



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

# **"ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΛΗΨΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΚΑΝ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ"**

υπό

**Ντιλάρα Α. Τούζλατζη**

Ιατρός Υπόχρεος Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Κ.Υ. Εχίνου

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

Λάρισα, 2021

**Επιβλέπων:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (*Επιβλέπων*),
2. Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β' ΕΣΥ Αγγειοχειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Γεώργιος Κούβελος, Επ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

*“Registry of the antithrombotic agents in use in patients admitted to an internal medicine department”*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

*Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου, τον κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και διευθυντή του μεταπτυχιακού αυτού προγράμματος και τον κ. Κωνσταντίνο Σπανό για τις πολύτιμες συμβουλές και καθοδήγηση στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.*

*Επιπλέον, ευχαριστώ από καρδιάς την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την καθημερινή ανιδιοτελή υποστήριξη.*

*Ένα μεγάλο ευχαριστώ αξίζουν και οι συνάδελφοι μου από την Παθολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ξάνθης και από το Κέντρο Υγείας Εχίνου για την κατανόηση και τη διευκόλυνση με το πρόγραμμα εφημεριών ώστε να παρίσταμαι στα μαθήματα του μεταπτυχιακού προγράμματος, σε μία τόσο δύσκολη και απαιτητική περίοδο.*

*Ιδιαίτερα αναφορά αξίζουν επίσης, τα μέλη του επιστημονικού συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου Ξάνθης για την άδεια πρόσβασης στο αρχείο της Παθολογικής κλινικής για τη συλλογή δεδομένων.*

*Τέλος, ευχαριστίες αξίζει να αποδοθούν και στην κ. Ξανθή Σάκκα, που ήταν πάντα πρόθυμη να απαντήσει σε οποιαδήποτε ερώτηση.*

## Περίληψη

Η θρόμβωση ως υποκείμενη αιτία των περισσότερων καρδιαγγειακών συμβάντων ευθύνεται για έναν από τους τέσσερις θανάτους παγκοσμίως. Ως εκ τούτου, η χρήση αντιθρομβωτικών φαρμάκων είναι ζωτικής σημασίας για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των νοσημάτων αυτών. Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής ή/και αντιπηκτικής αγωγής παρουσιάζει πολλές ιδιαιτερότητες και πολλούς πιθανούς συνδυασμούς που αφορούν την επιλογή των φαρμάκων και τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι με την πάροδο της ηλικίας πολλοί ασθενείς λόγω συννοσηροτήτων μπορεί να έχουν ένδειξη για χορήγηση τόσο για αντιπηκτική όσο και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αλλά ταυτόχρονα να παρουσιάζουν και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Στην Ελλάδα υπάρχει έλλειψη μελετών ευρείας κλίμακας που να καταγράφουν τη χρήση αντιθρομβωτικών από τους ασθενείς. Αυτά αποτέλεσαν και το έναυσμα για την παρούσα εργασία, η οποία εστιάζει στην καταγραφή λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής από νοσηλευόμενους ασθενείς στην Παθολογική Κλινική του Γ.Ν.Ξάνθης. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που καταγράφει την αντιθρομβωτική αγωγή των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική κλινική κατά το πρώτο εξάμηνο του 2020. Προέκυψαν 1033 ασθενείς που αναλύθηκαν ως προς συχνότητα, αιτία και είδος αντιθρομβωτικής αγωγής αλλά και αν αυτά είναι σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες. Επίσης, οι ασθενείς αναλύθηκαν ως προς το φύλο, την ηλικία, διάρκεια νοσηλείας και τέλος ως προς τις μείζονες επιπλοκές. Συμπερασματικά προκύπτει ότι οι ασθενείς στην πλειονότητα των περιπτώσεων ελάμβαναν κατάλληλη αγωγή όμως υπήρχαν λάθη και παραλείψεις ως προς τη δοσολογία. Για να έχουμε όμως πιο αξιόπιστα δεδομένα για την Ελλάδα πρέπει να συλλεχθούν στοιχεία ασθενών από διάφορα μέρη της χώρας και από διάφορες δομές υγείας.

## Λέξεις- Κλειδιά:

Θρόμβωση, Αντιθρομβωτική αγωγή, Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, Αντιπηκτική αγωγή, Νέα από του στόματος αντιπηκτικά, Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, Γαστρεντερική αιμορραγία, Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Κολπική μαρμαρυγή, Περιφερική αρτηριακή νόσος, Πνευμονική εμβολή, Στεφανιαία νόσος, Ασπιρίνη, Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, Ασενοκουμαρόλη

## Abstract

Thrombosis as the underlying cause of most cardiovascular events is responsible for one in four deaths worldwide. Therefore, the use of anticoagulants is vital for the primary and secondary prevention of these diseases. The administration of antiplatelet and / or anticoagulant therapy has many peculiarities and many possible combinations regarding the choice of drugs and the duration of treatment. Since with age, many patients due to comorbidities may have an indication for administration of both anticoagulant and antiplatelet therapy but at the same time have an increased risk of bleeding. In Greece, there is a lack of large-scale studies that record the use of anticoagulants by patients. This was the trigger for the present work, which focuses on the registry of antithrombotic agents use in patients admitted to the internal medicine department of the General Hospital of Xanthi. This is a retrospective study that records the anticoagulant treatment of patients admitted to the internal medicine department in the first half of 2020. 1033 patients were analyzed in terms of frequency, cause, type of anticoagulant treatment, and whether they are following international guidelines. Patients were also analyzed for gender, age, hospitalization length, and finally for major complications. In conclusion, the patients in most cases received appropriate treatment but there were errors and omissions in dosing. However, to have more reliable data for Greece, data on patients from different parts of the country and various health structures must be collected.

## Key words:

Thrombosis, Anticoagulant therapy, Antiplatelet therapy, Oral anticoagulants, Dual antiplatelet therapy, Intracerebral bleeding, Gastrointestinal bleeding, Stroke, Atrial fibrillation, Peripheral arterial disease, Pulmonary embolism, Coronary heart disease, Aspirin, Low molecular weight heparin, Asenocoumarol

## Περιεχόμενα

<b>Γενικό μέρος .....</b>	<b>8</b>
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	8
Στεφανιαία νόσος .....	10
Ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.....	13
Κολπική μαρμαρυγή.....	18
Περιφερική αρτηριακή νόσος.....	25
Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος.....	27
Ενδοκράνια αιμορραγία.....	30
<b>Ειδικό μέρος .....</b>	<b>33</b>
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods .....	33
Στόχος μελέτης.....	33
Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού .....	33
Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων .....	33
Ορισμοί.....	35
Στατιστική ανάλυση .....	35
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα .....	36
Γενικά στοιχεία για τους νοσηλευόμενους.....	36
Ανάλυση της αντιθρομβωτικής αγωγής προ νοσηλείας.....	48
Ανάλυση της αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς τα επιμέρους νοσήματα.....	54
Ανάλυση της αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς τα φάρμακα .....	60
Ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω μείζονων αιμορραγιών .....	68
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	73
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	77
Σύνοψη διατριβής.....	78
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>79</b>

## Συντομογραφίες

APT- Anti -Platelet Treatment- αντιαμοπεταλιακή αγωγή

ASA- AcetylSalicylic Acid- ασπιρίνη

DAPT- Dual Anti-Platelet Treatment- διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή

LMWH- Low Molecular Weight Heparin- ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

NOAC - Non-Vitamin-K-antagonist Oral Anticoagulants- νέα από του στόματος αντιπηκτικά

VKA- Vitamin K Antagonists- ανταγωνιστές της βιταμίνης K- ασενοκουμαρόλη

ΑΕΕ – Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΚΜ – Κολπική Μαρμαρυγή

ΠΑΝ – Περιφερική Αρτηριακή Νόσος

ΠΕ – Πνευμονική Εμβολή

ΣΝ – Στεφανιαία Νόσος

## Γενικό μέρος

### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Η θρόμβωση ως υποκείμενη αιτία των περισσότερων καρδιαγγειακών συμβάντων ευθύνεται για έναν από τους τέσσερις θανάτους παγκοσμίως. (1) (2) Ως εκ τούτου, η χρήση αντιθρομβωτικών φαρμάκων είναι ζωτικής σημασίας για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των νοσημάτων αυτών. Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής ή/και αντιπηκτικής αγωγής παρουσιάζει πολλές ιδιαιτερότητες και πολλούς πιθανούς συνδυασμούς που αφορούν την επιλογή των φαρμάκων και τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι με την πάροδο της ηλικίας πολλοί ασθενείς λόγω συννοσηροτήτων μπορεί να έχουν ένδειξη για χορήγηση τόσο για αντιπηκτική όσο και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία όπως για παράδειγμα ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. (3) Ταυτόχρονα να παρουσιάζουν και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Το έναυσμα για την συγκεκριμένη εργασία υπήρξε η ελλιπής καταγραφή της λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής. Όπως προέκυψε από την έρευνα της σχετικής βιβλιογραφίας, αφενός υπάρχει μόνο μία μελέτη από την Ελλάδα (1), αφετέρου οι λιγιστές πληροφορίες που διατίθενται στη βιβλιογραφία είναι ως επί των πλείστων από τις ΗΠΑ, και μάλιστα αφορούν μικρό πληθυσμό ασθενών.

Σε αυτό το σημείο αυτή η προσπάθεια για καταγραφή ασθενών και της αγωγής τους, έρχεται να εξυπηρετήσει τους εξής σκοπούς: να προσφέρει πληροφορίες τόσο για τον επιπολασμό συγκεκριμένων νοσημάτων, όσο και τη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής, αλλά και να επισημάνει τη σωστή ή μη χορήγηση των φαρμάκων αυτών, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Η καταγραφή περιλαμβάνει νοσηλευόμενους της Παθολογικής κλινικής ενός δευτεροβάθμιου νοσοκομείου – του Γενικού Νοσοκομείου Ξάνθης, που αποτελεί μικρογραφία του συνόλου του πληθυσμού της Ελλάδας. Αξίζει να σημειωθεί ότι το Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης, αποτελεί τη μοναδική δομή παροχής δευτεροβάθμιας περίθαλψης στο νομό Ξάνθης (111.000 κατοίκων) αλλά και όμορων και μη νομών. Το παθολογικό τμήμα του νοσοκομείου πραγματοποιεί γενική εφημερία καθημερινά υποδεχόμενο πλήθος περιστατικών στο ευρύ φάσμα της Παθολογίας δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ειδικά τμήματα παθολογικού τομέα. Αυτή η κατάσταση καθιστά την παθολογική κλινική ιδανική δεξαμενή για τη συλλογή δεδομένων.

Στο εισαγωγικό κομμάτι της εργασίας αναλύονται τα 4 κυριότερα νοσήματα που απαιτούν την χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής. Αυτές είναι η Στεφανιαία



Νόσος, η Κολπική Μαρμαρυγή, η Πνευμονική Εμβολή και η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος. Αρχικά, γίνεται μια σύντομη αναφορά στην επιδημιολογία των νοσημάτων αυτών, καθώς και στην παθοφυσιολογία τους. Τέλος, αναλύεται η αντιθρομβωτική θεραπεία τους, όπως την ορίζουν οι κατευθυντήριες οδηγίες.

Στο ειδικό μέρος της εργασίας παρατίθενται αρχικά τα αποτελέσματα από την καταγραφή των ασθενών. Στη συνέχεια, γίνεται σύγκριση του επιπολασμού των νοσημάτων, σχολιασμός της ληφθείσας αντιθρομβωτικής θεραπείας, καθώς και της συμφωνίας αυτής με τις διεθνείς οδηγίες. Στην εργασία γίνεται ιδιαίτερη αναφορά επίσης και στα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια και στις αιμορραγίες πεπτικού γιατί αποτελούν τις πιο σοβαρές επιπλοκές λήψης αντιθρομβωτικών φαρμάκων.

## Στεφανιαία νόσος

### *Επιδημιολογία*

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι μια καρδιαγγειακή νόσος που αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου τόσο σε ανεπτυγμένες όσο και σε αναπτυσσόμενες χώρες. (2) (3) Η ΣΝ ευθύνεται για το περίπου ένα τρίτο ή περισσότερων από όλους τους θανάτους σε άτομα ηλικίας άνω των 35. (2) Περίπου 6 εκατομμύρια θάνατοι συνέβησαν στους Αμερικανούς το 2005 λόγω της ΣΝ (4) Κατά το έτος 2007, έχει αναφερθεί ότι περίπου ένας στους 30 ασθενείς με ΣΝ βιώνουν θάνατο κάθε χρόνο. (5) Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου, έχει παρατηρηθεί ότι ποικίλλει σημαντικά ανάμεσα σε γεωγραφικές τοποθεσίες, εθνικότητα και φύλο. (6) Έχει εκτιμηθεί ότι σχεδόν το ήμισυ όλων των μεσήλικων ανδρών και το ένα τρίτο των μεσήλικων γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες θα αναπτύξουν κάποια εκδήλωση της ΣΝ. (7) Έχει αναφερθεί ότι 16,5 εκατομμύρια άτομα ηλικίας  $\geq 20$  ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν στεφανιαία νόσο, με μικρή υπεροχή των ανδρών (55 τοις εκατό). (8) Το 2010, ο επιπολασμός της ΣΝ στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν μεγαλύτερος μεταξύ των ατόμων της ηλικιακής ομάδας άνω των 65 (19,8%), τα οποία ακολούθησαν άτομα ηλικιακής ομάδας 45–64 ετών (7,1%), και στη συνέχεια στην ηλικιακή ομάδα 18–44 ετών (1,2%) (9) Στις Ηνωμένες Πολιτείες, 15,5 εκατομμύρια άτομα άνω των 20 ετών πάσχουν από ΣΝ. (10)

### *Παθοφυσιολογία*

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι μια παθολογική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση αθηροσκληρωτικής πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες προκαλώντας ή όχι την απόφραξή τους. Η θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών είναι ο τελικός παθογόνος μηχανισμός οξέων ισχαιμικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της αιφνίδιας καρδιακής ανακοπής. Υπάρχουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της αθηροσκληρωτικής αρτηρίας, του ενδοθηλιακού τραυματισμού και της δυσλειτουργίας, του αγγειόσπασμου και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Η ρήξη της πλάκας εκθέτει θρομβογόνα υποενδοθηλιακά συστατικά, οδηγώντας σε απόθεση και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων. Τόσο ο επιφανειακός όσο και ο βαθύς εσωτερικός τραυματισμός διαταράσσουν το άθικτο ενδοθήλιο, το οποίο συνήθως εμποδίζει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων με την παραγωγή των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων νιτρικό οξείδιο και προστακυκλίνης. Η διάσπαση του ενδοθηλίου εκθέτει επίσης κολλαγόνο. Αυτοί οι παράγοντες οδηγούν στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υποενδοθήλιο, τόσο άμεσα όσο και μέσω του παράγοντα von Willebrand και, στη συνέχεια, στην

ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. (11) Αυτός ο μηχανισμός πρόκλησης βλάβης μπορεί να τροποποιηθεί με προσαρμογές του τρόπου ζωής, φαρμακολογικές θεραπείες και επεμβατικές παρεμβάσεις που αποσκοπούν στην επίτευξη σταθεροποίησης ή παλινδρόμησης της νόσου. (2)

#### *Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή*

Η γήρανση είναι ένας σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου και η στεφανιαία νόσος είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου στους ηλικιωμένους. Λόγω της αυξανόμενης μακροζωίας και δεδομένης της υπογεννητικότητας, ο γηριατρικός πληθυσμός επεκτείνεται γρήγορα στις βιομηχανικές χώρες. Η αντιθρομβωτική θεραπεία αντιπροσωπεύει τη βάση της θεραπείας σε ασθενείς με ΣΝ. Αν και τα οφέλη της φαρμακοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΝ είναι καλά τεκμηριωμένα, οι ηλικιωμένοι είναι γενικά πιο ευάλωτοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) με ενδείξεις για μακροχρόνια αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αποτελούν κλινική πρόκληση για τον θεράποντα ιατρό όσον αφορά την ανάγκη εξισορρόπησης του οφέλους και του κινδύνου από την αντιθρομβωτική θεραπεία, καθώς στις προχωρημένες ηλικίες η πολυφαρμακία και οι συννοσηρότητες μπορούν να αλλοιώσουν την φαρμακοκινητική και τους φαρμακοδυναμικούς μηχανισμούς των λαμβανόμενων αντιθρομβωτικών. (12) (13) Γενικώς, οι ηλικιωμένοι βιώνουν μια μετατόπιση της αιμοστατικής ισορροπίας προς αυξημένη πήξη και μειωμένη ινωδόλυση. (14) Η γήρανση μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αυξημένη δραστηριότητα αιμοπεταλίων. (13) Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει και ΚΜ, καθώς πολλές φορές μοιράζονται τους ίδιους παράγοντες κινδύνου. Αν και οι ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο είναι πιθανό να ωφεληθούν από την ασπιρίνη, στην πραγματικότητα, αυξάνονται και οι αιμορραγικές επιπλοκές. Το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και η γαστρεντερική αιμορραγία από τη λήψη ασπιρίνης είναι πιο συχνά στους ηλικιωμένους και αυτές οι επιπλοκές μπορεί να αντισταθμίσουν το μικρό όφελος σε εκείνους που βρίσκονται σε χαμηλότερο θρομβωτικό κίνδυνο. Επομένως, εάν πρέπει ή όχι να συνταγογραφείται η ασπιρίνη ως πρωτογενής πρόληψη παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα, καθώς η πιθανότητα μικρότερου οφέλους από αυτό που παρατηρείται στη δευτερογενή πρόληψη μπορεί να μην αντισταθμίσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. (13) Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι ο βασικός παράγοντας της θεραπείας και της δευτερογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης του οξέος στεφανιαίου

συνδρόμου, παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή μικρής βαρύτητας εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αρτηριακής νόσου. Σε μια μετα- ανάλυση η χρήση της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη οδήγησε σε 22% μείωση του κινδύνου από έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (15). Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χαμηλή δόση ασπιρίνης είναι εξίσου αποτελεσματική με τις υψηλότερες δόσεις στην πρόληψη ισχαιμικών συμβάντων, και επίσης παρουσιάζει χαμηλότερο ποσοστό μείζονος αιμορραγίας. (16) Οι αναστολείς του υποδοχέα P2Y12, εκ των οποίων ο βασικός εκπρόσωπος είναι η κλοπιδογρέλη, διαδραματίζουν αναπόσπαστο ρόλο στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και συνεπώς στη θεραπεία και πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. (17) Το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε ως αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας ήταν η ασπιρίνη, ένας ανταγωνιστικός αναστολέας κυκλοοξυγενάσης που μειώνει σύνθεση θρομβοξάνης A2 και αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων.

