά με την αντιπηκτική αγωγή στην κολπική μαρμαρυγή συνοψίζονται στις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την κολπική μαρμαρυγή (2020):⁽⁴⁾

- Για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δύνανται να λάβουν OAC (από του στόματος αντιπηκτική

αγωγή), συνιστώνται NOACs (νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά) έναντι των VKA (κουμαρινικά αντιπηκτικά), εξαιρουμένων των ασθενών με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή μέτρια προς σοβαρή στένωση της μιτροειδούς (Σύσταση I, Επίπεδο τεκμηρίωσης A).

- Για την αξιολόγηση κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, συνιστάται προσέγγιση βάσει παραγόντων κινδύνου, χρησιμοποιώντας το CHA₂DS₂-VASc Score. Σε ασθενείς με «χαμηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου» (βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc = 0 σε άνδρες ή 1 στις γυναίκες), δεν πρέπει να χορηγείται αντιθρομβωτική θεραπεία (IA).
- Τα OACs συνιστώνται σε ασθενείς με CHA₂DS₂ - VASc Score >2 για τους άνδρες και > 3 για τις γυναίκες (IA).
- Τα OACs θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc 1 στους άνδρες ή 2 στις γυναίκες. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το καθαρό κλινικό όφελος και την εκτίμηση των προτιμήσεων των ασθενών (IIa, B).
- Για την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας, συνιστάται μια επίσημη δομημένη εκτίμηση κινδύνου αιμορραγίας βάσει βαθμολογίας κινδύνου για την ταυτοποίηση μη τροποποιήσιμων και την αντιμετώπιση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου σε όλους τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Αυτό χρησιμεύει για τον εντοπισμό ασθενών που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να προγραμματιστούν για έγκαιρη και συχνότερη κλινική εκτίμηση και παρακολούθηση (IB).
- Για την αξιολόγηση κινδύνου αιμορραγίας, η βαθμολογία HAS-BLED θα πρέπει να χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην αντιμετώπιση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου αιμορραγίας και για να εντοπιστούν ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, (βαθμολογία HAS-BLED ≥ 3) που θα απαιτούν τακτική παρακολούθηση (IIa, B).
- Η επανεκτίμηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και αιμορραγίας σε περιοδικά χρονικά διαστήματα συνιστάται για την τροποποίηση των αποφάσεων θεραπείας (π.χ. έναρξη OAC σε ασθενείς που δεν έχουν πλέον

χαμηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου) και την αντιμετώπιση πιθανών τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου αιμορραγίας (IB).

- Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και αρχικά με χαμηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, η πρώτη επανεκτίμηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου θα πρέπει να γίνει στους 4–6 μήνες μετά την αρχική αξιολόγηση (IIa, B).
- Σε ασθενείς υπό VKA, ο στόχος INR (χρόνος προθρομβίνης) είναι 2.0–3.0 (IB).
- Σε μη ρυθμισμένους υπο VKA ασθενείς, μπορεί να γίνει μετάβαση σε NOAC (IB) ή να δωθούν περισσότερες συμβουλές και εκπαίδευση σχετικά με την ρύθμιση και παρακολούθηση INR (IIa,B).
- Δεν συνιστάται χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, μονής ή διπλής για την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (III, A).
- Ο αιμορραγικός κίνδυνος, αν δεν υπάρχει σαφής αντένδειξη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής, δε θα πρέπει να καθορίζει την χορήγηση αντιπηκτικών (III, A).
- Η κλινική μορφή της κολπικής μαρμαρυγής πχ παροξυσμική, εμμένουσα κ.τ.λ δεν θα πρέπει να αποτελεί κριτήριο χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής (III, B).
- Σε ασθενείς με αντένδειξη μακροχρόνιας χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής, η σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή (IIb, B). Επίσης θα μπορούσε να διενεργηθεί σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (IIb, C).

Σε συμφωνία με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες οδηγίες του 2020, βρίσκονται και οι Κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιπηκτική αγωγή στην κολπική μαρμαρυγή, του 2019 (αναθεωρημένες οδηγίες του 2014).⁽³⁰⁾

- Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHA₂DS₂ - VASc SCORE >2 για τους άνδρες και >3 για τις γυναίκες, συνιστάται χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής (IA).

- Τα NOACS (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban) προτιμώνται έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης K, εκτός από τους ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα ή με μετρίου-σοβαρού βαθμού στένωση μιτροειδούς (IA).
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές βιταμίνης K, η μέτρηση του INR θα πρέπει να γίνεται σε εβδομαδιαία βάση κατά την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής και σε μηνιαία όταν ο χρόνος προθρομβίνης σταθεροποιηθεί (IA).
- Η εκτίμηση θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, εκτός από τις περιπτώσεις μετρίου - σοβαρού βαθμού στένωσης μιτροειδούς, θα πρέπει να γίνεται με την χρήση του CHA2DS2-VASc Score (IB).
- Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και μηχανική βαλβίδα θα πρέπει να χορηγείται ανταγωνιστής βιταμίνης K (IB).
- Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής δεν εξαρτάται από την μορφή κλινικής εκδήλωσης της κολπικής μαρμαρυγής (IB).
- Η νεφρική και ηπατική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμώνται πριν την έναρξη των NOACS και να επανεκτιμώνται τουλάχιστον ετησίως (IB).
- Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις προτιμήσεις του ασθενούς και την συνεκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου (IC).
- Ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό έχουν τον ίδιο θρομβοεμβολικό κίνδυνο με τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (IC).
- Απαιτείται τακτική επανεκτίμηση του θρομβοεμβολικού και του αιμορραγικού κινδύνου, προς πιθανή αναθεώρηση αντιπηκτικής αγωγής (IC).
- Για ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν κουμαρινικά και αδυνατούν να διατηρήσουν ικανοποιητικό χρόνο προθρομβίνης, μπορεί να γίνει μετάβαση σε NOAC (IC).
- Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και CHA2DS2 - VASc Score 0 για τους άντρες και 1 για τις γυναίκες είναι λογικό να μην χορηγείται αντιπηκτική αγωγή (IIa, B).

- Σε ασθενείς που χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής αλλά έχουν τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια [CrCl] <15 mL/min ή βρίσκονται υπό αιμοδιάλυση, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανταγωνιστής βιταμίνης K ή apixaban (IIb, B).
- Σε μετρίου - σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια μπορούν να χρησιμοποιηθούν NOACs σε τροποποιημένη δοσολογία (IIb, B).
- Σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και CHA2DS2 - VASc Score 1 για τους άντρες και 2 για τις γυναίκες, θα μπορούσε να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή (IIb, C).
- Σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου δεν συνιστώνται τα dabigatran, rivaroxaban και edoxaban, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα από μελέτες που να τεκμηριώνουν την υπεροχή τους έναντι του αιμορραγικού κινδύνου που διατρέχουν αυτοί οι ασθενείς (III, C).
- Το dabigatran δεν θα πρέπει να χορηγείται σε κοιλιακή μαρμαρυγή και παρουσία μηχανικής βαλβίδας (III, B).

Σχετικά με την σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου, οι ενδείξεις είναι οι ίδιες με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Να σημειωθεί ότι σε περίπτωση καρδιοανάταξης και πάλι η απόφαση χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής κατευθύνεται με βάση το CHA2DS2 - VASc Score. Σε ασθενείς με χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο οι Αμερικάνικες οδηγίες προτείνουν την χρήση αντιπηκτικών προ της ανάταξης με ένδειξη (IIb, B) χωρίς την ανάγκη συνέχισης αντιπηκτικής αγωγής μετά την ανάταξη.⁽³⁰⁾ Οι Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν για ασθενείς με χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής προ της ανάταξης της κοιλιακής μαρμαρυγής και συνέχιση αυτής για 4 εβδομάδες μετά την ανάταξη. Προαιρετική είναι η συνέχιση χορήγησης σε περίπτωση διάρκειας κοιλιακής μαρμαρυγής < 24 ωρών και πολύ χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου. (0 για τους άντρες και 1 για τις γυναίκες).⁽²⁾

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι Κατευθυντήριες οδηγίες τις Ευρωπαϊκής και Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας για την κοιλιακή μαρμαρυγή, δεν προτείνουν χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με CHA2DS2 - VASc Score 0. Ωστόσο, όπως έχει ήδη αναλυθεί, σε αυτό το εργαλείο διαστρωμάτωσης δεν υπολογίζονται αρκετοί ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου και μένει να διερευνήσουμε αν πραγματικά το CHA2DS2 - VASc είναι ένα αξιόπιστο Score και αν οι ασθενείς που ανήκουν στην

κλάση 0 είναι πραγματικά χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου και δεν ωφελούνται από την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Η κολπική μαρμαρυγή αυξάνει σημαντικά τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο και ειδικά τον κίνδυνο εμφάνισης εμβολικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η αντιπηκτική αγωγή μειώνει αυτόν τον κίνδυνο ωστόσο, συνδέεται με αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς και χορηγείται για μακρό χρονικό διάστημα. Άμεσα με την διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής, προσδιορίζεται ο θρομβωτικός κίνδυνος του ασθενούς με βάση το CHA₂DS₂ - VASc Score, το οποίο και έχει εδραιωθεί από τις Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες Κατευθυντήριες οδηγίες για την κολπική μαρμαρυγή. Με βάση αυτές τις οδηγίες ασθενείς με score 0 για τους άνδρες και 1 για τις γυναίκες, χωρίς βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, αποτελούν χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου ασθενείς και δεν συνιστάται χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.^(2, 4, 15, 30)

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η αναζήτηση, επεξεργασία και ανάλυση μελετών που έχουν διενεργηθεί σε ασθενείς χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου, με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Διερευνάται αν αυτοί οι ασθενείς και πιο συγκεκριμένα αυτοί με CHA₂DS₂ - VASc 0 για τους άνδρες και 1 για τις γυναίκες, αποτελούν πραγματικά ασθενείς χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου. Επίσης, θα εξετασθεί αν το CHA₂DS₂ - VASc Score αποτελεί ένα αξιόπιστο εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου για εμβολικά επεισόδια, ακόμη και μη συμπεριλαμβάνοντας αρκετούς ανεξάρτητους εκλυτικούς για θρόμβωση παράγοντες. Τέλος, θα εκτιμηθεί αν αυτοί οι χαμηλού κινδύνου κατά το CHA₂DS₂ - VASc Score ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτικά ή αν θα μπορούσαν ενδεχομένως να επωφεληθούν από την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, πόσο μάλιστα στις μέρες μας που η επικράτηση των NOACs καθιστά πιο εύκολη και ασφαλή την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

Για την αναζήτηση των συναφών με την ερευνητική υπόθεση κλινικών περιπτώσεων, ερευνητικών μελετών, κλινικών δοκιμών και άρθρων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος κριτηρίων ένταξης PICO:⁽³¹⁾

P= Patient, population, problem: Ασθενής, πληθυσμός, πρόβλημα

I= Intervention, prognostic factor, exposure: Παρέμβαση, προγνωστικός παράγοντας, έκθεση

C= Comparison intervention (if any): Συγκριτική παρέμβαση- αν υφίσταται

O= Outcome: έκβαση ενδιαφέροντος

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση τα κριτήρια ένταξης PICO απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1):

Πίνακας 1: Κριτήρια ένταξης PICO.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ PICO	ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ/ KEYWORDS	ΟΡΟΙ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ/ SEARCH TERMS	ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ/ SEARCH STRATEGIES
P:patients/ ασθενείς	Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή/ patients with atrial fibrillation	Κολπική μαρμαρυγή/ Atrial fibrillation	Κολπική μαρμαρυγή/ Atrial fibrillation ή/ or atrial και/ and fibrillation
I:exposure/κριτήριο έκθεσης	CHA2DS2-VASc SCORE 0	CHA2DS2-VASc SCORE 0	and CHA2DS2-VASc SCORE 0
C:comparison/ σύγκριση	Δεν υφίσταται/ NONE		
O:outcome/ έκβαση	Θρομβοεμβολικός κίνδυνος/ Thromboembolic risk	Θρομβοεμβολικός κίνδυνος/ Thromboembolic risk	and Θρομβοεμβολικός κίνδυνος/ Thromboembolic risk or/and αντιπηκτικά/ anticoagulants

2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Για την διενέργεια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση ερευνητικών μελετών, κλινικών περιπτώσεων, κλινικών δοκιμών, ανασκοπήσεων, συστηματικών ανασκοπήσεων, μετα αναλύσεων και γενικότερα της αρθρογραφίας που αφορά σε εκτίμηση θρομβοεμβολικού κινδύνου και ενδεχόμενη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και CHA2DS2- VASc 0. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στην Αγγλική Γλώσσα στο PUBMED και το MEDLINE, περιορίστηκε δε στο χρονικό διάστημα πέραν του 2010 και ως σήμερα. Αυτή η χρονική στιγμή επιλέχτηκε καθώς μετά το 2010 φαίνεται να αποκτά κύρος το CHA2DS2- VASc Score για την εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου. Επίσης, τα NOACs κέρδισαν έδαφος στον τομέα της αντιπηκτικής αγωγής την τελευταία δεκαετία.

Η στρατηγική αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε είναι η τεχνική PRISMA. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν μεμονωμένα αλλά και σε συνδυασμούς, στην Αγγλική Γλώσσα προς αναζήτηση άρθρων γραμμένων στην Αγγλική, είναι οι ακόλουθες: <<atrial fibrillation>>, <<CHA2DS2- VASc Score 0>>, <<atrial fibrillation and CHA2DS2- VASc Score 0>>, <<CHA2DS2- VASc Score 0 and anticoagulants>> και τελικά συνδυαστικά <<Atrial Fibrillation and CHA2DS2- VASc Score 0 and Thromboembolic Risk>>.

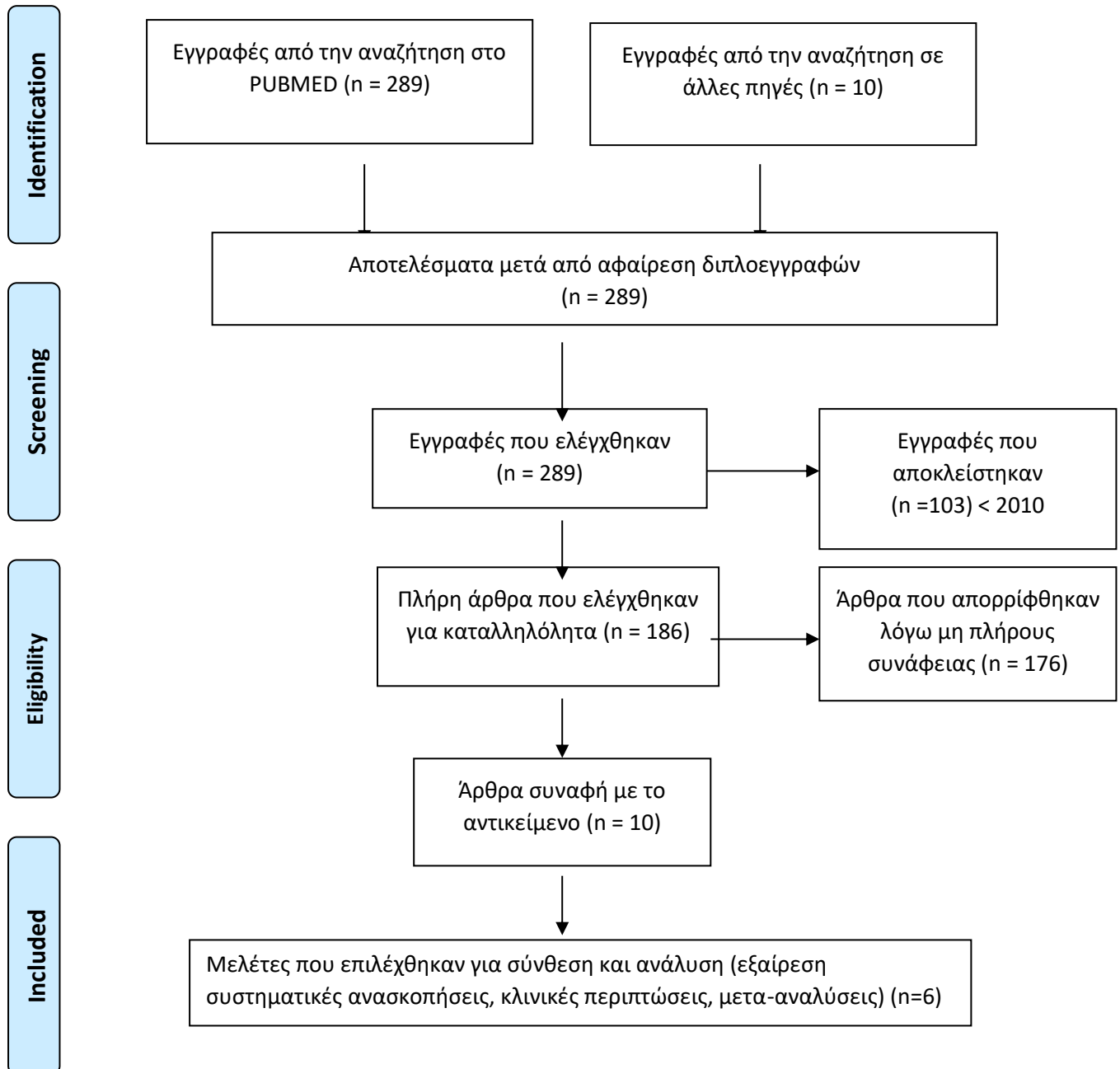
Κατά την αναζήτηση με λέξη κλειδί <<atrial fibrillation>> προέκυψαν 88.572 αποτελέσματα και για αναζήτηση <<CHA2DS2- VASc Score 0>> 963 αποτελέσματα. Στην συνδυαστική αναζήτηση <<atrial fibrillation and CHA2DS2- VASc Score 0>>, οι εγγραφές που βρέθηκαν ήταν 902. Στην αναζήτηση <<Thromboembolic Risk>> τα λήμματα ήταν 40.426 και στην λέξη κλειδί <<anticoagulants>> 278.568. Ο συνδυασμός <<Atrial Fibrillation and CHA2DS2- VASc Score 0 and Thromboembolic Risk>> οδήγησε σε εύρεση 289 αποτελεσμάτων και με περιορισμό την Αγγλική Γλώσσα και την χρονική διάρκεια αναζήτησης μετά το 2010, οι εγγραφές περιορίστηκαν στις 186. Η βοηθητική λέξη κλειδί <<anticoagulants>> δεν βρέθηκε να συνεισφέρει στην εύρεση περισσότερων αποτελεσμάτων και τελικά δεν χρησιμοποιήθηκε.

Η ακριβής στρατηγική αναζήτησης με τεχνική PRISMA⁽³²⁾ απεικονίζεται στο διάγραμμα ροής που ακολουθεί (Διάγραμμα 1). Απεικονίζεται ο αριθμός λημμάτων που ανευρέθησαν με τις παραπάνω λέξεις κλειδιά, κυρίως με την συνδυαστική

αναζήτηση, καθώς και η κλιμακωτή επιλογή των κατάλληλων για την ερευνητική πρόταση άρθρων και μελετών:



PRISMA 2009 (Flowchart Diagram- Διάγραμμα Ροής 1)



Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Εκ των 10 συναφών με την ερευνητική υπόθεση μελετών, εξαιρέθηκαν οι μελέτες που αφορούν σε συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα αναλύσεις και κλινικές περιπτώσεις. Επιλέχθηκαν προς ανάλυση 6 μελέτες οι οποίες αφορούν σε αναδρομικές μελέτες παρατήρησης τύπου κοόρτης. Οι μελέτες των Olesen et al (2012)⁽³³⁾ και Lip et al (2014),⁽³⁴⁾ αφορούν στην αξιολόγηση του CHA2DS2- VASc Score ως εργαλείου διαστρωμάτωσης κινδύνου σε ασθενείς με εκτιμώμενο χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, συγκριτικά με αυτόν που υπολογιζόταν παλαιότερα από το CHADS2 Score. Οι μελέτες των Taillandier et al (2011)⁽³⁵⁾, Chang et al (2014)⁽³⁶⁾, Lip et al (2015)⁽³⁷⁾ και Faucher et al (2016)⁽³⁸⁾, αναφέρονται στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου κατά το CHA2DS2- VASc Score, την ανάγκη και το ενδεχόμενο όφελος της χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής.

Πρόκειται για μελέτες παρατήρησης και εξαγωγής συμπερασμάτων από μεγάλο δείγμα ασθενών και για μεγάλα χρονικά διαστήματα παρατήρησης. Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών ως προς την διάγνωση της κοιλιακής μαρμαρυγής πραγματοποιήθηκαν με αυξημένη ευαισθησία (ειδικοί κωδικοί διάγνωσης από αρχεία των εκάστοτε υγειονομικών φορέων- ICDs) και η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου των ασθενών παρουσιάζουν ομοιογένεια. Τα διαγνωστικά εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου είναι κοινά και προκύπτουν από την διεθνή βιβλιογραφία. Ωστόσο, ως μελέτες παρατήρησης, παρουσιάζουν κάποιους περιορισμούς και αδυναμίες, τα οποία περιγράφονται παρακάτω για το σύνολο των μελετών που έχουν επιλεγεί προς ανάλυση.