#### Χρήση της ασπιρίνης

Μόλις στα μέσα του 20ού αιώνα, οι γιατροί αναγνώρισαν τις αντιθρομβωτικές ιδιότητες της ασπιρίνης και άρχισαν να χρησιμοποιούν την ασπιρίνη για την πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου. (18) Στη δεκαετία του 1970, οι γνώσεις για την κυτταρική βιολογία του καρκίνου οδήγησαν στην υπόθεση ότι η ασπιρίνη μπορεί επίσης να είναι ένας αποτελεσματικός χημειοθεραπευτικός ή χημειοπροφυλακτικός παράγοντας. Μετά από αυτές τις παρατηρήσεις, μια σειρά κλινικών δοκιμών έχουν αξιολογήσει την ασπιρίνη και για τα δύο, την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων και του καρκίνου. (19) (20) Σήμερα, η ασπιρίνη εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως, ιδιαίτερα για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Μεταξύ των ενηλίκων 45 έως 75 στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 52% αναφέρει καθημερινή λήψη ασπιρίνης. Η καθημερινή χρήση ασπιρίνης είναι συχνή ακόμη και σε όσους δεν έχουν ιστορικό καρδιακών παθήσεων (47%). (21) Παρά τη δημοτικότητά της, η ασπιρίνη για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων είναι αμφιλεγόμενη. Το 2014, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) συμβούλεψε ότι τα τρέχοντα στοιχεία δεν υποστηρίζουν τη συνηθισμένη χρήση ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη καρδιακής προσβολής ή εγκεφαλικού επεισοδίου. (22) Το 2016, το USPSTF (Ειδική Ομάδα Προληπτικών Υπηρεσιών των Ηνωμένων Πολιτειών) συνέστησε χαμηλή δόση ασπιρίνης για την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου και καρδιαγγειακών παθήσεων σε ενήλικες ηλικίας 50 έως 59 ετών που έχουν 10 ετή κίνδυνο τουλάχιστον

10% για καρδιαγγειακές παθήσεις. Η USPSTF δήλωσε ότι οι ενήλικες ηλικίας 60 με 69 που έχουν 10ετή κίνδυνο τουλάχιστον 10% για καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί επίσης να ωφεληθούν, αλλά η απόφαση για έναρξη ασπιρίνης σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα πρέπει να εξατομικευτεί. (23) Η ειδική ομάδα συμβούλεψε επίσης ότι η ασπιρίνη πρέπει να αποφεύγεται σε ενήλικες με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, που έχουν περιορισμένο προσδόκιμο ζωής ή που δεν θέλουν να λαμβάνουν καθημερινά ασπιρίνη. (23) Σε πρωτογενή πρόληψη, η ασπιρίνη φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (αναλογία πιθανοτήτων [OR], 1,33 · 95% CI, 1,03-1,71). Ακόμη και η χαμηλή δόση ασπιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, παρόλο που η εκτίμηση από τη μετα-ανάλυση USPSTF δεν είχε στατιστική σημασία (OR, 1,27, 95% CI, 0,96-1,68) . (24)

#### *Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή*

Η προσθήκη και ενός αναστολέα P2Y<sub>12</sub> ως δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα παρέχει περαιτέρω καταστολή των αιμοπεταλίων, λειτουργώντας μέσω ενός συμπληρωματικού μονοπατιού και έχει παρουσιάσει σημαντικά οφέλη στη μείωση των ισχαιμικών επιπλοκών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιθρομβωτικής αγωγής σε διάφορα κλινικά περιβάλλοντα, συμπεριλαμβανομένων των οξέων στεφανιαίων συνδρόμου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. (25) (26) (27) Η κλοπιδογρέλη είναι θειενοπυριδίνη δεύτερης γενιάς που εισήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) το 1998. Χορηγείται ως ανενεργό προφάρμακο, με περίπου 50% να απορροφάται μέσω της γαστρεντερικής οδού. Το προφάρμακο απαιτεί ηπατική μετατροπή μέσω ενζύμων κυτοχρώματος (CYP) P450, κυρίως 2C19, για την παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη. (17)

#### *Ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια*

##### *Επιδημιολογία*

Η επίπτωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής είναι 700,000 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνων εκ των οποίων >150,000 είναι θανατηφόρες. (28) Αυτό ισοδυναμεί με ένα νέο εγκεφαλικό επεισόδιο ανά 45 δευτερόλεπτα και ένα θάνατο που προκύπτει κάθε 3-4 λεπτά. (29) Τα περισσότερα

εγκεφαλικά επεισόδια (87%) είναι ισχαιμικά. (28) Η θνησιμότητα 1 μήνα μετά το εγκεφαλικό είναι γύρω στο 25%. (30) (31) (32) Ένα επαναλαμβανόμενο εγκεφαλικό είναι ακόμη πιο καταστροφικό, με διπλάσια πιθανότητα θανάτου και αυξημένες καρδιαγγειακές επιπλοκές. (32)

### *Παθοφυσιολογία*

Η παθοφυσιολογία περιλαμβάνει το σχηματισμό θρόμβου σε μια ασταθή αθηροσκληρωτική πλάκα μέσω διαφόρων καταρρακτών φλεγμονής και πήξης. (33)

### *Θεραπεία*

#### *Δευτερογενής πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου*

Η δευτερογενής πρόληψη έχει ως βασικό στόχο να αποτρέψει ένα καινούργιο εγκεφαλικό επεισόδιο. Πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να διαμορφώνεται ανάλογα με τις συννοσηρότητες, παράγοντες κινδύνου καθώς και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά (όπως είναι το κάπνισμα, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η κολπική μαρμαρυγή και ο σακχαρώδης διαβήτης. (34)

#### *Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία*

Η συσσώρευση αιμοπεταλίων είναι βασική υποκείμενη παθολογία της αθηροθρόμβωσης και ως εκ τούτου τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είναι αρκετά αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη του εγκεφαλικού στους περισσότερους ασθενείς με ισχαιμικό ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο. (34) (35) Οι Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο συστήνουν ότι:

- Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (1A). (36)
- Τα αντιαιμοπεταλιακά τα οποία προτείνονται για μακροχρόνια χορήγηση σε αυτούς είναι η ασπιρίνη (50-325mg άπαξ ημερησίως) (1A), η ασπιρίνη σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη (25mg και 200mg αντίστοιχα δις ημερησίως) (1A), η κλοπιδογρέλη (75mg άπαξ ημερησίως) (1A) και η τριφλουζάλη (600mg ημερησίως) (1A). (36)

- Σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και ανοικτό ωοειδές τρήμα και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι της αντιπηκτικής αγωγής (1B).
- Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή ανεπάρκεια με φλεβοκομβικό ρυθμό (με κλάσμα εξώθησης  $\leq 35\%$ ) και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής παρά αντιπηκτικής (2B).
- Σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο υποτροπιάζει υπό αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να διερευνάται η αιτιολογία της υποτροπής (1Γ). Δεν υπάρχουν δεδομένα κατά πόσον η αλλαγή του αντιθρομβωτικού φαρμάκου υπερτερεί σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έναντι της επιλογής της παραμονής στο ίδιο αντιθρομβωτικό φάρμακο στην ίδια ή μεγαλύτερη δόση ή έναντι της προσθήκης ενός δεύτερου αντιθρομβωτικού. Σε μια ανάλυση της μελέτης PROFESS σε ασθενείς με υποτροπή εγκεφαλικού επεισοδίου διαπιστώθηκε ότι ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός της υποτροπής ήταν διαφορετικός από τον μηχανισμό του πρώτου εγκεφαλικού σε ποσοστό  $>50\%$  (36) (37)

### Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη είναι ο παλαιότερος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας με πολύ καλή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, η ασπιρίνη προκαλεί μείωση του σχετικού κινδύνου υποτροπής (RRR) των αγγειακών επεισοδίων κατά 22%. (38)

### Ασπιρίνη και διπυριδαμόλη

Οι τρέχουσες οδηγίες AHA / ASA προτείνουν το συνδυασμό ασπιρίνης και διπυριδαμόλης έναντι μονοθεραπείας με ασπιρίνη. (I, B) (34) (35) Σύμφωνα με μια μελέτη- European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2) ο συνδυασμός ασπιρίνης 25 mg δις ημερησίως με διπυριδαμόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης (ER) είναι δύο φορές πιο αποτελεσματικός από κάθε φάρμακο μόνο του. Παρατηρήθηκε όμως και αυξημένη συχνότητα παρενεργειών όπως η κεφαλαλγία και οι γαστρεντερικές διαταραχές που



αποτελούν τον κυριότερο παράγοντα μη συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία.  
(39)

#### *Αντίσταση στην ασπιρίνη*

Σε μια μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε από τους Hovens και συνεργάτες που εξέτασε 42 δημοσιευμένες μελέτες ο μέσος επιπολασμός αντίστασης στην ασπιρίνη εκτιμάται γύρω στο 25%. (40) (41) Μια άλλη μελέτη των Υί και συνεργατών ανέδειξε μια ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της αντίστασης στην ασπιρίνη και της εμφάνισης της διαβήτη και υψηλά επίπεδα λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL). Για την εξήγηση αυτών των αποτελεσμάτων, οι συγγραφείς πρότειναν ότι η υπερλιπιδαιμία που ανευρέθη σε ασθενείς με διαβήτη και υψηλά επίπεδα LDL, προκαλούν υπερβολική ρύθμιση των ισοπροστενών όπως το 8-epi-PGF<sub>2a</sub>. (42) (41) Αυτά τα ισοπροστάνια μπορούν να ενεργοποιήσουν το αραχιδονικό οξύ χωρίς χρήση ενζύμων COX και στη συνέχεια οδηγούν σε αναποτελεσματικότητα της ασπιρίνης. Άλλοι παράγοντες μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην αντοχή στην ασπιρίνη. Για παράδειγμα, η εντερική επικάλυψη του φαρμακευτικού σκευάσματος που προκαλεί την απορρόφηση της ασπιρίνης στο λεπτό έντερο παρά στο στομάχι μπορεί να οδηγήσει στην απενεργοποίηση από το ουδέτερο pH του λεπτού εντέρου. (43) Η συγχορήγηση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs) και ασπιρίνης φαίνεται επίσης, να μειώνει τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων. (44) Σε μια άλλη έρευνα ανευρέθη ότι έως και 30-40% των νοσηλευόμενων ασθενών με υποτροπιάζον εγκεφαλικό επεισόδιο ελάμβαναν ήδη θεραπεία με ασπιρίνη πριν από τη νοσηλεία. (45) Υπάρχουν δεδομένα που συσχετίζουν τη μακροχρόνια χρήση ασπιρίνης με προοδευτική απώλεια της ευαισθησίας αιμοπεταλίων στο φάρμακο. (46) Αυτό μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση νέων καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που χρησιμοποιούν ασπιρίνη. (47)

#### *Κλοπιδογρέλη*

Η μελέτη CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk for Ischemic Events) ανέδειξε μεγαλύτερο διετές όφελος από τη χορήγηση κλοπιδογρέλης 75 mg / d σε σύγκριση με ασπιρίνη 325 mg / d, στη μείωση του κινδύνου αγγειακών επεισοδίων. (48) Ειδικότερα ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), ασθενείς με ιστορικό > 1 ισχαιμικού συμβάντος ή με εμπλοκή



πολλαπλών αγγειακών κοίτων, εκείνοι που προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε εγχείρηση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας και ασθενείς με διαβήτη φάνηκε να επωφελούνται περισσότερο από τη λήψη κλοπιδογρέλης σε σύγκριση με την ασπιρίνη. (49) (50) Με βάση τις τρέχουσες οδηγίες, η κλοπιδογρέλη πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν αλλεργία ή δυσανεξία στην ασπιρίνη. Αυτοί οι ασθενείς είναι εκείνοι με αλλεργίες σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, άσθμα, ρινίτιδα και ρινικοί πολύποδες λόγω της πιθανότητας εμφάνισης βρογχόσπασμου, αγγειοοιδήματος ή κνίδωσης.

#### *Συνδυασμός κλοπιδογρέλης με ασπιρίνη*

Η συγχορήγηση ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη αντενδείκνυται (1A). Η μόνη περίπτωση που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης είναι σε ασθενείς με παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο υψηλού κινδύνου ( $ABCD_2 \geq 4$ ) ή μικρής βαρύτητας εγκατεστημένο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (score κατά την εισαγωγή  $< 4$ ), χωρίς συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, χωρίς μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, για διάρκεια 21 ημερών μετά το επεισόδιο (2B). (36)

#### *Επαναλαμβανόμενο ΑΕΕ σε ασθενή υπό αντιθρομβωτική αγωγή*

Το ένα τρίτο έως το ήμισυ των ασθενών που εμφανίζουν υποτροπιάζον εγκεφαλικό επεισόδιο βρίσκονται ήδη σε αγωγή με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. (51) Ένα επαναλαμβανόμενο εγκεφαλικό επεισόδιο διπλασιάζει την πιθανότητα θανάτου και των καρδιαγγειακών επιπλοκών σε σύγκριση με το πρώτο εγκεφαλικό επεισόδιο και ως εκ τούτου μπορεί να είναι σοβαρότερο. (29) Ο ετήσιος κίνδυνος επανάληψης ενός άλλου ισχαιμικού συμβάντος μετά από ένα αρχικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι κατά μέσο όρο περίπου 3% έως 4%. (52) Η αποτυχία της θεραπείας συνήθως αποδίδεται στην αντίσταση στην λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή αλλά έχει πολλαπλές αιτίες, συμπεριλαμβανομένων αγγειακών παραγόντων που προκαλούν αυξημένη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων ή αποτυχία ανεύρεσης πραγματικής αιτίας και μηχανισμού του εγκεφαλικού. (51) Η διάκριση μεταξύ παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου έχει γίνει λιγότερο σημαντική τα τελευταία χρόνια επειδή πολλές από τις προληπτικές προσεγγίσεις εφαρμόζονται και στα δύο. (53)

## Κολπική μαρμαρυγή

### *Επιδημιολογία*

Η κολπική μαρμαρυγή περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον William Harvey το 1628 ως «ωτική μαρμαρυγή» και θεωρήθηκε ότι είναι ο διαχωρισμός μεταξύ του περιφερειακού παλμού και του καρδιακού παλμού. Αυτό αργότερα αναγνωρίστηκε ως ακανόνιστος παλμός που αντανακλά την ανώμαλη αγωγή με την πρώτη δημοσίευση περιστατικού το 1900. (54) (55) Η κολπική μαρμαρυγή αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία, με σχεδόν 1 στα 25 άτομα άνω των 60 ετών και 10% άνω των 80 ετών που επηρεάζονται από αυτή την αρρυθμία. (56) Οι άνδρες είναι 1,5 φορές πιο πιθανό να αναπτύξουν κολπική μαρμαρυγή σε σύγκριση με τις γυναίκες. (55) 33.000.000 άτομα βρέθηκε ότι πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή. (57) (58) Η ΚΜ επηρεάζει > 2,7 εκατομμύρια Αμερικανούς και γίνεται όλο και πιο διαδεδομένη με την ηλικία και αποτελεί την πιο συχνή καρδιακή αρρυθμία στους ηλικιωμένους. (59). Αναμένεται έως το 2050 να επηρεάσει περισσότερα από 8 εκατομμύρια άτομα στις ΗΠΑ. (60) Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός της ΚΜ βρέθηκε περίπου στα 8 εκατομμύρια ασθενείς και αναμένεται να αυξηθεί δραματικά σε 18 εκατομμύρια έως το 2060. (61) Η συχνότητα της ΚΜ στον γενικό πληθυσμό αυξάνεται προοδευτικά ως αποτέλεσμα μεγαλύτερου προσδόκιμου ζωής, αύξησης του επιπολασμού των παραγόντων κινδύνου για ΚΜ και βελτίωση της επιβίωσης μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. (62)