Αποτελέσματα μελετών που διενεργούνται εντός συγκεκριμένων νοσηλευτικών ιδρυμάτων, είναι δύσκολο να αντιστοιχηθούν στην κοινότητα και ειδικότερα στην περίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής, οι περισσότερες μελέτες αφορούσαν σε νοσηλευόμενους ασθενείς, εξαιρώντας τους ασυμπτωματικούς ασθενείς στην κοινότητα και αυτούς που δεν αναζήτησαν ιατρική βοήθεια. Το φορτίο και η μορφή εκδήλωσης κοιλιακής μαρμαρυγής δεν αποτέλεσε κριτήριο καθώς βασικό κριτήριο ένταξης αποτελούσε απλά η ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση κοιλιακής μαρμαρυγής και η καταχώρηση με ειδικό κωδικό στα μητρώα ασθενών. Τελικά συμβάντα εκτός νοσηλευτικών ιδρυμάτων ή εκτός γεωγραφικής περιοχής, ενδέχεται να μην έχουν καταγραφεί. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου, θεραπευτικές αγωγές και στρατηγικές αντιμετώπισης, ακόμη και πιθανή χορήγηση αντιπηκτικών ή

αντιαιμοπεταλιακών, δεδομένου ότι παρά τον χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο αρκετοί ασθενείς λάμβαναν αντιθρομβωτικά, συνήθως δεν εμπεριέχονται στην επεξεργασία αποτελεσμάτων. Ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος εκτιμάται αρχικά με την εισαγωγή των ασθενών αλλά συνήθως δεν επανεκτιμάται στην πορεία παρατήρησης. Τέλος, μελέτες που διενεργήθηκαν σε πληθυσμό συγκεκριμένης εθνικότητας, είναι αμφίβολο αν θα είχαν ανάλογα αποτελέσματα σε πληθυσμούς άλλων φυλών.⁽³³⁻³⁸⁾

2.5 Ορισμοί

Οι ορισμοί που έχουν χρησιμοποιηθεί στις μελέτες που έχουν επιλεγεί προς παρουσίαση, σύνθεση και ανάλυση είναι οι ακόλουθοι:⁽³³⁻³⁹⁾

- Κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός: διάγνωση από το ηλεκτροκαρδιογράφημα ως απουσία επαρμάτων P ή παρουσία πτερυγικών κυμάτων, διαφορετικής μορφολογίας και συνύπαρξη ακανόνιστης και συνήθως ταχείας κοιλιακής ανταπόκρισης, με διάρκεια τουλάχιστον 30 sec.
- CHADS₂ Score: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδης διαβήτης, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/ παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- CHA₂DS₂- VASc Score: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδης διαβήτης, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/ παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσος/ έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερική αγγειοπάθεια, αθηρωμάτωση αορτής ηλικία 65-74 έτη, γυναικείο φύλο.
- Ασθενείς χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου ορίζονται αυτοί που έχουν CHA₂DS₂- VASc Score 0 για τους άντρες και 1 για τις γυναίκες.

2.6 Στατιστική ανάλυση

Θα μελετηθούν αναδρομικές μελέτες παρατήρησης τύπου κοόρτης. Στις επιμέρους μελέτες χρησιμοποιήθηκαν προς στατιστική ανάλυση των δεδομένων οι ακόλουθες παράμετροι και δοκιμασίες: απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά %, μέση τιμή +/- τυπική απόκλιση, δοκιμασία χ^2 , chi-square test ή δοκιμασία Fischer για κατηγορικές μεταβλητές, η δοκιμασία Student t test ή Kruskal Wallis για συνεχείς μεταβλητές, ο σχετικός κίνδυνος, το αναλογικό μοντέλο παλινδρόμησης cox, η μέθοδος Kaplan- Meier και οι δοκιμασίες κατάταξης (long rank tests). Για την έκφραση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν ο σχετικός κίνδυνος (HR), διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95% και η τιμή $p < 0,05$ ως τιμή στατιστικής σημαντικότητας.⁽³³⁻³⁸⁾

Επίσης, για την έκφραση της επίδρασης της θεραπείας με αντιπηκτικά, χρησιμοποιήθηκαν οι αναλύσεις: intention- to- treat (ITT), continuous treatment (CT). Η συχνότητα των καταγεγραμμένων καταληκτικών σημείων εκφράζονται ως ο αριθμός συμβάντων σε 100 ασθενείς επί έτη.⁽³⁷⁾

Τα καταληκτικά σημεία που διερευνήθηκαν στις επιλεγθείσες μελέτες και θα συζητηθούν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση είναι τα εξής: η αξιοπιστία του CHA2DS2- VASc Score στους ασθενείς χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου (σύγκριση με το CHADS2 Score), η συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών συμβάντων/ θνητότητα στην κατηγορία αυτή και το πιθανό όφελος που θα προέκυπτε από την χορήγηση αντιπηκτικής/ αντιθρομβωτικής αγωγής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Επιλογή μελετών/ ασθενών

Στην μελέτη των Taillandier et al ⁽³⁵⁾, εντάχθηκαν ασθενείς που διαγνώστηκαν με κολπική μαρμαρυγή κατά το χρονικό διάστημα 2000-2010 στο Καρδιολογικό τμήμα του Εθνικού Πανεπιστημιακού νοσοκομείου της Tours/ Trousseau- Γαλλία. Η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής πραγματοποιήθηκε από το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου έγινε με βάση το CHA2DS2- VASc Score και η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου με βάση το HAS-BLED Score. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν ως προς την εμφάνιση θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αιμορραγίας, θνητότητας ενώ διαχωρίστηκαν και με βάση τα αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά που έλαβαν και τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα τελικά συμβάντα.

Από τους 8,962 τυχαιοποιημένους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, 616 ασθενείς (7%) βρέθηκαν να έχουν CHA2DS2- VASc Score 0. Η μέση ηλικία τους ήταν 47 έτη με πιο συχνή την παροξυστική κολπική μαρμαρυγή (74%), όπως θα αναμενόταν για νέους ασθενείς.

Αντιπηκτική αγωγή χορηγήθηκε σε υποομάδες υψηλότερης σχετικά ηλικίας και κυρίως σε εμμένουσα και όχι παροξυστική κολπική μαρμαρυγή, εκτός των ασθενών που έλαβαν κουμαρινικό αντιπηκτικό πριν από ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Έτσι, από του στόματος αντιπηκτικό (στην παρούσα μελέτη ανταγωνιστής βιταμίνης K, VKA) χορηγήθηκε σε 273 ασθενείς (44%), μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε 145 ασθενείς (24%) και καμία αντιθρομβωτική θεραπεία σε 198 ασθενείς (32%).

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 876 ± 1.135 ημερών, 38 ασθενείς υπέστησαν συμβάντα όπως: 10 εγκεφαλικό / θρομβοεμβολικό επεισόδιο, 19 μείζων αιμορραγία, 17 θάνατο. Μεταξύ των ασθενών που δεν έλαβαν αντιθρομβωτική θεραπεία, τα ποσοστά εγκεφαλικού/ θρομβοεμβολικού επεισοδίου, μείζονος αιμορραγίας και θνησιμότητας ήταν 0,64%, 1,12% και 1,08% ετησίως. Η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής και / ή αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας δεν φάνηκε να σχετίζεται με βελτιωμένη πρόγνωση για εγκεφαλικό/ θρομβοεμβολικό επεισόδιο (σχετικός κίνδυνος [HR] = 0,99, 95% CI 0,25-3,99, P = 0,99), ούτε βελτιωμένη επιβίωση ή καθαρό κλινικό όφελος (συνδυασμός εγκεφαλικού/ θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αιμορραγία και θάνατος) (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Σχετικός κίνδυνος (HR) συμβάντων κατά την παρακολούθηση ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή και CHA2DS2- VASc Score 0 σε ασθενείς που έλαβαν αντιπηκτική, αντιαιμοπεταλιακή ή καθόλου αντιθρομβωτική αγωγή.

	Συχνότητα επεισοδίου %/έτος	Αντιπηκτικά/ όχι αντιπηκτικά		Αντιαιμοπεταλιακά/ όχι αντιαιμοπεταλιακά		Αντιθρομβωτικά/ όχι αντιθρομβωτικά	
		HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Σύνολο θανάτων (n=17)	1,15	0,78 (0,29-2,04)	0,6	1,45 (0,50-4,00)	0,52	1,09 (0,38-3,09)	0,87
Μη καρδιαγγειακός θάνατος (n=12)	0,81	0,80 (0,25-2,50)	0,7	1,10 (0,30-4,00)	0,89	0,90 (0,27-3,00)	0,87
Εγκεφαλικό (ισχαιμικό ή αιμορραγικό) n=9	0,62	0,91 (0,24-3,39)	0,88	1,05 (0,22-5,10)	0,95	0,99 (0,25-3,99)	0,99
Συστηματικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο(n=10)	0,69	1,15 (0,33-3,98)	0,83	0,89 (0,19-4,22)	0,89	1,15 (0,30-4,47)	0,84
Αιμορραγικά συμβάντα(n=19)	1,31	1,22 (0,49-2,99)	0,67	0,83 (0,30-2,51)	0,75	1,18 (0,43-3,28)	0,75
Συνολικός Κίνδυνος(n=34)	2,37	0,98 (0,50-1,75)	0,97	0,68 (0,28-1,65)	0,4	0,80 (0,40-1,61)	0,53

Συνολικός κίνδυνος: εγκεφαλικό, θρομβοεμβολή, αιμορραγία, θάνατος

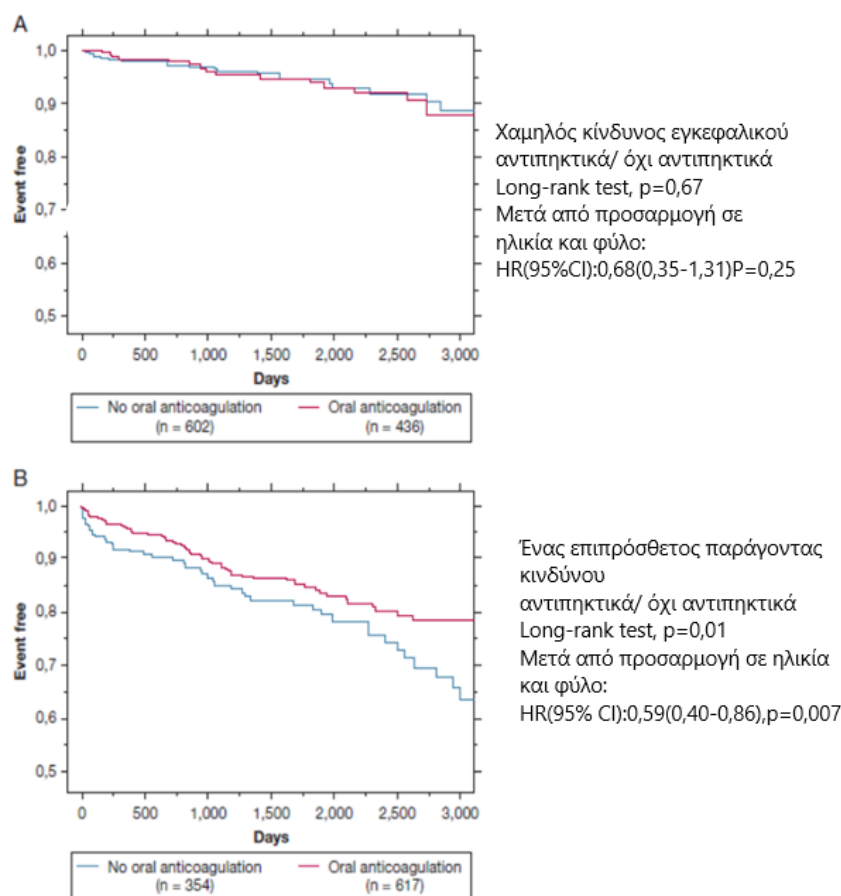
HR: σχετικός κίνδυνος, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

Taillandier S, Olesen JB, Clementy N, Lagrenade I, Babuty D, Lip GY, et al. Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc Score = 0 in a community-based cohort study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(7):708-13.