### *Κολπική Μαρμαρυγή και Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια*

Η κύρια αρνητική συνέπεια της ΚΜ είναι το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στην ΚΜ στην εργασία αυτή. Το ΑΕΕ είναι αρκετά συχνή πάθηση σε μία παθολογική κλινική που οδηγεί σε σοβαρού βαθμού αναπηρία. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, αυτή η αρρυθμία μπορεί να ευθύνεται για > 70000 ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια κάθε χρόνο (δηλαδή, 10% –12% όλων των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων). (63) Οι ασθενείς με ΚΜ αντιμετωπίζουν έντονα αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου - περίπου 3 έως 5 φορές υψηλότερο μετά την εξάλειψη των παραγόντων κινδύνου. (64) (65) Περίπου το 10% των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό ή παροδικό) εμφανίζουν πρωτοδιαγνωσθείσα ΚΜ. (66) Η κολπική μαρμαρυγή παράγει στάση αίματος, η οποία προκαλεί σχηματισμό θρόμβου και εμβολή στον εγκέφαλο. (67) (68) Πιθανοί μηχανισμοί εγκεφαλικού επεισοδίου στην κολπική μαρμαρυγή. Η επιδημιολογική λογική προτείνει 3 εξηγήσεις:

- (1) Η ΚΜ προκαλεί εγκεφαλικό επεισόδιο,
- (2) Το εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλεί ΚΜ και
- (3) Η ΚΜ σχετίζεται με άλλους παράγοντες που προκαλούν εγκεφαλικό

### *Παθοφυσιολογία*

#### *Το ΑΕΕ ως αιτία ΚΜ*

Οι τραυματισμοί του κεντρικού νευρικού συστήματος επηρεάζουν συχνά το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΚΜ. (69) Η νέκρωση και ο κυτταρικός θάνατος από εγκεφαλικό επεισόδιο ενεργοποιεί επίσης συστηματική φλεγμονώδη απόκριση, η οποία παίζει επίσης ρόλο στην παθογένεια της ΚΜ. (70)

#### *Παράγοντες που σχετίζονται με εμφάνιση ΚΜ και ΑΕΕ*

Κάποιοι παράγοντες έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τόσο της ΚΜ όσο και ΑΕΕ. Αυτοί είναι η ηλικία, το άρρεν φύλο, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, βαλβιδική καρδιακή νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος, φλεγμονώδεις διαταραχές, άπνοια ύπνου και η χρήση καπνού. (71) Είναι ευρέως αποδεκτό ότι το ΑΕΕ προέρχεται συνήθως από τον αριστερό κόλπο, ωστόσο υπάρχουν και άλλοι παράγοντες σχετικοί με τους κόλπους εκτός από ΚΜ που μπορεί να προκαλέσουν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η ΚΜ συνυπάρχει συχνά με κολπικές ανωμαλίες, όπως είναι ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ίνωση, εξασθενημένη λειτουργία μυοκυττάρων, διάταση και μηχανική δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου. (72) (73) (74) (75) (76) (65) Η αύξηση της ηλικίας και οι συστηματικοί αγγειακοί παράγοντες κινδύνου προκαλούν ένα ανώμαλο ιστικό υπόστρωμα στον κόλπο ή κολπική καρδιοπάθεια, που μπορεί να οδηγήσει σε ΚΜ και ως συνέπεια αυτού σε θρομβοεμβολισμό. Μόλις αναπτυχθεί ΚΜ, η δυσρυθμία προκαλεί συσταλτική δυσλειτουργία και στάση, η οποία αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο θρομβοεμβολισμού. Επιπλέον, με την πάροδο του χρόνου, η δυσρυθμία προκαλεί δομική αναδιαμόρφωση του κόλπου, επιδεινώνοντας έτσι την κολπική καρδιοπάθεια και αυξάνοντας ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο θρομβοεμβολισμού.

### Θεραπεία

Όλοι οι ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς τον αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο. Αυτό γίνεται με το CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc και το HAS-BLED score. Το CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc score αποτελεί κλινικό εργαλείο πρόβλεψης εκτίμησης του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα με μη ρευματικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή. Επί score  $\geq 1$  για άνδρα και  $\geq 2$  για γυναίκα η μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ απαιτεί αντιπηκτική αγωγή. (80) Από την άλλη, το HAS-BLED είναι εργαλείο εκτίμησης του κινδύνου για μείζονα αιμορραγία 1 έτους σε άτομα που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή για ΚΜ.

### CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc SCORE

	Κατάσταση	βαθμός
<b>C</b>	Congestive heart failure (or Left ventricular systolic dysfunction)	1
<b>H</b>	Hypertension: blood pressure consistently above 140/90 mmHg (or treated hypertension on medication)	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Age $\geq 75$ years	2
<b>D</b>	Diabetes Mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Prior Stroke or TIA or thromboembolism	2
<b>V</b>	Vascular disease (e.g. peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque)	1
<b>A</b>	Age 65–74 years	1
<b>Sc</b>	Sex category (i.e. female sex)	1

Πίνακας 1 CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc SCORE

## HAS-BLED SCORE

	Κατάσταση	βαθμός
H	Hypertension: (uncontrolled, >160 mmHg systolic)	1
A	Abnormal renal function: Dialysis, transplant, Cr >2.26 mg/dL or >200 μmol/L	1
	Abnormal liver function: Cirrhosis or Bilirubin >2x Normal or AST/ALT/AP >3x Normal	1
S	Stroke: Prior history of stroke	1
B	Bleeding: Prior Major Bleeding or Predisposition to Bleeding	1
L	Labile INR: (Unstable/high INR), Time in Therapeutic Range < 60%	1
E	Elderly: Age > 65 years	1
D	Prior Alcohol or Drug Usage History (≥ 8 drinks/week)	1
	Medication Usage Predisposing to Bleeding: (Antiplatelet agents, NSAIDs)	1

Πίνακας 2 HAS-BLED SCORE

Για περισσότερα από 50 χρόνια, η βαρφαρίνη ήταν το μόνο διαθέσιμο από του στόματος αντιπηκτικό στις ΗΠΑ για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικών εμβολικών συμβάντων σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή. (77) Αν και η θεραπεία με βαρφαρίνη μειώνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 68% (78) έχει πολλούς περιορισμούς στη χρήση της, συμπεριλαμβανομένης τη καθυστέρηση έναρξης δράσης, σημαντική φαρμακοκινητική

μεταβλητότητα, αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και διάφορα άλλα φάρμακα, ένα στενό θεραπευτικό εύρος και απαιτούν τακτική παρακολούθηση. (79) Σε αντίθεση με τη βαρφαρίνη, άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) έχουν προβλέψιμο φαρμακοκινητικό προφίλ και χορηγούνται σε σταθερή δοσολογία χωρίς την απαίτηση παρακολούθησης ρουτίνας. (80) Τα DOAC έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη βαρφαρίνη στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και των συστηματικών εμβολικών επεισοδίων και σχετίζονται με λιγότερη πιθανότητα για σοβαρή αιμορραγία σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή. (81) Ωστόσο, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και με ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, συνταγογραφείται συχνά εσφαλμένα μικρότερη δόση των DOAC. (82) (77)

#### Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία για

- πνευμονική εμβολή
- κολπική μαρμαρυγή
- μηχανική καρδιακή βαλβίδα
- βαλβιδική καρδιακή νόσο (83)

Το Dabigatran ήταν το πρώτο από τα DOAC που έγινε κλινικά διαθέσιμο (εγκρίθηκε το 2010 στις Ηνωμένες Πολιτείες). Οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα έγιναν διαθέσιμοι τα επόμενα χρόνια. Ωστόσο, πολλοί γιατροί δεν είναι ενήμεροι για την κατάλληλη δοσολογία αυτών των φαρμάκων. Η έλλειψη εξοικείωσης του κλινικού ιατρού με τη συνιστώμενη δοσολογία απεικονίστηκε και σε μια έκθεση του 2017 στην οποία συμμετείχαν περισσότεροι από 1500 ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο που έλαβαν θεραπεία με DOAC. (84) Οι αποκλίσεις από τη συνιστώμενη δοσολογία περιλάμβαναν συνήθως μια δόση ή συχνότητα δοσολογίας που ήταν χαμηλότερη από τη συνιστώμενη (π.χ. δόση μία φορά την ημέρα αντί της δοσολογίας δύο φορές την ημέρα) και αυτές οι αποκλίσεις από τη συνιστώμενη δοσολογία συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής VTE. Τα ποσοστά αιμορραγίας και θανάτου όμως δεν ήταν διαφορετικά από τους ασθενείς που έλαβαν τη σωστή δόση. Η φαρμακοκινητική

της βαρφαρίνης επηρεάζεται από την πρόσληψη και παραγωγή της βιταμίνης Κ στο γαστρεντερικό σωλήνα, καθώς και από την επαγωγή ηπατικών κυτοχρωμάτων. Έτσι, η επίδραση της βαρφαρίνης μπορεί να μεταβληθεί με αλλαγές στη διατροφή, τη χορήγηση άλλων φαρμάκων, γαστρεντερικών διαταραχών και τη μειωμένη λήψη από το στόμα. Ασθενείς με δυσκολία στον έλεγχο του χρόνου προθρομβίνης /INR μπορεί να επωφεληθούν από ένα DOAC επειδή αυτά τα φάρμακα έχουν λιγότερη μεταβλητότητα στην επίδραση του φαρμάκου για μια δεδομένη δόση από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

Υπάρχουν πολλές καταστάσεις στις οποίες η βαρφαρίνη προτιμάται σε σχέση με τα DOAC ή στις οποίες ένα DOAC αντενδείκνυται (π.χ. προσθετική καρδιακή βαλβίδα, εγκυμοσύνη). Επιπλέον, οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη με καλή ρύθμιση του INR και ελάχιστες αιμορραγίες δεν θα ωφεληθούν ιδιαίτερα από την μετάβαση σε DOAC.

- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες - Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης και οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα δεν χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, λόγω μεγαλύτερου κινδύνου θρόμβωσης της βαλβίδας, η οποία μπορεί αποβεί μοιραία.
- Κύηση - Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης και οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα δεν χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω έλλειψης κλινικής εμπειρίας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους προτιμάται στις περισσότερες έγκυες γυναίκες που χρειάζονται αντιπηκτικό. Εάν μια ασθενής που παίρνει έναν από αυτούς τους παράγοντες μείνει έγκυος, θα πρέπει να αλλάξει αμέσως σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.
- Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο- Σε ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή, υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των DOAC. Η ηπαρίνη που ακολουθείται από τη βαρφαρίνη είναι γενικά η προτιμώμενη θεραπεία.
- Γαστρεντερική νόσος - Ασθενείς με γαστρεντερικές παθήσεις, ειδικά εκείνοι με ιστορικό αιμορραγίας, θα ήταν προτιμότερο να αποφεύγουν τον άμεσο αναστολέα παράγοντα Χα λόγω της έλλειψης antidotou στην αναστροφή της αποτελεσματικότητας σε περίπτωση αιμορραγίας. Άτομα με σοβαρή δυσπεψία

μπορεί να μην ανέχονται το dabigatran γιατί και αυτό έχει σαν παρενέργεια τη δυσπεψία.

#### Δοσολογία

##### *Dabigatran*

Το μέγιστο αντιπηκτικό αποτελέσματα επιτυγχάνεται εντός δύο έως τριών ωρών από την κατάποση. (85) Το Dabigatran μεταβολίζεται στους νεφρούς και ο χρόνος ημιζωής παρατείνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται μείωση της δόσης για όσους έχουν κάθαρση κρεατινίνης από 15 έως 30 mL / λεπτό, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν αυξημένη εμφάνιση αιμορραγικών συμβάντων όταν έλαβαν πλήρεις δόσεις. (86) Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 15 σε 30 mL / λεπτό μειώνουμε τη σε 75 mg δις ημερησίως.

##### *Άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα*

Οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα μεταβολίζονται στο νεφρό (περίπου 25 έως 35 τοις εκατό) και στο ήπαρ, έτσι η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία θα μπορούσε να οδηγήσει σε παράταση της δράσης αυτών των παραγόντων.

##### Rivaroxaban

Το Rivaroxaban έχει χρόνο ημιζωής 5 έως 9 ώρες αλλά μπορεί να είναι μεγαλύτερος σε ηλικιωμένα άτομα π.χ. 11 έως 13 ώρες. Το Rivaroxaban χρησιμοποιείται στην πρόληψη και τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) και στην πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (KM).

- Θρομβοπροφύλαξη σε χειρουργικούς ασθενείς: 10 mg ημερησίως. Η διάρκεια χορήγησης εξαρτάται από τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης.
- Θεραπεία και δευτερογενής πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου: 15 mg δύο φορές την ημέρα (με τροφή) για 21 ημέρες, ακολουθούμενη από 20 mg μία φορά την ημέρα (με τροφή) Εάν η θεραπεία συνεχίζεται μετά από έξι μήνες, η δόση μπορεί να μειωθεί στα 10 mg μία φορά την ημέρα. (87)
- Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου στην κολπική μαρμαρυγή (AF): 20 mg μία φορά την ημέρα με το βραδινό γεύμα (σε CrCl > 50 mL / λεπτό). ή 15 mg μία φορά την ημέρα με το βραδινό γεύμα (σε CrCl ≤ 50 mL / λεπτό)



## Αrixaban

Το arixaban έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 12 ωρών και χρησιμοποιείται στην πρόληψη και τη θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου και στην πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΚΜ. Η δοσολογία του arixaban διαφέρει ανάλογα με την κλινική ένδειξη, την ηλικία, το βάρος και τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς.

- Θρομβοπροφύλαξη σε χειρουργικούς ασθενείς: 2,5 mg δύο φορές την ημέρα. Η διάρκεια εξαρτάται από το είδος της χειρουργικής επέμβασης.
- Θεραπεία και δευτερογενής πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου: 10 mg δύο φορές την ημέρα για επτά ημέρες, ακολουθούμενη από 5 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν η θεραπεία συνεχίζεται πέραν των έξι μηνών, η δόση μειώνεται στα 2,5 mg δύο φορές ημερησίως. (88)
- Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου στην κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ): 5 mg δις ημερησίως (CrCl > 50 mL / min). ή 2,5 mg δις ημερησίως για άτομα με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:
  - ηλικία  $\geq 80$  ετών
  - σωματικό βάρος  $\leq 60$  kg ή
  - κρεατινίνη ορού  $\geq 1.5$  mg/dL

## Περιφερική αρτηριακή νόσος

### *Επιδημιολογία*

Η περιφερική αρτηριακή νόσος προσβάλλει περίπου το 13% του Δυτικού πληθυσμού άνω των 50 ετών. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 3 έως 12 τοις εκατό. (89) Το 2010, 202 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο παρουσίαζαν ΠΑΝ. Ο αριθμός των ατόμων με ΠΑΝ αυξήθηκε κατά 29% στις περιοχές με χαμηλό / μεσαίο εισόδημα και 13% στις περιοχές με υψηλό εισόδημα από το 2000 έως το 2010 σε σύγκριση με την προηγούμενη δεκαετία. (90)

### Παράγοντες κινδύνου (91) (92)

- Κάπνισμα
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Αυξημένη ηλικία
- Άρρεν φύλο
- Δυσλιπιδαιμία
- Αρτηριακή υπέρταση
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Παχυσαρκία
- Κατάχρηση αλκόολ
- Μαύρη φυλή
- Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης
- Γενετικοί παράγοντες

### *Παθοφυσιολογία*

Οφείλεται πιο συχνά στην αθηροσκλήρωση, όπου προκαλείται αθηροσκληρωτική πλάκα, αρτηριακή στένωση ή απόφραξη. Αυτό οδηγεί σε μείωση της ροής του αίματος στο προσβεβλημένο άκρο. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, αλλά πολλοί βιώνουν διαλείπουσα χωλότητα. Η κρίσιμη ισχαιμία άκρου εμφανίζεται όταν η μείωση της ροής του αίματος είναι τόσο σοβαρή που προκαλεί πόνο κατά την ανάπαυση ή ιστικές αλλοιώσεις (έλκος ή γάγγραινα). (93) Η αθηροσκλήρωση είναι μια συστηματική πάθηση. Περίπου το 60% των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο θα έχει ισχαιμική καρδιοπάθεια, και 30% έχουν αθηροσκλήρωση των εγκεφαλικών αγγείων. (94) (91) Η ΠΑΝ είναι ασυνήθιστη πριν από την ηλικία των 50 ετών. (92)

### *Θεραπεία*

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη θεραπεία με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Στους συμπτωματικούς

ασθενείς, ενδείκνυται η θεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη. Η κλοπιδογρέλη προτιμάται από την ασπιρίνη, καθώς η αποτελεσματικότητα της τελευταίας είναι αμφιλεγόμενη. Η τικαγκλερόλη δεν είναι ανώτερη της κλοπιδογρέλης στη μείωση των σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων και των κύριων ανεπιθύμητων ενεργειών των άκρων, αλλά μειώνει τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Στη συμπτωματική ΠΑΝ, η διπλή αντιαμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη δεν παρέχει όφελος έναντι της μονής αντιαμοπεταλιακής θεραπείας με ασπιρίνη και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Η διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή με τικαγρερόλη 60 mg δις ημερησίως σε συνδυασμό με ασπιρίνη παρέχει σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ και μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς με ΠΑΝ με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. (95)

#### Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

##### *Επιδημιολογία*

Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) είναι η τρίτη αιτία θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα, μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και εγκεφαλικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. (96) Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής εκτιμάται σε 69 περιπτώσεις ανά 100.000. (97) (98) Ο πραγματικός αριθμός είναι πιθανό να είναι μεγαλύτερος, καθώς η πάθηση δεν αναγνωρίζεται σε πολλούς ασθενείς. Η θνησιμότητα λόγω ΠΕ υπερβαίνει το 15% τους πρώτους τρεις μήνες μετά διάγνωση. (99) Η ΠΕ αποτελεί μια δραματική και απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. (96) Το ποσοστό εμφάνισης συμπτωματικής ΠΕ στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση υπολογίστηκε στο 30%. (100) Εάν επεκτείνουμε τα επιδημιολογικά δεδομένα από τις ΗΠΑ στην Ελλάδα, η οποία έχει πληθυσμό περίπου δέκα εκατομμυρίων, 20.000 νέες περιπτώσεις θρομβοεμβολικής νόσου αναμένονται ετησίως. Από αυτούς τους ασθενείς, οι 10.000 θα παρουσιάσουν ΠΕ εκ των οποίων οι 6.000 θα είναι συμπτωματικοί και 900 θα πεθάνουν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. (96)

##### *Παθοφυσιολογία- Παράγοντες κινδύνου*

Η κλασική τριάδα των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου που προτάθηκε από τον Virchow το 1856 - τοπικός τραυματισμός στο αγγειακό

τοίχωμα, αυξημένη πήξη και κυκλοφοριακή στάση - μπορεί να εξηγήσει τις περισσότερες περιπτώσεις ΕΒΦΘ και ΠΕ. Η παρατεταμένη ακινησία, η προχωρημένη ηλικία, η μετεγχειρητική περίοδος, η περίοδος μετά το έμφραγμα, η καρδιακή ανεπάρκεια, η παχυσαρκία, η εγκυμοσύνη και άλλοι παράγοντες, προδιαθέτουν για θρομβοεμβολική νόσο μέσω φλεβικής στάσης. Καταστάσεις όπως τοπικός τραυματισμός, αγγειίτιδα και προηγούμενη θρόμβωση προκαλούν βλάβη στο φλεβικό ενδοθήλιο. Η πολυκυτταραιμία, τα αντισυλληπτικά χάπια, καθώς και οι κακοήθειες, και ειδικά τα αδενοκαρκινώματα, προκαλούν υπερπηκτικότητα και αυξημένο κίνδυνο ΕΒΦΘ και ΠΕ. (101) (96)

### *Θεραπεία*

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας για ΠΕ είναι η πρόληψη νέων εμβολικών επεισοδίων με αντιπηκτική αγωγή. (96)

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία θρομβοεμβολικής νόσου (102)

1. Σε ασθενείς με εγγύς ΕΒΦΘ ή πνευμονική εμβολή (ΠΕ), συνιστάται μακροπρόθεσμη (3 μήνες) αντιπηκτική θεραπεία (Σύσταση 1B)
2. Σε ασθενείς ΕΒΦΘ κάτω άκρου ή ΠΕ απουσία καρκίνου, ως μακροχρόνια (πρώτες 3 μήνες) αντιπηκτική αγωγή, προτείνονται τα DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban ή edoxaban) έναντι ανταγωνιστή της βιταμίνης K (VKA) (2B). Για ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία με DOAC, προτείνεται η θεραπεία με VKA έναντι ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) (Βαθμός 2C).
3. Σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ και καρκίνο («Θρόμβωση που σχετίζεται με καρκίνο»), ως μακροχρόνια (πρώτες 3 μήνες) ως αντιπηκτική θεραπεία, προτείνονται οι LMWH έναντι θεραπείας με VKA (Βαθμός 2B), dabigatran (Βαθμός 2C), rivaroxaban (Βαθμός 2C), apixaban (Βαθμός 2C) ή edoxaban (Βαθμός 2C).
4. Σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία (διάρκεια πέραν των 3 μηνών), δεν υπάρχει ανάγκη αλλαγής του αντιπηκτικού μετά το πρώτο 3μηνο (Βαθμός 2C).

#### Διάρκεια της θεραπείας

5. Σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλούνται ύστερα από χειρουργική επέμβαση, συνιστάται αντιπηκτική αγωγή για 3 μήνες σε σχέση με

- (i) θεραπεία διάρκειας μικρότερης περιόδου (Βαθμός 1B),
- (ii) θεραπεία μεγαλύτερης χρονικής περιόδου (π.χ. 6, 12 ή 24 μήνες) (Βαθμός 1B) ή
- (iii) παρατεταμένης θεραπείας, αυτή δηλαδή στην οποία δεν έχει προγραμματιστεί η ημερομηνία διακοπής) (Βαθμός 1B).

6. Σε ασθενείς ΕΒΦΘ ή ΠΕ που προκαλείται από έναν μη χειρουργικό παροδικό παράγοντα κινδύνου, συστήνεται η θεραπεία με αντιπηκτικό για 3 μήνες έναντι

- (i) θεραπείας μικρότερης διάρκειας (Βαθμός 1B) και
- (ii) θεραπείας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (π.χ. 6, 12 ή 24 μήνες) (Βαθμός 1B).

Σε ασθενείς με χαμηλό ή μέτριο κίνδυνο αιμορραγίας προτείνεται η αντιπηκτική θεραπεία 3 μηνών με σύσταση 2B έναντι παρατεταμένης και σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας με σύσταση 1B.

7. Σε ασθενείς με μη προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ, συνιστάται η θεραπεία με αντιπηκτικό για τουλάχιστον 3 μήνες, σε σχέση με μικρότερης ή μεγαλύτερης (π.χ. 6, 12 ή 24 μήνες) διάρκειας (Βαθμός 1B). Μετά από 3 μήνες θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν ως προς την αναλογία κινδύνου-οφέλους της παρατεταμένης θεραπείας.

8. Σε ασθενείς με πρώτο μη προκλητό επεισόδιο ΕΒΦΘ ή ΠΕ και έχουν

- (i) χαμηλό ή μέτριο κίνδυνο αιμορραγίας, προτείνεται η παρατεταμένη αντιπηκτική θεραπεία (χωρίς προγραμματισμένη διακοπή) σε σχέση με τρίμηνη θεραπεία (Βαθμός 2B) και
- (ii) υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται 3 μήνες αντιπηκτικής θεραπείας έναντι παρατεταμένης (χωρίς προγραμματισμένη ημερομηνία διακοπής) (Βαθμός 1B).

9. Σε ασθενείς με δεύτερο επεισόδιο μη προκλητής ΕΒΦΘ που έχουν

- (i) χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συστήνεται η παρατεταμένη αντιπηκτική θεραπεία (χωρίς προγραμματισμένη ημερομηνία διακοπής) σε σχέση με τρίμηνη αντιπηκτική αγωγή (Βαθμός 1B)
  - (ii) μέτριο κίνδυνο αιμορραγίας, προτείνεται η παρατεταμένη αντιπηκτική θεραπεία έναντι τρίμηνης θεραπείας (Βαθμός 2B)
  - (iii) υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, συνιστάται η 3μηνη θεραπεία συγκριτικά με την εκτεταμένη θεραπεία (χωρίς προγραμματισμένη ημερομηνία διακοπής) (Βαθμός 2B). Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν παρατεταμένη αντιπηκτική θεραπεία, η συνέχιση ή μη της θεραπείας πρέπει να επανεκτιμάται ανά τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. ετησίως).
10. Σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ και ενεργό καρκίνο («θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο»)
- (i) χωρίς υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται χωρίς προγραμματισμένη ημερομηνία διακοπής αντιπηκτική αγωγή (Βαθμός 1B)
  - (ii) με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο εκτεταμένη αντιπηκτική θεραπεία (χωρίς προγραμματισμένη ημερομηνία διακοπής) (Βαθμός 2B).
11. Σε ασθενείς με μη προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ που διακόπτουν την αντιπηκτική αγωγή και δεν έχουν αντενδείξεις για την ασπιρίνη, προτείνεται η χορήγηση ασπιρίνης έναντι μη χορήγησης για την πρόληψη επαναλαμβανόμενων VTE (Βαθμός 2B).

#### Ενδοκράνια αιμορραγία

Η κύρια ανησυχία για την ασφάλεια με τη χρήση όλων των αντιθρομβωτικών παραγόντων είναι ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, ιδιαίτερα της μείζονος αιμορραγίας. Η ενδοκράνια αιμορραγία κυρίως ενδοεγκεφαλική και λιγότερο συχνά υποσκληρίδιος ή υποαραχνοειδής, είναι η πιο σοβαρή και θανατηφόρα επιπλοκή της αντιθρομβωτικής θεραπείας, καθώς η πιθανότητα θνησιμότητας ή επακόλουθης σοβαρής αναπηρίας είναι σημαντικά υψηλότερος από την αιμορραγία σε άλλες περιοχές. (103)

### *Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ*

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία προκαλεί περίπου το 90% των θανάτων και το μεγαλύτερο μέρος της μόνιμης αναπηρίας σε ασθενείς με αιμορραγία που σχετίζεται με λήψη ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ. (104) Σε όλες τις μελέτες στη βιβλιογραφία έχει μελετηθεί η βαρφαρίνη, ενώ στην Ελλάδα χρησιμοποιείται η ασενοκουμαρόλη. Για αυτό το λόγο παρακάτω στο κείμενο γίνεται αναφορά στη βαρφαρίνη αντί της ασενοκουμαρόλης. Η αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη αυξάνει τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας δύο έως πέντε φορές, ανάλογα με την ένταση της αντιπηξίας. (105) (106) (107) Ο συνδυασμός βαρφαρίνης με ασπιρίνη φαίνεται να διπλασιάζει τον κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε σύγκριση με βαρφαρίνη χωρίς την ασπιρίνη. (108) Ο κίνδυνος για ενδοκράνια αιμορραγία είναι χαμηλότερος με τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά (dabigatran, rivaroxaban και apixaban) από ό, τι με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή, ακόμη και σε καλά ελεγχόμενη βαρφαρίνη. Ωστόσο, τα από του στόματος αντιπηκτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε άτομα με μηχανική καρδιακή βαλβίδα, λόγω αυξημένου κινδύνου ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Επιπλέον, ο συνδυασμός ασπιρίνης με τα από του στόματος νεότερα αντιπηκτικά διπλασιάζει τον κίνδυνο για ενδοκράνια αιμορραγία. (109) Ο συνδυασμός των νέων από του στόματος αντιπηκτικών με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη αυξάνει τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας επιπλέον δύο έως τρεις φορές. (110) Όσον αφορά τον απόλυτο κίνδυνο, το ποσοστό ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε άτομα ηλικίας 70 ετών υπολογίζεται κατά μέσο όρο 0,15% ετησίως. Σε αυτούς που είναι υπό αγωγή με βαρφαρίνη σε INR 2,0 έως 3,0, ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται σε 0,3 έως 0,8% ετησίως. Πάνω από τους μισούς ασθενείς με εγκεφαλική αιμορραγία που σχετίζεται με τη λήψη βαρφαρίνης πεθαίνουν εντός των πρώτων 30 έως 90 ημερών - ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από αυτό της αυτόματης αιμορραγίας σε αυτούς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά. Σε γενικές γραμμές, η θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ κάτω υπό καλή ρύθμιση και παρακολούθηση του INR σχετίζεται με 0,3% έως 0,5% αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. (105)

### *Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά*

Στη μελέτη RE-LY, η οποία συνέκρινε δύο δόσεις του dabigatran 2 φορές ημερησίως με τη βαρφαρίνη, η χαμηλότερη δόση dabigatran (110 mg) δεν υστερούσε από τη βαρφαρίνη για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και συσχετίστηκε με

λιγότερες μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές ( 2,71% και 3,36% αντίστοιχα). Η αγωγή με υψηλότερη δόση dabigatran (150 mg) μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη και συσχετίστηκε με παρόμοιο ποσοστό μείζονος αιμορραγίας (3,11%). (111) Στη δοκιμή ROCKET-AF, το rivaroxaban μία φορά την ημέρα συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη στην κολπική μαρμαρυγή υψηλού κινδύνου. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων ή άλλης εμβολής. Το Rivaroxaban δεν ήταν κατώτερο της βαρφαρίνης για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συσχετίστηκε με παρόμοια ποσοστά μείζονος αιμορραγίας (5,6 και 5,4% αντίστοιχα). (112) Στη δοκιμή ARISTOTLE, η οποία συνέκρινε το apixaban δις ημερησίως με τη βαρφαρίνη, η λήψη του apixaban μείωσε σημαντικά το ποσοστό εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (1,27 και 1,60% αντίστοιχα). και συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό μείζονος αιμορραγίας (2,13 και 3,09% αντίστοιχα). (113) Το σημείο που τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά υστερούν είναι η έλλειψη αντίδοτων ή ειδικών παραγόντων αναστροφής για ορισμένα από τα DOAC. Επιπλέον, οι συνήθειες δοκιμές πήξης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό του βαθμού αποτελεσματικότητας και ανταπόκρισης του ασθενούς, καθιστώντας πιο δύσκολο να προσδιοριστεί πότε έχει επιλυθεί το αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Ενώ γενικότερα ο κίνδυνος αιμορραγίας από τα DOAC είναι γενικά χαμηλότερος ή παρόμοιος σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, έχει παρατηρηθεί υψηλότερος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών που λαμβάνουν dabigatran 150 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. (114)



## Ειδικό μέρος

### Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

#### Στόχος μελέτης

Ο σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης, είναι η καταγραφή λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής (αντιαιμοπεταλιακά- αντιπηκτικά) από νοσηλευόμενους ασθενείς στην Παθολογική Κλινική του Γ.Ν.Ξάνθης κατά το πρώτο εξάμηνο του έτους 2020 (από το μήνα Ιανουάριο μέχρι και το μήνα Ιούνιο).

Με την καταγραφή αυτή ως κύριος στόχος της διπλωματικής εργασίας είναι η απάντηση των εξής ερευνητικών ερωτημάτων

- Η συχνότητα λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής
- Η αιτία λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής
- Το είδος αντιθρομβωτικής αγωγής που λαμβάνεται
- Εάν τα δύο παραπάνω είναι σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές των μεγάλων επιστημονικών οδηγιών.
- Σύγκριση λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής ανά φύλο
- Συχνότητα των μείζονων επιπλοκών (αιμορραγία πεπτικού- ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ) σε ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή.

#### Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού

Το δείγμα αποτελείται από όλους τους ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ξάνθης από 1/1/2020 έως και 30/6/2020.

Από την μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν στην Παθολογική κλινική για προγραμματισμένες ολιγόωρες εγχύσεις θεραπείας από άλλες ειδικότητες όπως για παράδειγμα για σκλήρυνση κατά πλάκας από τους Νευρολόγους ή για νόσο Crohn από τους Γαστρεντερολόγους. Στην τελική ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκαν επίσης οι ασθενείς στους οποίους το ιστορικό του φακέλου ήταν ελλειπές ως προς την αγωγή που έλαμβαναν κατ'οίκον.

#### Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων

Το πρώτο σκέλος της εργασίας αποτελούσε η συλλογή των δεδομένων αναδρομικά από το αρχείο της Παθολογικής κλινικής. Διατίθεται η άδεια από τη διοίκηση του νοσοκομείου για πρόσβαση στο αρχείο της Παθολογικής κλινικής και χρήση των δεδομένων του νοσοκομείου.

Τα δεδομένα που προέκυψαν από την καταγραφή των ασθενών από το αρχείο της Παθολογικής κλινικής καταχωρήθηκαν στο πρόγραμμα Microsoft Excel.