Anticoagulant: αντιπηκτικό, aspirin: ασπιρίνη, clopidogrel: κλοπιδογρέλη, antiplatelet: αντιαιμοπεταλιακό, net clinical benefit: συνδυαστικό κλινικό συμβάν εγκεφαλικού/θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αιμορραγίας, θανάτου

Ασθενείς του ίδιου κέντρου με CHA2DS2- VASc Score 0-1 και 1-2 (8,962 τυχαιοποιημένοι συνεχείς ασθενείς, Tours, Γαλλία, 2000-2010), μελετήθηκαν ανδρομικά και από τους Fauchier et al. το 2016.⁽³⁸⁾ 2177 (24%) των ασθενών, 1,515 άντρες και 662 γυναίκες, είχαν CHA2DS2-VASc Score 0-1 και 53% αυτών έλαβαν από του στόματος αντιπηκτικό. 42% με Score 0 έλαβαν αντιπηκτική αγωγή. Σε ένα διάστημα παρακολούθησης 979+/- 1,158 ημερών, 7% εμφάνισαν εγκεφαλικό επεισόδιο/ συστηματικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο ή θάνατο. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε ομάδες με βάση το CHA2DS2- VASc Score. Ασθενείς με Score 0 για τους άντρες και 1 για τις γυναίκες, εμφάνισαν χαμηλότερο βαθμό συμβάντων σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες ($p < 0,001$) και δεν εμφάνισαν όφελος από την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής ($p = 0,67$) ακόμη και σε προσαρμογή ως προς την ηλικία και το φύλο (HR 0,68, $P = 0,25$). Στις ομάδες με Score 1-2 υπήρξε όφελος από την χορήγηση αντιπηκτικών ως προς το τελικά συμβάντα ($P = 0,01$) (Διάγραμμα 1). Η πιθανότητα θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε Score 0-1 για τους άντρες και 1-2 για τις γυναίκες, δεν φάνηκε να εμφανίζει στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς το φύλο ($P = 0,15$) ακόμη και σε προσαρμογή με βάση την ηλικία. (HR= 0,72, $P = 0,08$).

Διάγραμμα 1: Όφελος αντιπηκτικής αγωγής σε σχέση με το CHA2DS2- VASc Score (0-1 και 1-2).



Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanov F, et al. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Chest. 2016;149(4):960-8.

Την αξία του CHA2DS2- VASc Score σε σχέση με το παλαιότερα χρησιμοποιούμενο CHADS2 Score, διερεύνησαν οι Olesen et al.⁽³³⁾ σε μία εθνική Δανέζικη 12 ετή μελέτη κοόρτης ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Όσοι ασθενείς εξήλθαν με την διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής κατά την χρονική περίοδο 1997- 2008, εκτιμήθηκαν με βάση το CHADS2 και το CHA2DS2- VASc Score και παρακολούθηθηκαν ως προς τα καταληκτικά σημεία νοσηλείας ή θανάτου σχετιζόμενου με εγκεφαλικό ή άλλο θρομβοεμβολικό επεισόδιο.

Από τους 47,576 ασθενείς με CHADS2 Score 0-1, 7,536 (15,8%) είχαν CHA2DS2- VASc 0. Στους ασθενείς με CHADS2 Score 0-1, οι οποίοι κατά την παρακολούθηση δεν έλαβαν ανταγωνιστή βιταμίνης K ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου/ εγκεφαλικού ανά 100 ασθενείς- έτη

αυξανόταν με την αύξηση του CHA₂DS₂-VASc Score. Οι ασθενείς με CHADS₂ = 0 δεν ήταν τελικά όλοι «χαμηλού κινδύνου», με την συχνότητα συμβάντων ενός έτους να κυμαίνεται από 0,84 σε CHA₂DS₂-VASc = 0 έως 3,2 σε CHA₂DS₂-VASc σκορ = 3. (Πίνακας 2).

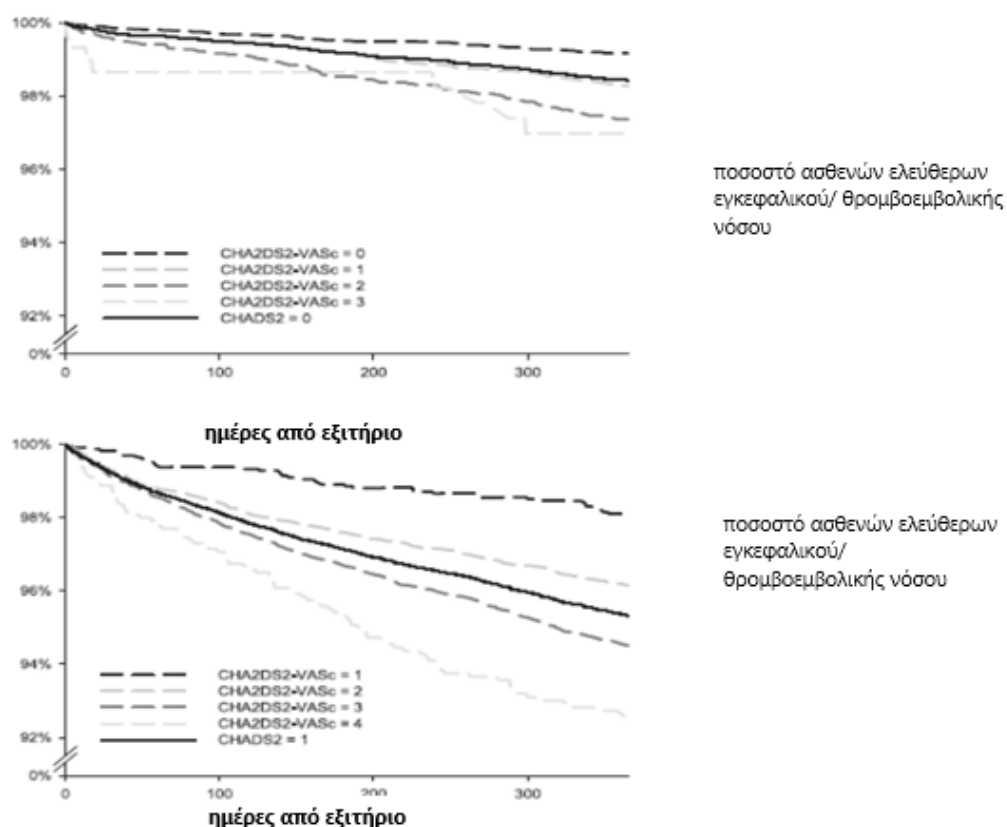
Πίνακας 2: Συχνότητα εγκεφαλικού/ θρομβοεμβολικού επεισοδίου ανά 100 ασθενείς-έτη στην μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.

	ασθενείς-έτη	συμβάντα	συχνότητα εγκεφαλικού (95% CI)	ασθενείς-έτη	συμβάντα	συχνότητα εγκεφαλικού (95% CI)
CHADS ₂ score 0-1	40,272	1,405	3.49 (3.31-3.68)	187,200	4,599	2.46 (2.39-2.53)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0	6,919	58	0.84 (0.65-1.08)	39,500	299	0.76 (0.68-0.85)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1	8,880	159	1.79 (1.53-2.09)	45,926	662	1.44 (1.34-1.56)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2	11,863	435	3.67 (3.34-4.03)	51,595	1,489	2.89 (2.74-3.04)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 3	11,473	660	5.75 (5.33-6.21)	45,799	1,933	4.22 (4.04-4.41)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 4	1,137	93	8.18 (6.68-10.02)	4,380	216	4.93 (4.32-5.64)
CHADS ₂ score = 0	17,327	275	1.59 (1.41-1.79)	92,531	1182	1.28 (1.21-1.35)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0	6,919	58	0.84 (0.65-1.08)	39,500	299	0.76 (0.68-0.85)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1	6,811	119	1.75 (1.46-2.09)	35,079	504	1.44 (1.32-1.57)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2	3,347	90	2.69 (2.19-3.31)	16,710	353	2.11 (1.90-2.34)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 3	250	8	3.20 (1.60-6.40)	1,242	26	2.09 (1.43-3.07)
CHADS ₂ score = 1	22,945	1,130	4.92 (4.65-5.22)	94,669	3417	3.61 (3.49-3.73)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1	2,069	40	1.93 (1.42-2.64)	10,847	158	1.46 (1.25-1.70)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2	8,516	345	4.05 (3.65-4.50)	34,885	1136	3.26 (3.07-3.45)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 3	11,223	652	5.81 (5.38-6.27)	44,557	1907	4.28 (4.09-4.48)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 4	1,137	93	8.18 (6.68-10.02)	4,380	216	4.93 (4.32-5.64)

Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012;107(6):1172-9.

Τα αποτελέσματα από αναλύσεις παλινδρόμησης Cox επιβεβαίωσαν την βελτιωμένη προγνωστική αξία της βαθμολογίας CHA₂DS₂-VASc στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHADS₂ 0-1. Μία τιμή CHA₂DS₂-VASc = 0 θα μπορούσε να προσδιορίσει με ακρίβεια τους «πραγματικά χαμηλού κινδύνου» ασθενείς που δεν θα επωφεληθούν από την χορήγηση αντιπηκτικών.⁽³³⁾ (Διάγραμμα 2)

Διάγραμμα 2: Kaplan-Meier πιθανότητα απουσίας συμβάντων βάσει CHA2DS2-VASc Score σε ασθενείς με CHADS2 0 (A) και 1 (B).



Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012;107(6):1172-9.

Σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης της Ανατολικής Ασίας (μελέτη της Ταϊβάν)⁽³⁶⁾ που αφορά σε 22 εκατομμύρια ασθενείς, διερευνήθηκε ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κανέναν παράγοντα θρομβωτικού κινδύνου βάσει του CHA2DS2- VASc Score (εκτός το γυναικείο φύλο). Από 22, 842, 778 ασθενείς διαχωρίστηκαν 24,612 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή μεταξύ Ιανουαρίου 2002 και Δεκεμβρίου 2004. Οι ασθενείς αυτοί συγκρίθηκαν με 98,448 ομοιογενείς ως προς την ηλικία και το φύλο ασθενείς, οι οποίοι όμως δεν είχαν κολπική μαρμαρυγή. Και οι δύο ομάδες ασθενών παρακολούθηθηκαν ως τον Δεκέμβριο του 2010 ως προς την εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και την πιθανή συσχέτιση με άλλους παράγοντες κινδύνου.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης 89.468 ατόμων-ετών, το ποσοστό εγκεφαλικού ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή από ό, τι

σε εκείνους χωρίς κολπική μαρμαρυγή (5,79 ανά 100 άτομα-έτη έναντι 2,25 ανά 100 άτομα-έτη). Η εμφάνιση παραγόντων κινδύνου του CHA2DS2-VASc σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, αύξησε περαιτέρω τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε 790 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ηλικίας 30 έως 55 ετών, που δεν είχαν καμία από τις συννοσηρότητες του CHA2DS2-VASc κατά την έναρξη και διατήρησαν «χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο» κατά την παρακολούθηση, δηλαδή εκείνοι με βαθμολογία CHA2DS2-VASc 0 στους άνδρες και 1 στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, το ποσοστό εγκεφαλικού επεισοδίου παρέμεινε σημαντικά υψηλότερο από αυτό στους αντίστοιχους χωρίς κολπική μαρμαρυγή (1,00 ανά 100 άτομα-έτη έναντι 0,25 ανά 100 άτομα-έτη), με αναλογία κινδύνου ανά φύλο 4,09 (95% CI, 2,97-5,62). Ανάλογα ήταν και τα ευρήματα για ηλικίες άνω των 65 ετών, όπου η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής φάνηκε να μειώνει την ελεύθερη εγκεφαλικού επεισοδίου επιβίωση. (Πίνακας 3)

Πίνακας 3: Επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με CHA2DS2- VASc 0 ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι κολπικής μαρμαρυγής.

	με Ασθενείς ΚΜ				Ασθενείς χωρίς ΚΜ				
Ηλικία σε έτη	Αριθμός	Εγκεφαλικά	Παρακολούθηση ασθενείς- έτη	Επίπτωση	Αριθμός	Εγκεφαλικά	Παρακολούθηση ασθενείς- έτη	Επίπτωση	Προσαρμοσμένος με φύλο HR (95% CI)
30- 55	790	48	4816	1	10.173	181	73.117	0,25	4,09 (2,97-5,62)
>=65	2549	459	6727	6,82	44.817	6168	259.945	2,37	2,76 (2,51-3,03)

Chang KC, Wang YC, Ko PY, Wu HP, Chen YW, Muo CH, et al. Increased risk of first-ever stroke in younger patients with atrial fibrillation not recommended for antithrombotic therapy by current guidelines: a population-based study in an East Asian cohort of 22 million people. Mayo Clin Proc. 2014;89(11):1487-97.

Ασθενείς χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου μελετήθηκαν και στην Καναδική μελέτη κοόρτης των Lip et al 2014.⁽³⁴⁾ Μεταξύ 1999- 2012, εντάχθηκαν 22582 ασθενείς ηλικίας < 65 ετών που δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Επρόκειτο για ασθενείς με CHADS2 0, καθώς ο αλγόριθμος αυτός χρησιμοποιούταν από την Καναδική Καρδιολογική Εταιρεία ως προς την διαστρωμάτωση κινδύνου. Οι ασθενείς αυτοί ταξινομήθηκαν με βάση το CHA2DS2-VASc Score, εξαιρουμένου του γυναικείου φύλου. Πρωτογενή καταληκτικά σημεία αποτελούσαν η εμφάνιση εγκεφαλικού/ παροδικού εγκεφαλικού / θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε αυτούς τους ασθενείς που βάσει των Καναδικών οδηγιών δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, αλλά θα μπορούσαν ενδεχομένως να λάβουν με βάση τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες.

Το ποσοστό του συνδυαστικού κινδύνου εγκεφαλικού/ παροδικού εγκεφαλικού / θρομβοεμβολικού επεισοδίου ήταν 4,32 ανά 100 άτομα-έτη (95% CI 3,26-5,74) σε 1 έτος, μεταξύ των ασθενών που θα είχαν ένδειξη για θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικό (OAC) σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) αλλά όχι με τις Καναδικές Οδηγίες. Αυτό αντιστοιχεί σε προσαρμοσμένο λόγο κινδύνου 3,08 (95% CI 2,21-4,29) σε σχέση με την υποομάδα χωρίς ένδειξη για OAC από τις οδηγίες της ESC. Οι ασθενείς που με βάση τις οδηγίες του ESC δεν έχρηζαν OAC είχαν συνολικό θρομβωτικό κίνδυνο 1,13 ανά 100 ασθενείς- έτη.

Μια υποομάδα ασθενών με προηγούμενη αγγειακή νόσο και βαθμολογία CHADS2 0, η οποία έλαβε θεραπεία με ασπιρίνη σύμφωνα με τον αλγόριθμο CCS, είχε ποσοστό συμβάντων 4,84 (95% CI 3,53-6,62) ανά 100 άτομο-έτη σε παρακολούθηση ενός έτους. Σε αυτήν την υποομάδα, τα ποσοστά συμβάντων για άντρες και γυναίκες ήταν 4,53 (95% CI 3,11- 6,61; 27 συμβάντα) και 5,69 (95% CI 3,23-10,01; 12 συμβάντα), αντίστοιχα. Ο προσαρμοσμένος κίνδυνος για το γυναικείο φύλο κατά την περίοδο παρακολούθησης, έδειξε αυξημένο κίνδυνο για το γυναικείο φύλο, 1,74 (95% CI 1,06- 2,86).

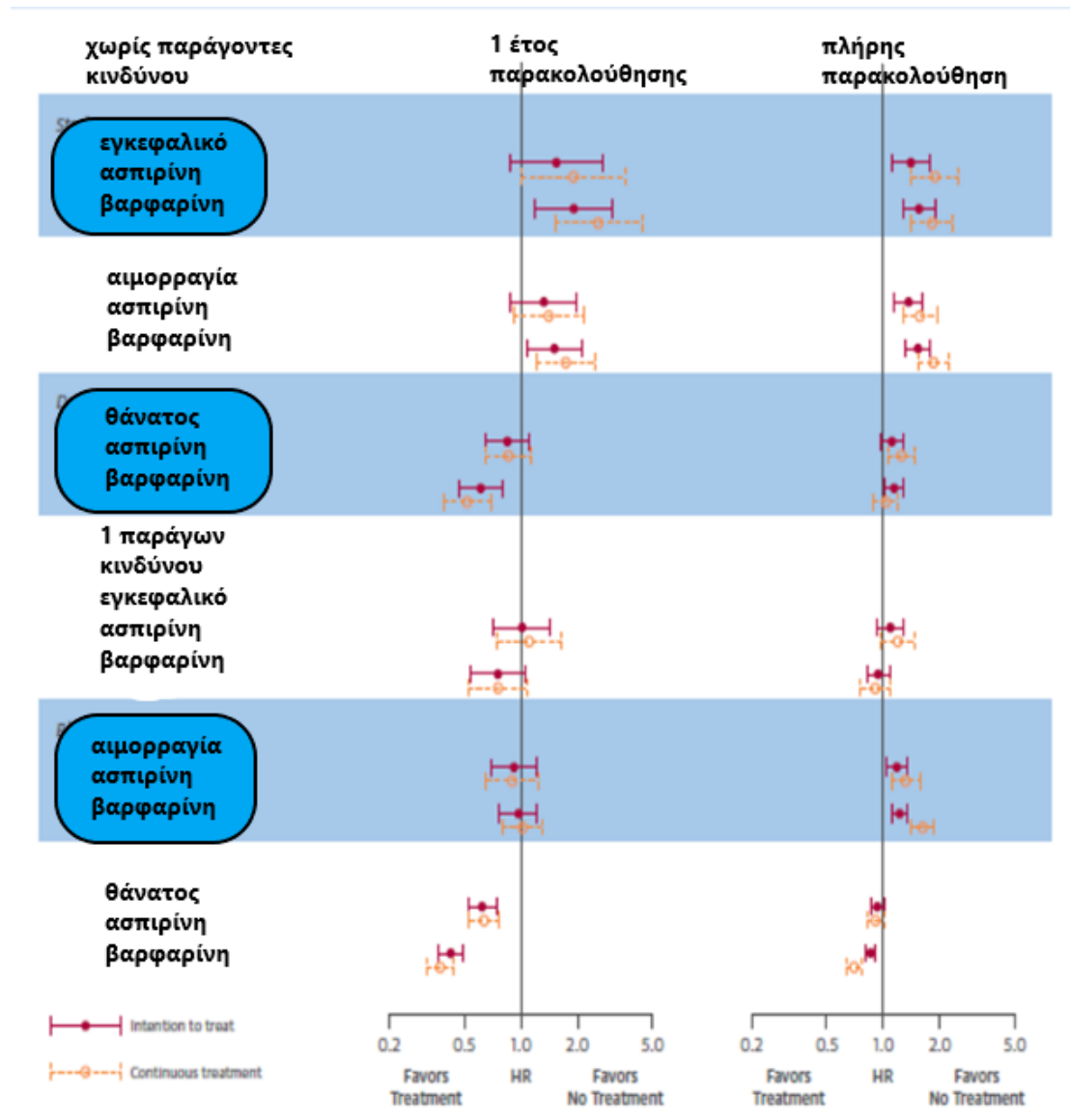
Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι χαμηλού κινδύνου με βάση τον Καναδικό αλγόριθμο ασθενείς, δεν ήταν πραγματικά χαμηλού κινδύνου και το CHA2DS2- VASc Score φαίνεται να βοηθάει περισσότερο στην πραγματική διαστρωμάτωση κινδύνου. Ως προς τα αιμορραγικά συμβάντα, εξωκράνια και ενδοκράνια αιμορραγία, στους ασθενείς που με βάση τις οδηγίες ESC έχρηζαν αντιπηκτικής αγωγής, δεν

παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός συμβάντων, 1,26 (95% CI 0,74-2,12) και 0,25 (95% CI 0,13- 0,95), αντίστοιχα.

Το 2015 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα μιας Δανέζικης μελέτης⁽³⁷⁾ σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και CHA₂DS₂- VASc 0 ή 1. Μεταξύ 1998- 2012, μελετήθηκαν 39,400 ασθενείς εκ των οποίων : 23,572 δεν έλαβαν καμία αντιθρομβωτική αγωγή, 5,353 έλαβαν ασπιρίνη και 10,475 βαρφαρίνη.