Καταγράφηκαν τα εξής στοιχεία

- Ειδικός αριθμός μητρώου ασθενούς (EAMA), αυτό για να εξασφαλιστεί η ανωνυμία των ασθενών, το ιατρικό απόρρητο αλλά για να μπορέσουν να αποφευχθούν και οι διπλοεγγραφές.
- Η ηλικία των ασθενών
- Το φύλο
- Η διάρκεια της νοσηλείας μετρημένη σε ημέρες
- Παρουσία ή όχι ιστορικού Κολπικής Μαρμαρυγής. Η πρωτοεμφανιζόμενη Κολπική Μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια νοσηλείας αναλύθηκε ξεχωριστά
- Παρουσία ή όχι ιστορικού Πνευμονικής Εμβολής
- Παρουσία ή όχι ιστορικού Στεφανιαίας Νόσου και οξύ στεφανιαίο επεισόδιο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας
- Παρουσία ή όχι ιστορικού Περιφερικής Αρτηριακής Νόσου
- Αντιθρομβωτική αγωγή προ της νοσηλείας, η αιτία λήψης αυτής
- Η βασική αιτία νοσηλείας για να μπορούν να απομονωθούν συγκεκριμένες παθήσεις και να εξαχθούν συμπεράσματα ως προς τις μείζονες επιπλοκές όπως είναι η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και την αιμορραγία από το πεπτικό σύστημα.

Από τις διαγνώσεις εξόδου αναλύθηκαν ξεχωριστά οι εξής κωδικοί ICD10, ως πιθανές μείζονες επιπλοκές από τη χρήση αντιπηκτικών

- I61 - Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία
- I61.3 - Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στο εγκεφαλικό στέλεχος
- I61.9 - Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, μη καθορισμένη
- I62.0 - Υποσκληρίδια αιμορραγία (οξεία) (μη τραυματική)
- K62.5 - Αιμορραγία του πρωκτού και του ορθού
- K92.1 – Μέλαινα
- K92.0 Αιματέμεση
- K92.2 - Γαστρεντερική αιμορραγία, μη καθορισμένη

Οι ασθενείς που στο εξιτήριο τους αναφερόταν έστω μία από αυτές τις διαγνώσεις αυτές αναλύθηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο, ως προς το χρόνο νοσηλείας και ως προς τη λήψη ή μη αντιθρομβωτικής αγωγής καθώς και το είδος αυτής.

Το δεύτερο σκέλος της εργασίας ήταν η ανάλυση των δεδομένων που καταγράφηκαν στο Excel. Για αρχή αναλύθηκαν γενικότερα όλοι οι νοσηλευόμενοι ως προς ηλικία, φύλο, ημέρες νοσηλείας και το ιστορικό τους για να έχουμε μια ευρεία εικόνα για το δείγμα μας. Έπειτα, αναλύθηκαν οι νοσηλευόμενοι ξεχωριστά ως προς πρώτα το ιστορικό τους και ύστερα αναλύθηκε η αντιθρομβωτική αγωγή τόσο του συνόλου όσο και για τα επιμέρους νοσήματα. Τέλος, παρατίθεται η ανάλυση ως προς τις διαγνώσεις που προαναφέρθηκαν.

### Ορισμοί

Αντιθρομβωτική αγωγή- τα φάρμακα που παρεμποδίζουν γενικότερα το σχηματισμό θρόμβου. Σε αυτήν την κατηγορία περιλαμβάνονται τόσο τα αντιαιμοπεταλιακά όσο και αντιπηκτικά.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα- αναστέλλουν γενικότερα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Αντιπηκτικά φάρμακα- αντιπηκτικά περιλαμβάνουν μια ποικιλία παραγόντων που αναστέλλουν ένα ή περισσότερα βήματα στον καταρράκτη πήξης

Διάρκεια νοσηλείας- οι μέρες που μεσολάβησαν από την ημέρα της εισαγωγής μέχρι την ημέρα που αναγράφεται στο εξιτήριο

Ιστορικό ΚΜ- ως θετικό ιστορικό ΚΜ θεωρήθηκαν όλοι οι τύποι κοιλιακής μαρμαρυγής (παροξυσμική, εμμένουσα, μόνιμη, μακροχρόνια εμμένουσα)

Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου- ως θετικό ιστορικό ΣΝ θεωρήθηκαν, η σταθερή και η ασταθής στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η ανάδειξη παθολογίας από διαγνωστικές μεθόδους όπως η ύπαρξη τμηματικών υποκινησιών από το υπερηχογράφημα, το παθολογικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου κλπ.

Ιστορικό περιφερικής αρτηριοπάθειας- η αναφορά μέτρησης στο παρελθόν σφυροβραχιόνιου δείκτη < 0,9, η ανάδειξη στενώσεων από triplex αγγείων ή αγγειογραφία. Όσοι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση με θετικό ιστορικό ΠΑΝ είχαν πρώτη διάγνωση της νόσου από αγγειοχειρουργό.

### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω του στατιστικού εργαλείου SPSS.

## Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

Γενικά στοιχεία για τους νοσηλευόμενους

### Φύλο

Κατά το α' εξάμηνο του 2020 (Ιανουάριος έως και Ιούνιος) καταγράφηκαν 1033 νοσηλευόμενοι στην Παθολογική κλινική, εκ των οποίων οι 509 ήταν γυναίκες (49,3%) και οι 524 άρρενες (50,7%).

	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό
Θήλυ	509	49,3
Άρρεν	524	50,7
Σύνολο	1033	100,0

Πίνακας 3 Νοσηλευόμενοι ανά φύλο

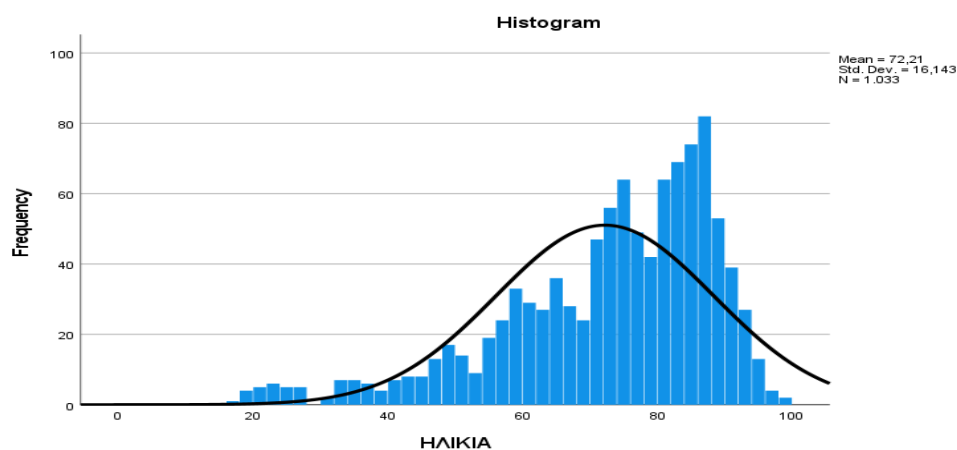
### Ηλικία του συνόλου των νοσηλευομένων

Μέσος όρος	72,21
Διάμεσος	76,00
Ελάχιστο	17
Μέγιστο	98

Ο μέσος όρος της ηλικίας των νοσηλευόμενων ήταν τα 72,21 και η διάμεση ηλικία τα 76 έτη. Ο μικρότερος σε ηλικίας νοσηλευόμενος ήταν 17 και ο μεγαλύτερος 98 χρονών.

Πίνακας 4 Στοιχεία για την ηλικία του συνόλου των νοσηλευόμενων

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται το ιστόγραμμα της κατανομής συχνοτήτων των ηλικιών των νοσηλευόμενων.



Πίνακας 5 Ιστόγραμμα της κατανομής συχνοτήτων ηλικιών των νοσηλευόμενων

### Ημέρες νοσηλείας

#### ΝΟΣΗΛΕΙΑ

Μέσος όρος	5,17
Διάμεσος	4,00
Ελάχιστο	1
Μέγιστο	59

Πίνακας 6 Στοιχεία για τη διάρκεια νοσηλείας του συνόλου των ασθενών

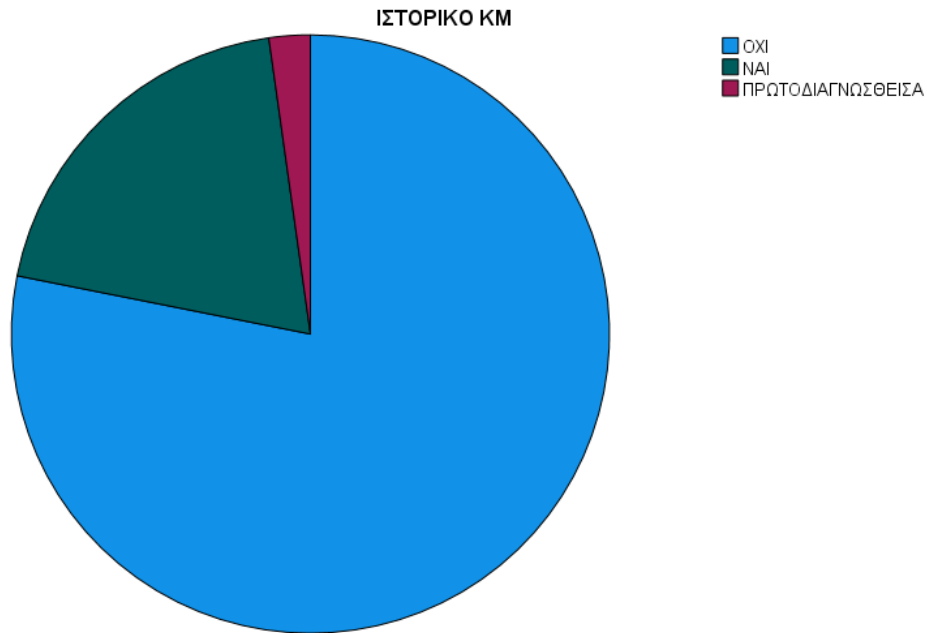
Όσον αφορά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών ο μέσος όρος των ημερών νοσηλείας ήταν οι 5,17 ημέρες και η διάμεσος της διάρκειας νοσηλείας οι 4 ημέρες. Η ελάχιστη διάρκεια της νοσηλείας ήταν η μία ημέρα και η μέγιστη διάρκεια οι 59 ημέρες.

#### Ιστορικό Κολπικής Μαρμαρυγής

Από τους νοσηλευόμενους οι 19,7% ανέφεραν κολπική μαρμαρυγή από το ιστορικό τους, ενώ το 78,1% είχαν αρνητικό ιστορικό. Ως θετικό ιστορικό θεωρήθηκαν όλοι οι τύποι κολπικής μαρμαρυγής (παροξυσμική, εμμένουσα, μόνιμη, μακροχρόνια εμμένουσα). Αυτοί που πρωτοεμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας μελετήθηκαν ξεχωριστά και αποτελούσαν το 2,2 των περιστατικών, ήτοι, 23 περιστατικά.

Ιστορικό ΚΜ	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό
Όχι	807	78,1
Ναι	203	19,7
Πρωτοδιαγνωσθείσα	23	2,2
Σύνολο	1033	100,0

Πίνακας 7 Ιστορικό Κολπικής Μαρμαρυγής



Πίνακας 8 Διάγραμμα του ιστορικού ΚΜ

#### Φύλο

Από τους ασθενείς που είχαν ιστορικό ΚΜ οι 56,2% ήταν γυναίκες και οι 43,8% άνδρες. Από τους 23 ασθενείς που εμφάνισαν για πρώτη φορά ΚΜ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας οι 13 ήταν γυναίκες (56,5%) και οι 10 άνδρες (43,5)

#### ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΜ

	OXI	ΝΑΙ	ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ	ΣΥΝΟΛΟ
Αριθμός καταγεγραμμένων θήλεων	382	114	13	509
Αριθμός καταγεγραμμένων άρρενων	425	89	10	524
Σύνολο	807	203	23	1033

Πίνακας 9 Ιστορικό ΚΜ ως προς φύλο

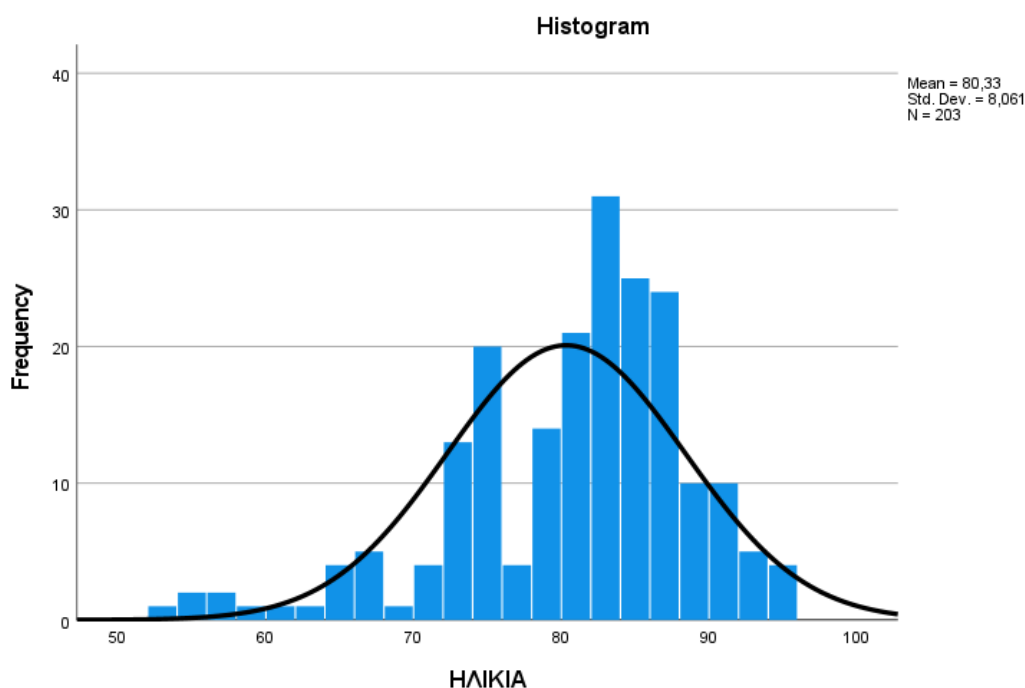
## Ηλικία των ασθενών με ιστορικό ΚΜ

Μέσος όρος	80,33
Διάμεσος	82,00
Ελάχιστο	53
Μέγιστο	94

Πίνακας 10 Ηλικία των ασθενών με ΚΜ

Από τους ασθενείς με ιστορικό ΚΜ ο μικρότερος σε ηλικία ήταν 53 και ο μεγαλύτερος 94 ετών. Ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών ήταν τα 80,33 και η διάμεσος τα 82 έτη.

Αν κατασκευάσουμε το ιστόγραμμα των ηλικιών των ασθενών με θετικό ιστορικό για ΚΜ, προκύπτει το εξής γράφημα:



Πίνακας 11 Ιστόγραμμα της ηλικίας των ασθενών με ΚΜ

Όπως φαίνεται και από το σχήμα, σε μικρές ηλικίες το ποσοστό εμφάνισης της ΚΜ βρισκόταν σε αρκετά χαμηλά επίπεδα. Με την πάροδο όμως της ηλικίας βλέπουμε σχεδόν γραμμική αύξηση στα περιστατικά. Στην ηλικία όμως, περίπου των 85 ετών παρατηρούμε μια σχετική μείωση στο ποσοστό αυτό. Είναι αξιοσημείωτο επίσης ότι η ηλικιακή ομάδα >95 ετών δεν ανέφερε ιστορικό ΚΜ.

### Διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών με ΚΜ

Μέσος όρος	6,11
Διάμεσος	4,00
Ελάχιστο	1
Μέγιστο	31

Πίνακας 12 Στοιχεία της νοσηλείας των ασθενών με ιστορικό ΚΜ

Ο μέσος όρος της νοσηλείας των ασθενών με ιστορικό ΚΜ ήταν οι 6,11 ημέρες και η διάμεσος οι 4 ημέρες. Η ελάχιστη διάρκεια νοσηλείας ήταν η μία ημέρα και η μέγιστη οι 31 ημέρες.

### Ιστορικό Πνευμονικής Εμβολής

Όσον αφορά την πνευμονική εμβολή μόνο 5 περιστατικά είχαν ιστορικό Πνευμονικής Εμβολής.

Ιστορικό ΠΕ	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό
Όχι	1028	99,5
Ναι	5	0,5
Σύνολο	1033	100,0

Πίνακας 13 Ιστορικό Πνευμονικής Εμβολής

### Φύλο

Από τους ασθενείς με αναφερόμενο ιστορικό ΠΕ, οι 3 γυναίκες (60%) και οι 2 άρρενες (40%)

	Αριθμός ασθενών με ιστορικό ΠΕ	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών με ιστορικό ΠΕ
Θήλυ φύλο	3	60,0
Άρρεν φύλο	2	40,0
Σύνολο	5	100,0

Πίνακας 14 Ιστορικό ΠΕ ως προς το φύλο των ασθενών

### Ηλικία των ασθενών με ιστορικό ΠΕ

Μέσος όρος	72,40
Διάμεσος	74,00
Ελάχιστο	63
Μέγιστο	81

Πίνακας 15 Ηλικία των ασθενών με ιστορικό ΠΕ

Ο μικρότερος σε ηλικία ασθενής με ιστορικό ΠΕ καταγράφηκε να είναι 63 ετών και ο μεγαλύτερος 81 ετών. Ο μέσος όρος της ηλικίας ήταν τα 72,40 έτη και η διάμεσος 74.



#### Διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με ιστορικό ΠΕ

Μέσος όρος	3,60
Διάμεσος	4,00
Ελάχιστο	1
Μέγιστο	6

Η ελάχιστη διάρκεια της νοσηλείας σε ασθενείς με θετικό ιστορικό για ΠΕ ήταν η μία μέρα και η μέγιστη οι 6 ημέρες. Ο μέσος όρος υπολογίστηκε στις 3,60 ημέρες και η διάμεσος 4.

Πίνακας 16 Νοσηλεία των ασθενών με ιστορικό ΠΕ

#### Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου

Όπως φαίνεται και τον παρακάτω πίνακα από τους νοσηλευόμενους το 21,3% ( 220 περιστατικά) είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ενώ 3 περιστατικά παρουσίασαν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Από τους ασθενείς με θετικό ιστορικό για ΣΝ το 42,7% αποτελούνταν από γυναίκες και το 57,3% από άνδρες. Επιπλέον, και οι 3 ασθενείς με το πρώτο επεισόδιο ΣΝ κατά τη νοσηλεία όλοι ήταν άνδρες.

Ιστορικό ΣΝ	Αριθμός ασθενών	καταγεγραμμένων	Ποσοστό
Όχι	810		78,4
Ναι	220		21,3
Πρωτοδιαγνωσθέν	3		,3
Σύνολο	1033		100,0

Πίνακας 17 Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου

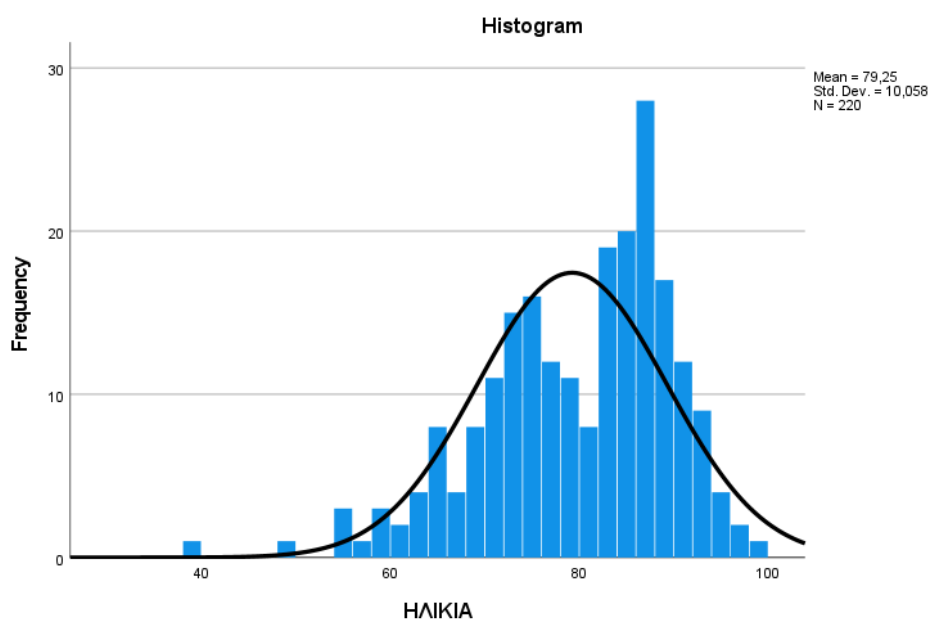
#### Ηλικία των ασθενών με ιστορικό ΣΝ

Μέσος όρος	79,25
Διάμεσος	82,00
Ελάχιστο	39
Μέγιστο	98

Πίνακας 18 Ηλικία των ασθενών με ιστορικό ΣΝ

Όπως προκύπτει και από την ανάλυση των δεδομένων της καταγραφής δεδομένων, υπήρχαν 220 ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιακής νόσου. Ο μέσος όρος της ηλικίας αυτών ήταν 79,25 και η διάμεσος τα 82 έτη. Ο νεαρότερος ασθενής ήταν 39 και ο μεγαλύτερος 98 ετών.

Παρακάτω φαίνεται το ιστόγραμμα ηλικιών των ασθενών με ιστορικό ΣΝ.



Πίνακας 19 Ιστόγραμμα της ηλικίας των ασθενών με ιστορικό ΣΝ

Τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ιστορικού ΣΝ παρατηρούμε στις ηλικίες 82- 89 ετών. Στις ηλικίες κάτω των 58 ετών η ΣΝ καταγράφηκε πολύ σπάνια.

#### Διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με ιστορικό ΣΝ

Μέσος όρος	5,55
Διάμεσος	4,00
Ελάχιστο	1
Μέγιστο	22

Ο μέσος όρος νοσηλείας των ασθενών με αναφερόμενο ατομικό ιστορικό ΣΝ ήταν 5,55 και η διάμεσος της διάρκειας νοσηλείας οι 4 ημέρες. Η ελάχιστη διάρκεια νοσηλείας καταγράφηκε στην μία ημέρα και η μέγιστη διάρκεια στις 22.

Πίνακας 20 Διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με ιστορικό ΣΝ

## Φύλο

	Όχι	Ναι	Πρωτοδιαγνωσθέν	Σύνολο
Αριθμός καταγεγραμμένων θήλεων	415	94	0	509
Αριθμός καταγεγραμμένων άρρενων	395	126	3	524
Σύνολο	810	220	3	1033

Πίνακας 21 Ιστορικό ΣΝ ως προς φύλο

Ιστορικό ΣΝ είχαν 94 από τις 509 γυναίκες που νοσηλεύτηκαν. Καμία από τους ασθενείς δεν παρουσίασε οξύ στεφανιαίο επεισόδιο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Από την καταγραφή των ασθενών, όσον αφορά τη ΣΝ στους νοσηλευόμενους άνδρες, προκύπτει ότι οι 126 είχαν ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιακής νόσου. Υπήρξαν 3 ασθενείς που παρουσίασαν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

## Ιστορικό Κολπικής Μαρμαρυγής σε ασθενείς με συνυπάρχουσα Στεφανιαία Νόσο

Ιστορικό ΚΜ επί εδάφους ΣΝ	Αριθμός ασθενών	καταγεγραμμένων	Ποσοστό
Όχι	142		64,5
Ναι	72		32,7
Πρωτοδιαγνωσθείσα	6		2,7
Σύνολο	220		100,0

Πίνακας 22 Ιστορικό ΚΜ σε ασθενείς με συνυπάρχουσα ΣΝ

Από τους 220 ασθενείς με ΣΝ οι 72 ανέφεραν και ΚΜ από το ιστορικό τους. Υπήρχαν και 6 ασθενείς που πρωτοεμφάνισαν ΚΜ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

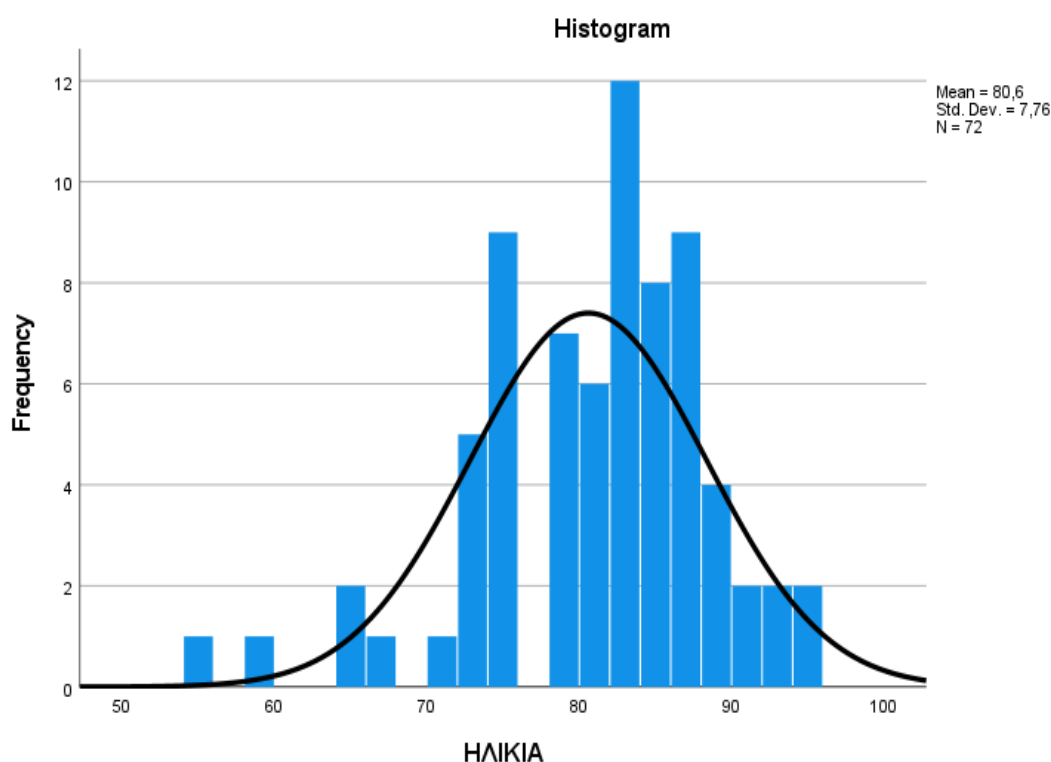
## Ηλικία των ασθενών με ΣΝ και συνυπάρχουσα ΚΜ

Μέσος όρος	80,60
Διάμεσος	82,00
Ελάχιστο	55
Μέγιστο	94

Ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών με συνύπαρξη ΚΜ και ΣΝ ήταν στα 80,60 έτη και η διάμεσος 82. Η ελάχιστη καταγεγραμμένη ηλικία ήταν τα 55 έτη και η μέγιστη τα 94 έτη.

Πίνακας 23 Ηλικία των ασθενών με ΣΝ και συνυπάρχουσα ΚΜ

Αν κάνουμε το ιστόγραμμα της συχνότητας συνύπαρξης ΚΜ και ΣΝ σε διάφορες ηλικίες, στους νοσηλεύμενους της Παθολογικής Κλινικής, προκύπτει το εξής γράφημα:



Πίνακας 24 Ιστόγραμμα της ηλικίας των ασθενών με ΚΜ και συνυπάρχουσα ΣΝ

Η ηλικιακή ομάδα 82-89 ετών παρουσίασε τη μεγαλύτερη συχνότητα.

## Διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών με ΣΝ και ΚΜ

Μέσος όρος	5,88
Διάμεσος	5,00
Ελάχιστο	1
Μέγιστο	19

Πίνακας 25 Διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών με ΣΝ και ΚΜ

Ο μέσος όρος της διάρκειας της νοσηλείας των ασθενών με συνυπάρχουσα ΣΝ και ΚΜ υπολογίστηκε στις 5,88 ημέρες, και η διάμεσος στις 5 ημέρες. Η μέγιστη διάρκεια νοσηλείας ήταν στις 19 ημέρες και η ελάχιστη στη μία ημέρα.

## Φύλο

Παρατηρούμε ίση συχνότητα συνύπαρξης ΚΜ και ΣΝ στους νοσηλευόμενους όσον αφορά το φύλο. Από τα 72 περιστατικά, οι 36 ήταν άνδρες και 36 γυναίκες.

	Αριθμός ασθενών με ιστορικό ΚΜ και ΣΝ	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών με ιστορικό ΚΜ και ΣΝ
Θήλυ φύλο	36	50,0
Άρρεν φύλο	36	50,0
Σύνολο	72	100,0

Πίνακας 26 Ιστορικό ΣΝ και ΚΜ ως προς φύλο

## Ιστορικό Περιφερικής Αρτηριακής Νόσου

Τέλος, μόνο 14 περιστατικά παρουσίασαν από το ιστορικό τους περιφερική αρτηριακή νόσο, και αποτελούν το 1,4% των περιστατικών.

Ιστορικό ΠΑΝ	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών
Όχι	1019	98,6
Ναι	14	1,4
Σύνολο	1033	100,0

Πίνακας 27 Ιστορικό Περιφερικής Αρτηριακής Νόσου

## Φύλο

Από τα περιστατικά αυτά που αναφέρεται από το ιστορικό τους ΠΑΝ οι 6 ήταν γυναίκες (42,9%) και οι 8 άνδρες (57,1%).

		ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΑΝ			
		Όχι	Ναι	Σύνολο	
ΦΥΛΟ	Θήλυ	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	503	6	509
		% Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών	49,4%	42,9%	49,3%
Άρρεν	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	516	8	524	
		% Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών	50,6%	57,1%	50,7%
Σύνολο	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	1019	14	1033	
		% Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών	100,0%	100,0%	100,0%

Πίνακας 28 Ιστορικό ΠΑΝ ως προς φύλο

## Ηλικία ασθενών με ιστορικό ΠΑΝ

Μέσος όρος	73,21
Διάμεσος	71,00
Ελάχιστο	55
Μέγιστο	92

Ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών με ατομικό ιστορικό ΠΑΝ ήταν 73,21 έτη και η διάμεσος τα 71 έτη. Ο νεαρότερος ασθενής με ΠΑΝ ήταν 55 ετών και ο μεγαλύτερος 92.

Πίνακας 29 Ηλικία των ασθενών με ιστορικό ΠΑΝ

## Διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με ιστορικό ΠΑΝ

Μέσος όρος	3,93
Διάμεσος	3,00
Ελάχιστο	1
Μέγιστο	14

Πίνακας 30 Διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με ιστορικό ΠΑΝ

Ο μέσος όρος της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών με ιστορικό ΠΑΝ ήταν οι 3,93 ημέρες και η διάμεσος 3 ημέρες. Η ελάχιστη νοσηλεία ήταν μονοήμερη και η μεγαλύτερης διάρκειας 14 ημερών.

## Ανάλυση αποτελεσμάτων ως προς το φύλο

### Θήλυ φύλο

#### Ηλικία νοσηλευόμενων γυναικών

Μέσος όρος	74,01
Διάμεσος	79,00
Ελάχιστο	17
Μέγιστο	98

Πίνακας 31 Ηλικία του συνόλου των νοσηλευόμενων γυναικών

Όπως προκύπτει από την στατιστική ανάλυση, νοσηλεύτηκαν συνολικά 509 γυναίκες. Ο μέσος όρος της ηλικίας τους ήταν τα 74,01 έτη, η διάμεσος της ηλικίας τους τα 79 έτη. Η νεαρότερη ασθενής ήταν 17 ετών και η μεγαλύτερη σε ηλικία 98 ετών.

## Νοσηλεία

Όσον αφορά τη νοσηλεία αυτών των ασθενών προκύπτουν τα εξής δεδομένα:

Μέσος όρος	5,35
Διάμεσος	4,00
Ελάχιστο	1
Μέγιστο	59

Πίνακας 32 Διάρκεια νοσηλείας των θήλειων ασθενών

Ο μέσος όρος των ημερών για γυναίκες, ήταν οι 5,35 ημέρες και η διάμεσος οι 4 ημέρες. Η ελάχιστη διάρκεια ήταν οι 4 και η μέγιστη διάρκεια οι 59 ημέρες νοσηλείας.

## Άρρεν φύλο

### Ηλικία νοσηλευόμενων ανδρών

Μέσος όρος	70,45
Διάμεσος	73,00
Ελάχιστο	18
Μέγιστο	98

Ο μέσος όρος ηλικίας των ανδρών που νοσηλεύτηκαν ήταν τα 70,45 και η διάμεσος της ηλικίας 73 έτη. Η ελάχιστη ηλικία των νοσηλευόμενων ήταν τα 18 και η μέγιστη τα 98 έτη.

Πίνακας 33 Ηλικία του συνόλου των νοσηλευόμενων ανδρών

### Νοσηλεία

Μέσος όρος	5,00
Διάμεσος	4,00
Ελάχιστο	1
Μέγιστο	43

Ο μέσος όρος της νοσηλείας των αρρένων ασθενών ήταν οι 5 ημέρες και η διάμεσος οι 4 ημέρες. Ελάχιστες καταγεγραμμένες ημέρες νοσηλείας ήταν η μία ημέρα, και οι μέγιστες ημέρες οι 43.

Πίνακας 34 Διάρκεια νοσηλείας των αρρένων ασθενών

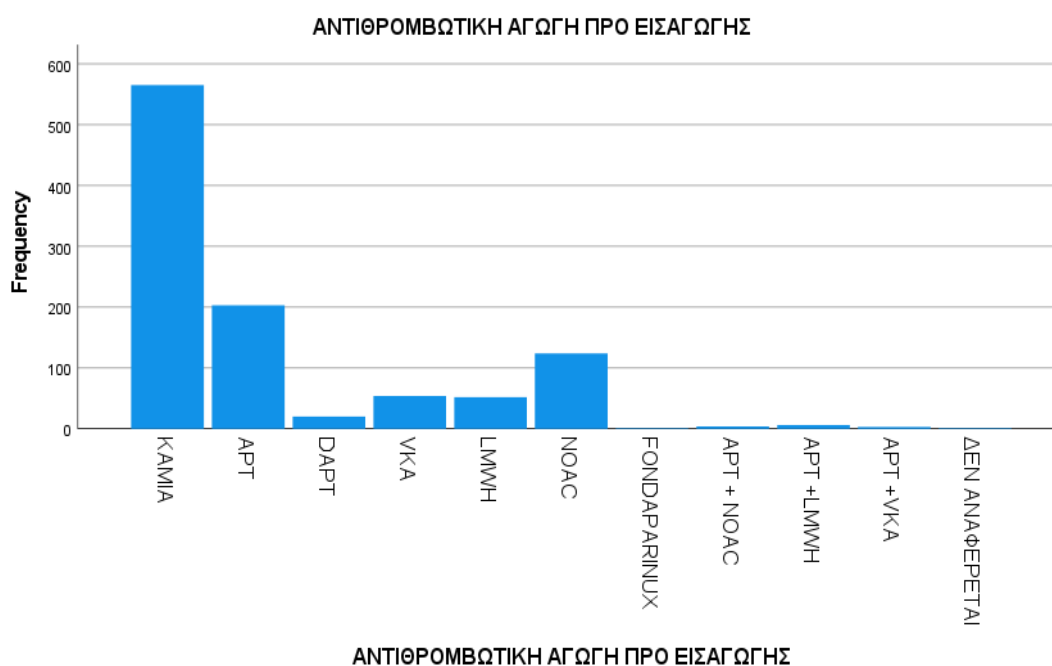
### Ανάλυση της αντιθρομβωτικής αγωγής προ νοσηλείας

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η καταγραφή της συχνότητας και του είδους της λαμβανόμενης αντιθρομβωτικής αγωγής από τους ασθενείς της Παθολογικής κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Ξάνθης κατά το 1<sup>ο</sup> εξάμηνο του 2020. Ο συγκεκριμένος πίνακας αποτυπώνει γενικότερα τις κατηγορίες των αντιπηκτικών. Το 54,7 % των ασθενών δεν ελάμβαναν καμία αγωγή προ νοσηλείας. Στο υπόλοιπο 45,3% των ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή βλέπουμε ότι τα αντιαιμοπεταλιακά ήταν τα πλέον συνήθη φάρμακα αποτελώντας το 19,7%. Από τα αντιπηκτικά φάρμακα τα NOAC ήταν τα συνηθέστερα φάρμακα με ποσοστό 12 %, ποσοστό παραπάνω από το διπλάσιο σε σχέση με VKA (5,2%) και LMWH (5%).



Αντιθρομβωτική αγωγή	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου ασθενών
ΚΑΜΙΑ	565	54,7
ΑΡΤ	203	19,7
ΔΑΡΤ	20	1,9
VKΑ	54	5,2
LMWH	52	5,0
NOAC	124	12,0
FONDAPARINUX	1	,1
ΑΡΤ + NOAC	4	,4
ΑΡΤ +LMWH	6	,6
ΑΡΤ +VKΑ	3	,3
ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ	1	,1
ΣΥΝΟΛΟ	1033	100,0

Πίνακας 35 Αντιθρομβωτική αγωγή του συνόλου των ασθενών



Πίνακας 36 Διαγραμματική απεικόνιση της αντιθρομβωτικής αγωγής του συνόλου των ασθενών

Ας αναλύσουμε λοιπόν και τη συχνότητα λήψης του κάθε αντιθρομβωτικού φαρμάκου ξεχωριστά.

Ουσία αντιθρομβωτικής αγωγής	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών
KAMIA	565	54,7
ASA	121	11,7
ASA + VKA	2	,2
ASA + LMWH	4	,4
ASA + APIXABAN	2	,2
CLOPIDOGREL + LMWH	2	,2
ASA + RIVAROXABAN	1	,1
CLOPIDOGREL + VKA	1	,1
CLOPIDOGREL + RIVAROXABAN	1	,1
CLOPIDOGREL + TRIFLUSAL	1	,1
FONDAPARINUX	1	,1
CLOPIDOGREL	80	7,7
ASA +CLOPIDOGREL	19	1,8
VKA	54	5,2
LMWH	52	5,0
APIXABAN	64	6,2
RIVAROXABAN	46	4,5
DABIGATRAN	14	1,4
TRIFLUSAL	2	,2
ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ	1	,1
ΣΥΝΟΛΟ	1033	100,0

Πίνακας 37 Ανάλυση της αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς ουσία

Όπως προκύπτει από τον παραπάνω πίνακα, η ασπιρίνη (ASA) είναι το συχνότερο φάρμακο, με 11,7% (121 περιστατικά) όλων των νοσηλευόμενων να λαμβάνουν την ασπιρίνη ως μονοθεραπεία. Είναι αρκετά συχνό όμως η ασπιρίνη τα συνδυάζεται με άλλα αντιπηκτικά φάρμακα ή με κλοπιδογρέλη.

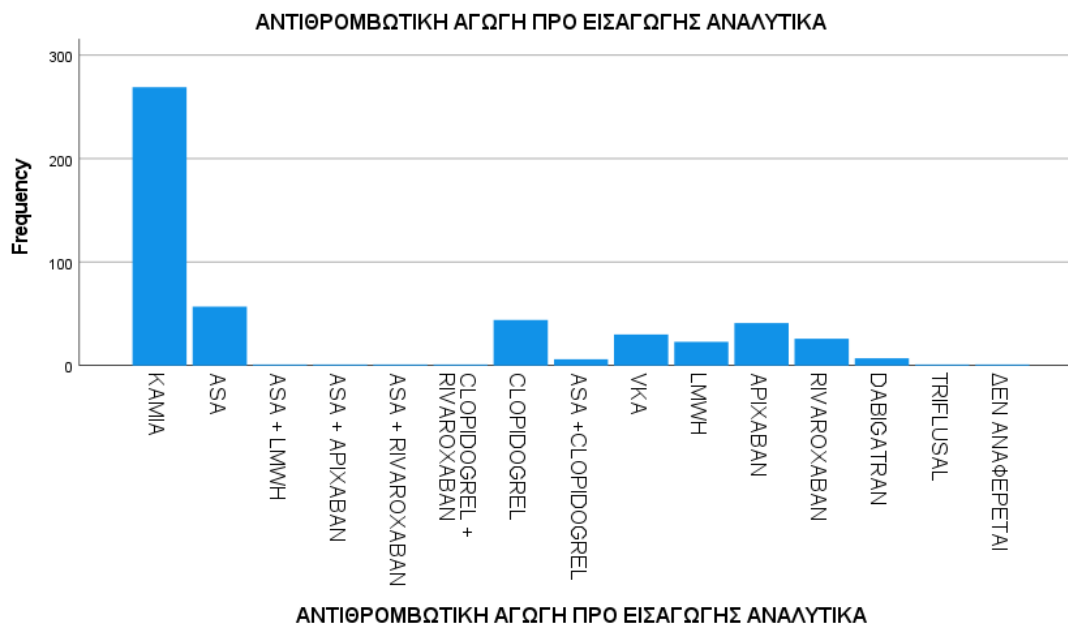
#### *Ανάλυση της αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς το φύλο*

Αν αναλύσουμε την αντιθρομβωτική αγωγή ως προς το φύλο προκύπτουν τα εξής δεδομένα:

#### *Θήλυ φύλο*

Αντιθρομβωτική αγωγή	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των θήλειων ασθενών
ΚΑΜΙΑ	269	52,8
ASA	57	11,2
ASA + LMWH	1	,2
ASA + APIXABAN	1	,2
ASA + RIVAROXABAN	1	,2
CLOPIDOGREL + RIVAROXABAN	1	,2
CLOPIDOGREL	44	8,6
ASA +CLOPIDOGREL	6	1,2
VKA	30	5,9
LMWH	23	4,5
APIXABAN	41	8,1
RIVAROXABAN	26	5,1
DABIGATRAN	7	1,4
TRIFLUSAL	1	,2
ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ	1	,2
ΣΥΝΟΛΟ	509	100,0

*Πίνακας 38 Αντιθρομβωτική αγωγή προ νοσηλείας στις γυναίκες ασθενείς*



Πίνακας 39 Διαγραμματική απεικόνιση της αντιθρομβωτικής αγωγής στις γυναίκες ασθενείς

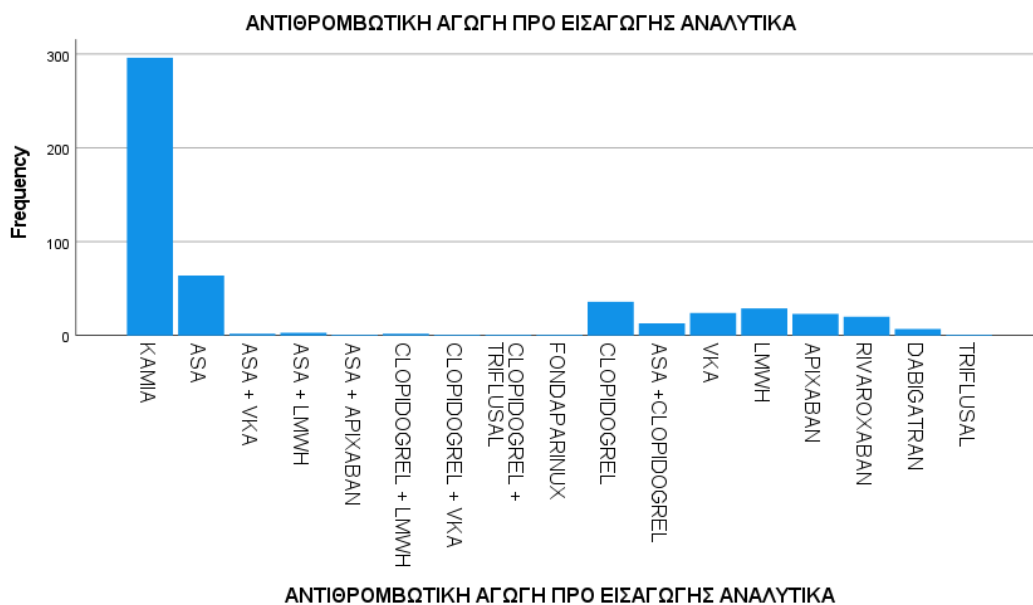
Το 52,8% των θήλεων δεν ελάμβαναν καμία αντιθρομβωτική αγωγή πριν τη νοσηλεία τους στην Παθολογική κλινική. Το πιο συχνά λαμβανόμενο φάρμακο ήταν η ασπιρίνη σε ποσοστό 11,2%, που την ακολουθεί η κλοπιδογρέλη με ποσοστό 8,6%. Από την κατηγορία των αντιπηκτικών, στο γυναικείο φύλο, το πιο συχνό ήταν η απιξαμπάνη (8,1%).

#### Άρρεν φύλο

Αντιθρομβωτική αγωγή	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των άρρενων ασθενών
ΚΑΜΙΑ	296	56,5
ASA	64	12,2
ASA + VKA	2	,4
ASA + LMWH	3	,6
ASA + APIXABAN	1	,2
CLOPIDOGREL + LMWH	2	,4

CLOPIDOGREL + VKA	1	,2
CLOPIDOGREL + TRIFLUSAL	1	,2
FONDAPARINUX	1	,2
CLOPIDOGREL	36	6,9
ASA +CLOPIDOGREL	13	2,5
VKA	24	4,6
LMWH	29	5,5
APIXABAN	23	4,4
RIVAROXABAN	20	3,8
DABIGATRAN	7	1,3
TRIFLUSAL	1	,2
ΣΥΝΟΛΟ	524	100,0

Πίνακας 40 Ανάλυση της αντιθρομβωτικής αγωγής στους άρρενες ασθενείς



Πίνακας 41 Διαγραμματική απεικόνιση της αντιθρομβωτικής αγωγής στους άρρενες ασθενείς

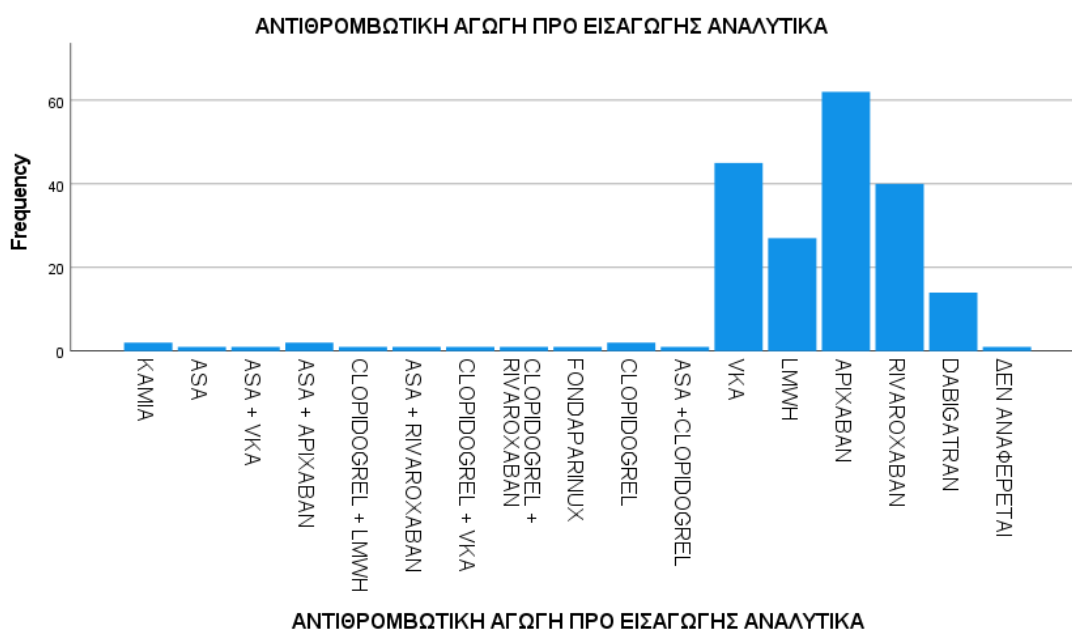
Το 56,5% των νοσηλευόμενων ανδρών δεν ελάμβαναν καμία αντιθρομβωτική αγωγή πριν από τη νοσηλεία τους. Η ασπιρίνη και στους άρρενες ήταν το πιο συχνά λαμβανόμενο αντιθρομβωτικό φάρμακο με ποσοστό 12,2%. Το 2<sup>ο</sup> σε συχνότητα λήψης φάρμακο ήταν η κλοπιδογρέλη με ποσοστό 6,9%. Από την κατηγορία των αντιπηκτικών η πιο σύνηθες κατηγορία ήταν οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (5,5%).

## Ανάλυση της αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς τα επιμέρους νοσήματα

### Αντιθρομβωτική αγωγή προ νοσηλείας σε ασθενείς με ιστορικό Κολπικής Μαρμαρυγής

	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών
ΚΑΜΙΑ	2	1,0
ASA	1	,5
ASA + VKA	1	,5
ASA + ΑΡΙΧΑΒΑΝ	2	1,0
CLOPIDOGREL LMWH	+ 1	,5
ASA RIVAROΧΑΒΑΝ	+ 1	,5
CLOPIDOGREL VKA	+ 1	,5
CLOPIDOGREL RIVAROΧΑΒΑΝ	+ 1	,5
FONDAPARINUX	1	,5
CLOPIDOGREL	2	1,0
ASA +CLOPIDOGREL	1	,5
VKA	45	22,2
LMWH	27	13,3
ΑΡΙΧΑΒΑΝ	62	30,5
RIVAROΧΑΒΑΝ	40	19,7
DABIGATRAN	14	6,9
ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ	1	,5
ΣΥΝΟΛΟ	203	100,0

Πίνακας 42 Αντιθρομβωτική αγωγή προ νοσηλείας σε ασθενείς με ιστορικό ΚΜ



Πίνακας 43 Διαγραμματική απεικόνιση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με ιστορικό ΚΜ

Οι περισσότεροι ασθενείς με ιστορικό ΚΜ, ελάμβαναν αντιπηκτικά. Το πιο συχνά λαμβανόμενο από τα αντιπηκτικά ήταν η απιζαμπάνη (30,5%). Ακολουθούσαν σε συχνότητα η ριβαροξαμπάνη (19,7%) και η ασενοκουμαρόλη (22,2). Αξίζει να σημειωθεί ότι υπήρχαν 3 ασθενείς οι οποίοι δεν ελάμβαναν αντιπηκτικό αλλά αντιαιμοπεταλιακό. Η μία περίπτωση αφορά γυναίκα ασθενή 84 ετών που ελάμβανε κλοπιδογρέλη, η 2<sup>η</sup> περίπτωση ασθενή θήλυ 86 ετών που ελάμβανε κλοπιδογρέλη και η 3<sup>η</sup> περίπτωση πάλι γυναίκα 90 ετών που ελάμβανε ασπιρίνη. Ο συνδυασμός αντιπηκτικού με αντιαιμοπεταλιακό καταγράφηκε σε λίγες περιπτώσεις.

#### Αντιθρομβωτική αγωγή προ νοσηλείας σε ασθενείς με ιστορικό Πνευμονικής Εμβολής

Παρακάτω παρατίθεται ο πίνακας με τη λαμβανόμενη αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με αναφερόμενο ιστορικό ΠΕ. Βλέπουμε ότι υπάρχει μια ετερογένεια ως προς την αγωγή. Και οι 5 ασθενείς ελάμβαναν αντιθρομβωτικά της κατηγορίας των αντιπηκτικών.