Στους πραγματικά χαμηλού κινδύνου ασθενείς με Score 0 (άντρες) ή 1(γυναίκες), τα επεισόδια εγκεφαλικών επεισοδίων είχαν συχνότητα 0,49 σε 100 άτομα-έτη κατά το διάστημα παρακολούθησης (intention- to- treat) και 0,47 σε πλήρη παρακολούθηση. Η συχνότητα αιμορραγικών επεισοδίων στους χαμηλού κινδύνου ασθενείς ήταν 1,08 ανά 100 άτομα- έτη σε ένα έτος παρακολούθησης και 0,97 άτομα-έτη στην πλήρη παρακολούθηση. Η προσθήκη έστω και ενός επιπλέον παράγοντα, αύξανε σημαντικά την πιθανότητα θρομβοεμβολικού, αιμορραγικού επεισοδίου αλλά και θανάτου στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή. Επίσης, η χορήγηση βαρφαρίνης ή ασπιρίνης στους πραγματικά χαμηλού κινδύνου ασθενείς, δεν φάνηκε να έχει όφελος ως προς τον θρομβωτικό ή αιμορραγικό κίνδυνο. (Διάγραμμα 3)

Διάγραμμα 3: Κίνδυνος εμφάνισης συμβάντων ανάλογα με χορήγηση ή μη αντιθρομβωτικής αγωγής σε σχέση με το CHA2DS2- VASc Score.



Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(14):1385-94.

3.2 Σύνοψη αποτελεσμάτων

Το σύνολο των μελετών της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης δεν είναι ομοιογενείς μελέτες ως προς την μεθοδολογία και τα καταληκτικά τους σημεία. Επομένως, δεν είναι δυνατή η μετα ανάλυση των μελετών και θα ακολουθήσει αφηγηματική παράθεση και σύγκριση των επιμέρους σημείων ανά ομάδες μελετών και πληθυσμών.

Οι μελέτες που έχουν αναφερθεί συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4):

Πίνακας 4: Μελέτες σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και CHA₂DS₂-VASc 0.

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΤΟΣ	ΧΩΡΑ	ΧΡΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ	ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ CHA ₂ DS ₂ -VASc 0
Taillandier et al.	2011	Γαλλία	2000-2010	8.962	616
Olesen et al.	2012	Δανία	1997-2008	47.576	7.536
Chang et al.	2014	Ταϊβάν	2002-2004	24.612	24.612
Lip et al.	2014	Καναδάς	1999-2012	22.582	20.851
Lip et al.	2015	Δανία	1998-2012	39.400	39.400
Fauchier et al.	2016	Γαλλία	2000-2010	8.962	1078

Τα καταληκτικά σημεία της κάθε μελέτης συνοψίζονται παρακάτω:

- Taillandier et al (2011): η συχνότητα και ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού/ θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αιμορραγίας, η θνησιμότητα και η επίδραση της αντιπηκτικής αγωγής, σε μια μελέτη κοόρτης σε ασθενείς κοινότητας με κολπική μαρμαρυγή και CHA₂DS₂-VASc SCORE 0.⁽³⁵⁾
- Olesen et al (2012): η διερεύνηση της συχνότητας νοσηλείας ή θανάτου από θρομβοεμβολικό επεισόδιο/ εγκεφαλικό, συμπεραλαμβανομένων της περιφερικής αγγειοπάθειας, εμφράγματος μυοκαρδίου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε μια μεγάλη εθνική μελέτη στην Δανία. Οι ασθενείς είχαν CHADS₂ Score 0, 1, ή 0-1 και σκοπός της μελέτης ήταν να

συνδέσει τα θρομβοεμβολικά συμβάντα σε αυτές τις ομάδες ασθενών σε συσχέτιση με το CHA2DS2- VASc Score, υποθέτοντας ότι το τελευταίο είναι πιο αξιόπιστο στην διαστρωμάτωση θρομβοεμβολικού κινδύνου.⁽³³⁾

- Chang et al (2014): η διερεύνηση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε νέους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHA2DS2- VASc Score 0. (Μελέτη της Ταϊβάν).⁽³⁶⁾
- Lip et al (2014): εκτίμηση του κινδύνου παροδικού εγκεφαλικού/ εγκεφαλικού/ θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς που με βάση τις οδηγίες της Καναδικής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2014 και με βάση το CHADS2 Score δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, αλλά θα έπρεπε να λάβουν με βάση τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες και το CHA2DS2- VASc score.⁽³⁴⁾
- Lip et al (2015): εκτίμηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και αιμορραγίας και του ρόλου της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με CHA2DS2- VASc Score 0 ή 1.⁽³⁷⁾
- Fauchier et al (2016): εκτίμηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και αιμορραγίας και του ρόλου της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με CHA2DS2- VASc Score 0 ή 1.⁽³⁸⁾

Κατά την σύγκριση του CHADS2 0 με το CHA2DS2-VASc Score 0 ως προς στην διαστρωμάτωση θρομβοεμβολικού κινδύνου, όπως φαίνεται από τον Πίνακα 5, φάνηκε ότι οι ασθενείς με CHADS2 Score 0 δεν είναι απαραίτητα χαμηλού κινδύνου καθώς με βάση το CHA2DS2-VASc Score ο πραγματικός κίνδυνος δύναται να είναι μεγαλύτερος και επομένως το τελευταίο Score είναι πιο αξιόπιστο στην εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού/ θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς με χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο (Πίνακας 5).^(33, 34)

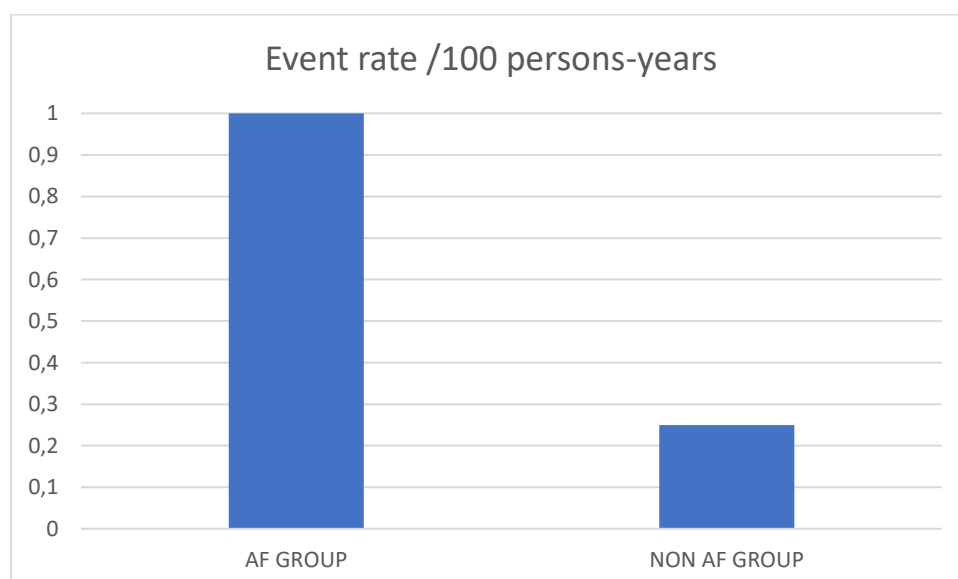
Πίνακας 5: Εκτίμηση θρομβοεμβολικού κινδύνου σε CHADS2 0 σε σύγκριση με CHA2DS2-VASc 0.

ΜΕΛΕΤΗ	ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ	CHADS2 0 (n)	CHA2DS2-VASC 0 (n)	event rate CHADS2 0	event rate CHA2DS2-VASc 0
Olesen et al.	47.576	19.444	7.536	1.28	0.76
Lip et al. 2014	22.582	1.731	20.851	4.32	1.13

event rate: ο αριθμός συμβάντων (εγκεφαλικό/ θρομβοεμβολικό επεισόδιο) σε 100 ασθενείς επί έτη.

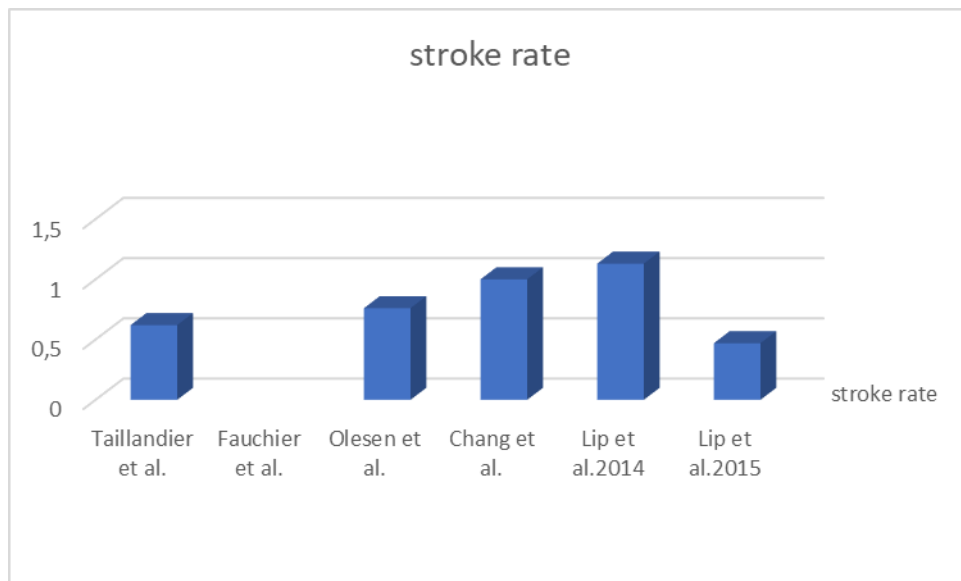
Στην μελέτη της Ταϊβάν, ασθενείς με κοιλική μαρμαρυγή εμφάνισαν μεγαλύτερη πιθανότητα εγκεφαλικού επεισοδίου όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς κοιλική μαρμαρυγή. Ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος ήταν και πάλι ανάλογος της βαθμολογίας του CHA2DS2-VASc Score. Ακόμη και σε 790 ασθενείς της μελέτης που είχαν CHA2DS2-VASc 0 για τους άντρες και 1 για τις γυναίκες, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με κοιλική μαρμαρυγή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν εμφάνισε κοιλική μαρμαρυγή. Η μελέτη αυτή έθεσε την κοιλική μαρμαρυγή ως ανεξάρτητο παράγοντα θρομβοεμβολικού κινδύνου, ανεξαρτήτως λοιπών παραγόντων (Διάγραμμα 4). Ο σχετικός κίνδυνος μετά από αναγωγή για το γυναικείο φύλο είναι 4.09 (95% CI, 2.97-5.62).⁽³⁶⁾

Διάγραμμα 4: Κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλική ή χωρίς κοιλική μαρμαρυγή.

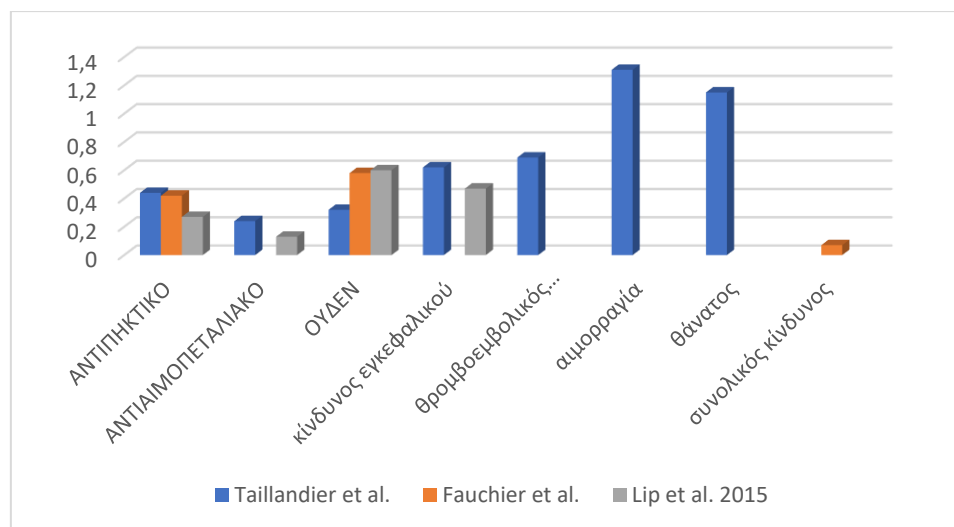


Στα παρακάτω διαγράμματα, (Διάγραμμα 5 και 6), φαίνεται συγκριτικά ο σχετικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και CHA2DS2-VASc Score 0, ανά μελέτη (Διάγραμμα 5) και στο Διάγραμμα 6, η χορήγηση αντιπηκτικής, αντιθρομβωτικής ή καθόλου αγωγής και η παρουσία τελικών συμβάντων στους ασθενείς αυτούς ανά μελέτη (στις 3 μελέτες που σύγκριναν συμβάντα με αντιπηκτική αγωγή).

Διάγραμμα 5: Κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και CHA2DS2-VASc 0.



Διάγραμμα 6: Αντιθρομβωτικά και τελικά συμβάντα ανά μελέτη.



Αξίζει να σημειωθεί ότι στην μελέτη Taillandier et al., όπου πραγματοποιήθηκε σύγκριση της χορήγησης αντιπηκτικού ή αντιαιμοπεταλιακού ως προς τα τελικά συμβάντα, σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και CHA2DS2-VASc 0, σε καμία κατηγορία δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά. Συνεπώς, φαίνεται ότι οι ασθενείς αυτοί είναι πραγματικά χαμηλού κινδύνου και δεν επωφελούνται από την χορήγηση αντιπηκτικών (Πίνακας 6). Σε ανάλογα αποτελέσματα οδήγησε και η Δανέζικη μελέτη των Lip et al 2015, με την επίδραση των αντιπηκτικών ως προς τα τελικά συμβάντα να απεικονίζεται παραπάνω, στο Διάγραμμα 3.

Πίνακας 6: Αποτελεσματικότητα αντιθρομβωτικών ως προς τα τελικά συμβάντα.

ΜΕΛΕΤΗ	Αντιθρομβωτική vs ουδέν (εγκεφαλικό)	Αντιθρομβωτική vs ουδέν (θρομβοεμβολικό)	Αντιθρομβωτική vs ουδέν (αιμορραγία)	Αντιθρομβωτική vs ουδέν (θάνατος)	Αντιθρομβωτική vs ουδέν (συνδυασμός)
Taillandier et al.	HR=0,99 p= 0,99	HR= 1,15 p= 0,84 95% CI (0,25-3,99)	HR=1,18 p=0,75 95% CI (0,43-3,28)	HR=0,8 p=0,53 95% CI (0,40-1,61)	HR=1,09 p=0,87 95% (0,38-3,09)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κολπική μαρμαρυγή δεν είναι μία αθώα αρρυθμία. Μπορεί να έχει διάφορες συνέπειες με την πιο σημαντική να είναι τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Ένα στα πέντε εγκεφαλικά επεισόδια και ίσως και περισσότερο, οφείλεται σε κολπική μαρμαρυγή. Επιπλέον, το εγκεφαλικό επεισόδιο που σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή εμφανίζει 2 φορές υψηλότερη θνησιμότητα, υψηλότερο βαθμό αναπηρίας και τριπλάσιο κίνδυνο υποτροπής. Σε ασθενείς με πολλούς παράγοντες κινδύνου, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε έδαφος κολπικής μαρμαρυγής, θα μπορούσε να φτάσει το > 10% ετησίως. Η χρόνια αντιπηκτική από του στόματος αγωγή μειώνει σημαντικά αυτό τον κίνδυνο, αλλά σχετίζεται με επιπλοκές, κυρίως αιμορραγία και ιδιαίτερα ενδοκράνια. Γι' αυτό η βέλτιστη εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου αιμορραγίας αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στην ορθή χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και κατάλληλη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.⁽¹⁵⁾

Διάφορα εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου έχουν χρησιμοποιηθεί ως προς την εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, όπως το ATRIA score, το CHADS2, το ABC, το CHA2DS2-VASc Score και τελευταία εργαλεία που βασίζονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα αφού φαίνεται ότι γενεσιουργός αιτία στην παθογένεια και εξέλιξη της κολπικής μαρμαρυγής είναι η μυοπάθεια του αριστερού κόλπου.^(4, 10, 15, 27) Το επικρατέστερο όλων με βάση τις Κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της Ευρωπαϊκής όσο και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας είναι το CHA2DS2-VASc Score^(4, 30) και με κριτήριο την κατάταξη βάσει αυτού του Score, αποφασίζεται η χορήγηση ή όχι αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας. Η ανωτερότητα του CHA2DS2-VASc Score σε σχέση με το προηγούμενα χρησιμοποιούμενο CHADS2, φάνηκε και από τις μελέτες της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης. Αρκετοί ασθενείς που με βάση το CHADS2 Score ανήκαν στην κατηγορία 0, όταν επαναπροσδιορίστηκε ο θρομβωτικός τους κίνδυνος με βάση το CHA2DS2-VASc Score, διαπιστώθηκε ότι διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού/θρομβοεμβολικού επεισοδίου και θα έπρεπε να λάβουν αντιπηκτική αγωγή, γεγονός που καθιστά το τελευταίο ως πιο αξιόπιστο ως εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου.^(33, 37)

Με βάση το CHA2DS2- VASc Score, χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή, χορηγείται όταν ο ετήσιος θρομβωτικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από 1,7%, όταν πρόκειται να χορηγηθεί αναστολέας της βιταμίνης Κ και μεγαλύτερος από 0,9% όταν πρόκειται να χορηγηθεί νεώτερο από του στόματος αντιπηκτικό.^(15, 28) Συνεπώς, ασθενείς με CHA2DS2-VASc 0, δηλαδή άντρες με Score 0 και γυναίκες με μοναδικό παράγοντα κινδύνου το θήλυ φύλο και συνεπώς Score 1, δεν χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής.^(4, 30) Από τις μελέτες των Taillandier et al, Fauchier et al και Lip et al 2015, επιβεβαιώθηκε ο χαμηλός θρομβοεμβολικός κίνδυνος σε αυτή την κατηγορία ασθενών και η μη στατιστικώς σημαντική διαφορά εγκεφαλικών/ θρομβοεμβολικών επεισοδίων και θανάτου σε σχέση με την χορήγηση ή όχι αντιθρομβωτικής αγωγής.^(34, 35, 37, 38) Το γυναικείο φύλο αποτελεί αμφιλεγόμενο παράγοντα κινδύνου. Έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον θρομβωτικό κίνδυνο όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Σε γυναίκες νεότερες των 65 ετών και χωρίς συνυπάρχουσες ασθένειες, ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος φαίνεται να είναι ο ίδιος με τους άνδρες.⁽¹⁵⁾

Από αναζήτηση στην βιβλιογραφία, έχει βρεθεί κλινική περίπτωση 56 ετών άντρα με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο επί κολπικής μαρμαρυγής και απουσίας άλλης αιτιολογίας. Ο μοναδικός προδιαθεσικός παράγοντας για τον ασθενή ήταν η εξαντλητική σωματική άσκηση.⁽⁴⁰⁾ Συνεπώς, διερωτάται κανείς αν είναι πραγματικά χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου οι ασθενείς με CHA2DS2-VASc Score 0. Στην μεγάλη μελέτη της Ταϊβάν, η ίδια η κολπική μαρμαρυγή φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, ακόμη και σε νέους ασθενείς χωρίς συννοσηρότητες. Ακόμη μεγαλύτερος ήταν ο σχετικός κίνδυνος στην αναγωγή για το θήλυ φύλο, γεγονός που στην περίοδο των πιο ασφαλών νεώτερων αντιπηκτικών θέτει το ερώτημα του πιθανού συνδυαστικού οφέλους αντιπηκτικής αγωγής σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς. Ωστόσο, η μελέτη αυτή έχει πραγματοποιηθεί στην Ασία και είναι αμφίβολο αν τα αποτελέσματά της θα μπορούσαν να αναχθούν και στον Δυτικό κόσμο.⁽³⁶⁾

Τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότεροι παράγοντες φαίνεται να σχετίζονται με τους μηχανισμούς εμφάνισης και διατήρησης της κολπικής μαρμαρυγής και τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η παχυσαρκία, η αποφρακτική υπνική άπνοια, το μεταβολικό σύνδρομο, το κάπνισμα, η έντονη σωματική άσκηση, το αλκοόλ, η παρουσία θρομβοφιλικών παραγόντων κ.τ.λ φαίνεται τελικά να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο χωρίς να εμπεριέχονται στο πιο συχνά και ευρύτατα

χρησιμοποιούμενο CHA2DS2- VASc Score.^(4, 10, 41) Ανάλογους απεικονιστικούς δείκτες αποτελούν και ευρήματα από την υπερηχοκαρδιογραφία και την μαγνητική τομογραφία που αφορούν κυρίως στον αριστερό κόλπο και την αριστερή κοιλία, με ιδιαίτερη την συνεισφορά νεώτερων τεχνικών.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ Σε μια αναδρομική μελέτη των Yan et al του 2019, μεταξύ 595 συνεχών ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και μηδενικό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, η διάταση του αριστερού κόλπου και η αυξημένη λιποπρωτεΐνη Α (Lp(a)), φάνηκαν να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες θρομβοεμβολικών επεισοδίων.⁽³⁹⁾

Με βάση τα παραπάνω και καθώς φαίνεται ότι η παθογένεια της κολπικής μαρμαρυγής είναι πολυπαραγοντική, προκύπτει η ανάγκη πρόβλεψής της και έγκαιρης αντιμετώπισης του θρομβοεμβολικού κινδύνου. Προς αυτήν την κατεύθυνση προτείνεται ενδεχόμενη αναπροσαρμογή του CHA2DS2-VASc Score με προσθήκη ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων που προκύπτουν από το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας σε άτομα χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η ψηφιοποίηση και στον τομέα της Καρδιολογίας συνεισφέρει ώστε ανάλυση του κολπικού επάρματος P να μπορεί να προβλέψει την πιθανότητα κολπικής μαρμαρυγής και γιατί όχι δείκτες από το κολπικό έπαρμα να προστεθούν στο ήδη υπάρχον CHA2DS2- VASc Score.^(23, 25)

Το P2- CHA2DS2- VASc Score ίσως αποτελέσει στο μέλλον εύκολο και πιο ακριβές εργαλείο στην διαστρωμάτωση θρομβωτικού κινδύνου και την βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών χαμηλού κινδύνου, που πέραν των οδηγιών φαίνεται κατά περίπτωση και εξατομικευμένα να διατρέχουν τελικά υψηλότερο από τον αναμενόμενο κίνδυνο.⁽⁴⁵⁾

Περιορισμοί (Limitations)

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματεύεται ένα Score διαστρωμάτωσης θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, το οποίο έχει εδραιωθεί με βάση τις τελευταίες και μάλιστα πολύ πρόσφατες Κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής αλλά και Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (2019-2020), οι οποίες και ορίζουν τις γραμμές σχετικά με τις ενδείξεις χορήγησης των αντιπηκτικών. Κατά συνέπεια, οι ερευνητικές μελέτες που βρέθηκαν και αναλύθηκαν, αποτελούν προγενέστερες των Κατευθυντηρίων οδηγιών μελέτες. Επιπλέον, σε αυτές τις προγενέστερες μελέτες, δεν διερευνήθηκε ο ρόλος των NOACS σε CHA2DS2-VASc 0, αναφέρθηκε η χρήση αντιαιμοπεταλιακών, που δεν ενδείκνυνται πια στην κολπική μαρμαρυγή, όπως και της βαρφαρίνης, της οποίας η

χρήση περιορίζεται πια σε συγκεκριμένες περιπτώσεις. Νεώτερες μελέτες που αφορούν στα NOACS, τα συγκρίνουν με αντιαμοπεταλιακά ή κουμαρινικά αντιπηκτικά αλλά όχι με το αν τα συγκεκριμένα χρήζουν χορήγησης σε CHA2DS2-VASc Score 0⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Ο αριθμός των μελετών που βρέθηκαν και αντιστοιχούν στο ερώτημα της συστηματικής αυτής ανασκόπησης είναι μικρός καθώς μελέτες που αφορούσαν σε χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου ασθενείς αλλά με CHA2DS2-VASc 1 για τους άντρες και 2 για τις γυναίκες, Score που αποτελεί πραγματικά γκρίζα ζώνη, εξαιρέθηκαν της παρούσας ανάλυσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή και μετά από συστηματική ανασκόπηση μελετών που άπτονται του γνωστικού αντικείμενου αλλά και των Κατευθυντηρίων οδηγιών της Ευρωπαϊκής και Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας προκύπτουν:

- Το CHA2DS2-VASc Score έχει εδραιωθεί και μπορεί με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με παλαιότερα εργαλεία διαστρωμάτωσης να προσδιορίσει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο ασθενών με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή, ειδικά σε μετρίου και υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου ασθενείς.
- Ασθενείς με CHA2DS2-VASc Score 0 για τους άντρες και 1 για τις γυναίκες αποτελούν χαμηλού, όχι όμως και μηδενικού θρομβοεμβολικού κινδύνου ασθενείς.
- Σε ασθενείς με CHA2DS2-VASc Score 0 για τους άντρες και 1 για τις γυναίκες δεν συνιστάται με βάση τις τρέχουσες οδηγίες χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.
- Παράγοντες κινδύνου που δεν εμπεριέχονται στο CHA2DS2-VASc Score, δύνανται να οδηγήσουν σε εξατομικευμένη προσέγγιση των ασθενών με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή και χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο, που όπως έχει αναλυθεί δεν είναι μηδενικός. Ειδικά στις μέρες μας, με τα πιο ασφαλή χορηγούμενα NOACS, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής θα μπορούσε να επαναπροδιοριστεί και σε αυτούς τους ασθενείς, ειδικά στις περιπτώσεις εκείνες που ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα από την

ανάλυση του επάρματος P, προδιαθέτουν σε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής και αύξησης του πραγματικού θρομβοεμβολικού κινδύνου.

- Η συμμετοχή της ψηφιακής Καρδιολογίας και η χρήση νέων Scores θα μπορούσαν στο μέλλον να εξελίξουν το σήμερα χρησιμοποιούμενο CHA2DS2-VASc Score, με το P2- CHA2DS2-VASc Score να αποτελεί πολλά υποσχόμενο εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου ειδικά στους χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου ασθενείς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αποτελεί συστηματική ανασκόπηση μελετών μετά το 2010 που αφορούν στον θρομβοεμβολικό κίνδυνο ασθενών με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή και CHA2DS2-VASc Score 0. Η αναζήτηση και επιλογή των μελετών αυτών πραγματοποιήθηκε με το σύστημα αναζήτησης PICO και με την τεχνική PRISMA. Επιλέχθηκαν 6 αναδρομικές μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και ακολούθησε αφηγηματική ανάλυση δεδομένων. Τα ευρήματα αυτά συγκρίθηκαν μεταξύ τους, με άλλες μελέτες επί του γνωστικού αντικειμένου, καθώς και με τις πολύ πρόσφατες Κετευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας. Ως επί το πλείστον, τα ευρήματα από την ανασκόπηση των μελετών παρουσιάζουν συνάφεια με τις υπάρχουσες οδηγίες, αφήνοντας όμως ένα περιθώριο παραγόντων εξατομικευμένου χειρισμού των ασθενών και ένα παράθυρο προς δημιουργία νέων πιο σύγχρονων εργαλείων διαστρωμάτωσης θρομβοεμβολικού κινδύνου για ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή. Τα τελευταία, πιθανώς και ψηφιακά εργαλεία, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμα σε ασθενείς που ανήκουν με βάση τα σημερινά δεδομένα σε χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο και δεν τους χορηγείται επί του παρόντος αντιθρομβωτική αγωγή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-20.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
3. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369-429.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.
5. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275-e444.
6. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501-17.
7. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke.* 2016;47(3):895-900.
8. Chen JY, Zhang AD, Lu HY, Guo J, Wang FF, Li ZC. CHADS2 versus CHA2DS2-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10(3):258-66.
9. Chen LY, Norby FL, Chamberlain AM, MacLehose RF, Bengtson LGS, Lutsey PL, et al. CHA2DS2-VASc Score and Stroke Prediction in Atrial Fibrillation in Whites, Blacks, and Hispanics. *Stroke.* 2019;50(1):28-33.
10. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1582-90.

11. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.
12. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
13. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
14. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(2):136-44.
15. Trusz-Gluza M, Filipecki A, Urbanczyk-Swic D. Patients with atrial fibrillation and low risk of stroke: do they really need anticoagulation? *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(9):678-84.
16. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, Butler A, Petrini JR, Mendez J, et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;115(4):461-5.
17. Tsai CT, Chang SH, Chang SN, Hwang JJ, Wu CK, Wang YC, et al. Additive effect of the metabolic syndrome score to the conventional CHADS(2) score for the thromboembolic risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(3):352-7.
18. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Trial. *Int J Cardiol*. 2014;170(3):303-8.
19. Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, Doehner W, Widimsky P, Gremmel T, et al. Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(3):171-80.

20. Chu SY, Jiang J, Wang YL, Sheng QH, Zhou J, Ding YS. Pacemaker-detected atrial fibrillation burden and risk of ischemic stroke or thromboembolic events-A cohort study. *Heart Lung*. 2020;49(1):66-72.
21. Matos JD, Waks JW, Zimetbaum PJ. Tailored Anticoagulation for Thromboembolic Risk Reduction in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2018;9(4):3116-25.
22. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):635-42.
23. Chen LY, Soliman EZ. P Wave Indices-Advancing Our Understanding of Atrial Fibrillation-Related Cardiovascular Outcomes. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:53.
24. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(5):640-54.
25. Eranti A, Carlson J, Kentta T, Holmqvist F, Holkeri A, Haukilahti MA, et al. Orthogonal P-wave morphology, conventional P-wave indices, and the risk of atrial fibrillation in the general population using data from the Finnish Hospital Discharge Register. *Europace*. 2020;22(8):1173-81.
26. Magnani JW, Williamson MA, Ellinor PT, Monahan KM, Benjamin EJ. P wave indices: current status and future directions in epidemiology, clinical, and research applications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(1):72-9.
27. Magnani JW, Zhu L, Lopez F, Pencina MJ, Agarwal SK, Soliman EZ, et al. P-wave indices and atrial fibrillation: cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2015;169(1):53-61 e1.
28. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):14-21.
29. Potpara TS, Dagres N, Mujovic N, Vasic D, Asanin M, Nedeljkovic M, et al. Decision-Making in Clinical Practice: Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and a Single Additional Stroke Risk Factor. *Adv Ther*. 2017;34(2):357-77.
30. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College

of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e51.

31. Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E. JBI's systematic reviews: data extraction and synthesis. *Am J Nurs*. 2014;114(7):49-54.
32. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
33. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1172-9.
34. Lip GY, Nielsen PB, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Atrial fibrillation patients categorized as "not for anticoagulation" according to the 2014 Canadian Cardiovascular Society algorithm are not "low risk". *Can J Cardiol*. 2015;31(1):24-8.
35. Taillandier S, Olesen JB, Clementy N, Lagrenade I, Babuty D, Lip GY, et al. Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc Score = 0 in a community-based cohort study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(7):708-13.
36. Chang KC, Wang YC, Ko PY, Wu HP, Chen YW, Muo CH, et al. Increased risk of first-ever stroke in younger patients with atrial fibrillation not recommended for antithrombotic therapy by current guidelines: a population-based study in an East Asian cohort of 22 million people. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(11):1487-97.
37. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(14):1385-94.
38. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanes F, et al. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2016;149(4):960-8.
39. Yan S, Li Q, Xia Z, Yan S, Wei Y, Hong K, et al. Risk factors of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation patients with low CHA2DS2-VASc score. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14549.

40. Cheng CD, Gu X, Li HX, Duan RY, Sun L, Zhang Y, et al. Can men with atrial fibrillation really rest easy with a CHA2DS2-VASc score of 0? *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):178.
41. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem.* 2017;63(1):152-64.
42. Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur Heart J.* 2017;38(1):14-9.
43. Modin D, Biering-Sorensen SR, Mogelvang R, Alhakak AS, Jensen JS, Biering-Sorensen T. Prognostic value of left atrial strain in predicting cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(7):804-15.
44. Leung M, van Rosendaal PJ, Abou R, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V, et al. Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1416-25.
45. Maheshwari A, Norby FL, Roetker NS, Soliman EZ, Koene RJ, Rooney MR, et al. Refining Prediction of Atrial Fibrillation-Related Stroke Using the P2-CHA2DS2-VASc Score. *Circulation.* 2019;139(2):180-91.
46. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5).
47. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014;129(9):961-70.
48. Guimaraes PO, Pokorney SD, Lopes RD, Wojdyla DM, Gersh BJ, Giczewska A, et al. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol.* 2019;42(5):568-71.
49. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J.* 2015;170(4):675-82 e8.