	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών
VKA	1	20,0
LMWH	1	20,0
APIXABAN	2	40,0
RIVAROXABAN	1	20,0
ΣΥΝΟΛΟ	5	100,0

Πίνακας 44 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ιστορικό ΠΕ

Αντιθρομβωτική αγωγή προ νοσηλείας σε ασθενείς με ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου

Παρακάτω φαίνεται ο πίνακας με το είδος λαμβανόμενης αντιθρομβωτικής αγωγής με τη συχνότητα λήψης αυτής.

	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών
ΚΑΜΙΑ	13	5,9
ASA	58	26,4
ASA + VKA	2	,9
ASA + LMWH	2	,9
ASA + APIXABAN	1	,5
CLOPIDOGREL + LMWH	2	,9
CLOPIDOGREL + VKA	1	,5
CLOPIDOGREL + RIVAROXABAN	1	,5
FONDAPARINUX	1	,5
CLOPIDOGREL	51	23,2
ASA +CLOPIDOGREL	17	7,7



VKA	23	10,5
LMWH	11	5,0
APIXABAN	18	8,2
RIVAROXABAN	11	5,0
DABIGATRAN	8	3,6
ΣΥΝΟΛΟ	220	100,0

Πίνακας 45 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ιστορικό ΣΝ

Καμία αντιθρομβωτική αγωγή

Είναι αξιοσημείωτο ότι υπήρχαν 13 ασθενείς με ιστορικό ΣΝ που δεν ανέφεραν λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής. Αν αναλύσουμε αυτούς τους ασθενείς περαιτέρω προκύπτουν τα εξής δεδομένα:

Μέσος όρος	79,00
Διάμεσος	82,00
Ελάχιστο	62
Μέγιστο	91

Ο μέσος όρος της ηλικίας τους ήταν τα 79 έτη. Ο νεαρότερος από αυτούς τους ασθενείς ήταν 62 ετών και ο μεγαλύτερος 91 ετών.

Πίνακας 46 Ηλικία των ασθενών με ιστορικό ΣΝ που δεν ανέφεραν λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής

Αν αναλύσουμε τώρα αυτούς τους ασθενείς ανά φύλο, έχουμε τα εξής δεδομένα:

	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό
Θήλυ φύλο	5	38,5
Άρρεν φύλο	8	61,5
Σύνολο	13	100,0

Πίνακας 47 Διαχωρισμός ανά φύλο των ασθενών με ιστορικό ΣΝ που δεν ανέφεραν λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής

Οι 8 από τους ασθενείς που παρά το ιστορικό ΣΝ δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή ήταν άρρενες και οι 5 γυναίκες. Στον παρακάτω φαίνονται αναλυτικά οι ηλικίες και το φύλο αυτών των ασθενών.

		ΦΥΛΟ		
		Θήλυ	Άρρεν	Σύνολο
ΗΛΙΚΙΑ	62	0	1	1
	66	0	1	1
	71	0	2	2
	73	0	1	1
	77	0	1	1
	82	0	1	1
	85	0	1	1
	86	3	0	3
	91	2	0	2
Σύνολο		5	8	13

Στις γυναίκες οι 3 από αυτές ήταν 86 ετών και οι δύο 91 ετών. Στους άνδρες παρατηρούμε μεγαλύτερη διακύμανση στις ηλικίες.

Πίνακας 48 Ηλικίες των ασθενών με ιστορικό ΣΝ που δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή ανά φύλο

Αυτά όσον αφορά τους ασθενείς με ατομικό ιστορικό για ΣΝ που δεν ελάμβαναν καμία αντιθρομβωτική αγωγή. Ας αναλύσουμε τώρα την αντιθρομβωτική αγωγή ως προς την ύπαρξη ή όχι συνυπάρχουσας ΚΜ.

Κολπική μαρμαρυγή επί εδάφους ΣΝ

Σε ασθενείς με ΣΝ και συνυπάρχουσα ΚΜ, η αντιθρομβωτική αγωγή που καταγράφηκε ήταν η εξής:

Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ΣΝ και συνυπάρχουσα ΚΜ	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%)
ASA + VKA	1	1,4
ASA + ARIXABAN	1	1,4
CLOPIDOGREL + LMWH	1	1,4
CLOPIDOGREL + VKA	1	1,4
CLOPIDOGREL + RIVAROXABAN	1	1,4
FONDAPARINUX	1	1,4
CLOPIDOGREL	2	2,8
VKA	20	27,8

LMWH	7	9,7
APIXABAN	18	25,0
RIVAROXABAN	11	15,3
DABIGATRAN	8	11,1
ΣΥΝΟΛΟ	72	100,0

Πίνακας 49 Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ΣΝ και συνυπάρχουσα ΚΜ

Η πιο διαδεδομένη αγωγή σε αυτή την κατηγορία ασθενών ήταν η ασενοκουμαρόλη με ποσοστό 27,8% και η απιξαμπάνη με ποσοστό 25%. Αξίζει να σημειωθεί υπήρχαν 2 ασθενείς που ελάμβαναν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη. Καταγράφηκαν 5 ασθενείς η οποίοι ελάμβαναν συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με αντιπηκτική.

Αν αναλύσουμε τους ασθενείς με ιστορικό ΣΝ χωρίς να συνυπάρχει με ΚΜ έχουμε τα εξής δεδομένα:

Αντιθρομβωτική αγωγή προ νοσηλείας σε ασθενείς με ιστορικό ΣΝ	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%)
ΚΑΜΙΑ	13	9,2
ASA	55	38,7
ASA + VKA	1	,7
ASA + LMWH	2	1,4
CLOPIDOGREL + LMWH	1	,7
CLOPIDOGREL	46	32,4
ASA +CLOPIDOGREL	17	12,0
VKA	3	2,1
LMWH	4	2,8
ΣΥΝΟΛΟ	142	100,0

Πίνακας 50 Αντιθρομβωτική αγωγή προ νοσηλείας σε ασθενείς με ιστορικό ΣΝ

Από τον παραπάνω πίνακα παρατηρούμε ότι το 38,7 % των ασθενών ανέφεραν λήψη μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη, και το 32,7% με κλοπιδογρέλη. Οι 3 από αυτούς ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή με ασενοκουμαρόλη και οι 4 με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Υπήρχαν 17 ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

## Αντιθρομβωτική αγωγή προ νοσηλείας σε ασθενείς με ιστορικό Περιφερικής Αρτηριακής Νόσου

	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%)
ASA	7	50,0
CLOPIDOGREL	5	35,7
VKA	1	7,1
LMWH	1	7,1
ΣΥΝΟΛΟ	14	100,0

Πίνακας 51 Αντιθρομβωτική αγωγή προ νοσηλείας σε ασθενείς με ιστορικό Περιφερικής Αρτηριακής Νόσου

Από τους ασθενείς με ΠΑΝ οι 7 ήταν σε μακροχρόνια αγωγή με ασπιρίνη και οι 5 με κλοπιδογρέλη. Ο ένας ασθενής ελάμβανε ασενοκουμαρόλη καθώς είχε και ιστορικό ΚΜ, και η μία ασθενής με ιστορικό και ΣΝ ελάμβανε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

### Ανάλυση της αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς τα φάρμακα

#### Ασπιρίνη

#### ΗΛΙΚΙΑ

Μέσος όρος	77,51
Διάμεσος	78,00
Ελάχιστο	52
Μέγιστο	98

Συνολικά καταγράφηκαν 121 ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη ως μονοθεραπεία. Ο μέσος όρος της ηλικίας τους ήταν τα 77,51 έτη και η διάμεσος 78. Ο μικρότερος σε ηλικία ασθενής ήταν 52 ετών και ο μεγαλύτερος 98.

Πίνακας 52 Ηλικία των ασθενών υπό αγωγή με ασπιρίνη

	Αριθμός ασθενών που ελάμβαναν ασπιρίνη	Ποσοστό (%) του συνόλου των ασθενών υπό αγωγή με ασπιρίνη
Θήλυ φύλο	57	47,1
Άρρεν φύλο	64	52,9
Σύνολο	121	100,0

Πίνακας 53 Ανάλυση των ασθενών υπό αγωγή με ασπιρίνη ανά φύλο

Το 52,9% των ασθενών ήταν άνδρες και το 47,1% γυναίκες. Παρακάτω φαίνεται ο πίνακας με την αιτία και τη συχνότητα λήψης της ασπιρίνης.

Η αιτία λήψης ασπιρίνης	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών
Στεφανιαία νόσος	50
Ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	16
ΣΝ+ ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	13
Περιφερική αρτηριακή νόσος	6
Σακχαρώδης διαβήτης	5
Υπερλιπιδαιμία	3
Άννοια	3
Πρωτοπαθής θρομβοκυττάρωση	1
Ρευματική πολυμυαλγία	1
Κολπική Μαρμαρυγή	1
Πολλαπλούν Μυέλωμα	1
Καρδιακή ανεπάρκεια	1
Υπερτασική καρδιοπάθεια	1

Πίνακας 54 Συχνότητα λήψης ασπιρίνης ως προς την αιτιολογία

Όπως φαίνεται και από τον παραπάνω πίνακα, η συχνότερη αιτία λήψης της ασπιρίνης ήταν ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου (41,3%). Η 2<sup>η</sup> συχνότερη αιτία ήταν ιστορικό παλαιότερου ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου (16/ 121 περιστατικά). Αξίζει να σημειωθεί ότι 8 από τους 121 ασθενείς ελάμβαναν ασπιρίνη χωρίς να αναγράφεται στη συνταγογράφηση κάποια διάγνωση. Ο μέσος όρος νοσηλείας των ασθενών ήταν 6,10 ημέρες νοσηλείας. Ο μέσος όρος ηλικίας 77,5 και η διάμεσος ηλικία τα 78 έτη.

#### Κλοπιδογρέλη

##### ΗΛΙΚΙΑ

Μέσος όρος	81,58
Διάμεσος	83,50
Ελάχιστο	56
Μέγιστο	96

Πίνακας 55 Ηλικία ασθενών υπό αγωγή με κλοπιδογρέλη

Καταγράφηκαν συνολικά 80 ασθενείς που ελάμβαναν κλοπιδογρέλη. Ο μέσος όρος της ηλικίας τους ήταν 81,58 και η διάμεσος τα 83,50 έτη. Ο νεαρότερος ασθενής που καταγράφηκε ήταν 56 και ο μεγαλύτερος 96.

	Αριθμός ασθενών υπό κλοπιδογρέλη	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών υπό κλοπιδογρέλη
Θήλυ φύλο	44	55,0
Άρρεν φύλο	36	45,0
Σύνολο	80	100,0

Πίνακας 56 Ανάλυση ανά φύλο των ασθενών υπό κλοπιδογρέλη

Παρατηρείται μια μικρή υπεροχή των γυναικών στη λήψη κλοπιδογρέλης με το 55% των ασθενών που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη να είναι γυναίκες.

Παρακάτω φαίνεται ο πίνακας με την αιτία και τη συχνότητα λήψης της κλοπιδογρέλης

Η αιτία λήψης κλοπιδογρέλης	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών
Στεφανιαία νόσος	44 (55%)
Ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	21 (26,25%)
Περιφερική αρτηριακή νόσος	4 (5%)
ΣΝ + ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	3 (3,75%)
Εγκεφαλική αθηροσκλήρωση	2 (2,5%)
ΣΝ+ Κοιλιακή Μαρμαρυγή	1 (1,25%)
ΣΝ + ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου +ΚΜ	1 (1,25%)
Άνοια αγγειακή	1 (1,25%)
Αθηροσκλήρωση των αρτηριών των άκρων	1 (1,25%)
Άνοια αγγειακή + ΣΝ	1 (1,25%)
Καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή + ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	1 (1,25%)

Πίνακας 57 Συχνότητα λήψης κλοπιδογρέλης ως προς την αιτιολογία

Το 55% των ασθενών που ανέφεραν λήψη κλοπιδογρέλης είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου, το 26,25% ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και το 5% ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου.

### *Apixaban*

Συνολικά καταγράφηκαν 64 περιστατικά που ελάμβαναν απιξαμπάνη. Τα 32 από αυτά (50% ) ελάμβαναν τη δόση των 5 mg x2 και τα 32 τη δόση των 2,5 mg x2. Από αυτούς που τους είχε χορηγηθεί μειωμένη δόση οι 30 ήταν ηλικίας άνω των 80. Μόνο ένας ασθενής καταγράφηκε κάτω από 80 ετών αλλά ανέφερε ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου. Μόνο ένας ασθενής καταγράφηκε κάτω από την ηλικία των 80 ετών με σωματικό βάρος >60kg και κρεατινίνη ορού <1.5mg/dl. Στους ασθενείς με τη μέγιστη δόση της απιξαμπάνης όλοι ήταν ηλικίας κάτω των 80, με κρεατινίνη ορού κάτω από 1,5 mg/dl και σωματικό βάρος πάνω από 60 κιλά. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών αυτών ήταν 81,5 και η διάμεσος ηλικία τα 82. Ο μέσος όρος των ημερών νοσηλείας ήταν οι 5,4 ημέρες.

### *Rivaroxaban*

Από τους 46 ασθενείς που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη οι 15 ανέφεραν λήψη 20 mg 1x1. Ο μέσος όρος του χρόνου νοσηλείας τους ήταν οι 4,6 ημέρες, ο μέσος όρος της ηλικίας τους 76,3 και η διάμεσος της ηλικίας τα 79 έτη.

Οι 30 από τους 46 ασθενείς ήταν σε δόση 15 mg 1x1, όμως μόνο οι 3 από αυτούς είχαν ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 77,2 έτη και η διάμεσος ηλικία τα 80 έτη. Ο μέσος όρος νοσηλείας τους οι 4,6 ημέρες. Να σημειωθεί ότι σε κανέναν ασθενή δεν υπήρχε καταγεγραμμένο το eGFR.

Τέλος, υπήρχε και μία ασθενής 87 ετών, η οποία νοσηλεύτηκε για 8 ημέρες, που ελάμβανε τη δόση των 10 mg 1x1.

### *Dabigatran*

Καταγράφηκαν συνολικά 14 ασθενείς υπό νταμπιγκαντράνη. Υπήρχε μία ασθενής 85 ετών σε αγωγή με τη δόση των 150 mg x1 και όλοι οι υπόλοιποι ελάμβαναν τη δόση των 110 mg 1x2. Ο μέσος όρος ηλικίας αυτών ήταν 80,6 έτη και η διάμεσος ηλικία τα 83 έτη.

## Ασенокουμαρόλη

### ΗΛΙΚΙΑ

Μέσος όρος	78,78
Διάμεσος	80,00
Ελάχιστο	50
Μέγιστο	93

Καταγράφηκαν συνολικά 54 ασθενείς υπό αγωγή με ασенокουμαρόλη. Ο μέσος όρος της ηλικίας τους ήταν τα 78,78 και η διάμεσος τα 80 έτη. Ο μεγαλύτερος ασθενής καταγράφηκε 93 ετών.

Πίνακας 58 Ηλικία ασθενών υπό αγωγή με ασенокουμαρόλη

Από τους ασθενείς υπό ασенокουμαρόλη μία ασθενής 84 ετών προσήλθε με απροσδιόριστο INR και γαστρεντερική αιμορραγία. Μία ασθενής 66 ετών που ελάμβανε ασенокουμαρόλη λόγω μεταλλικής βαλβίδας και ΚΜ προσεκομίσθη με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Ένας ασθενής επίσης 75 ετών κατέληξε λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Δύο επιπλέον ασθενείς προσήλθαν λόγω γαστρεντερικής αιμορραγίας. Μία επιπλέον ασθενής προσήλθε με αναιμία και απροσδιόριστο INR χωρίς κάποια μείζονα αιμορραγία.

Η αιτία λήψης ασенокουμαρόλης	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών
Κολπική Μαρμαρυγή	38
Προσθετική καρδιακή βαλβίδα (μεταλλική)	6
Παρουσία μεταλλικής βαλβίδας +ΚΜ	5
Πολυβαλβιδοπάθεια +ΚΜ	2
Στεφανιαία νόσος	1
Υπερτασική καρδιοπάθεια	1
Ιστορικό Πνευμονικής Εμβολής	1

Πίνακας 59 Συχνότητα λήψης ασенокουμαρόλης ως προς την αιτιολογία

Οι 38 από τους 54 ασθενείς ελάμβαναν ασенокουμαρόλη λόγω μόνο ΚΜ, οι 6 λόγω μεταλλικής καρδιακής βαλβίδας, οι 5 λόγω και ΚΜ και μεταλλικής βαλβίδας. Αξίζει να σημειωθεί ότι ένας ασθενής ελάμβανε ασенокουμαρόλη λόγω μόνο ΣΝ και ένας λόγω υπερτασικής καρδιοπάθειας.



	Αριθμός ασθενών υπό ασενοκουμαρόλη	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών υπό ασενοκουμαρόλη
Θήλυ φύλο	30	55,6
Άρρεν φύλο	24	44,4
Σύνολο	54	100,0

Πίνακας 60 Λήψη ασενοκουμαρόλης ανά φύλο

Στον πίνακα παραπάνω φαίνεται η συχνότητα λήψης ασενοκουμαρόλης ανά φύλο. Καταγράφηκαν 30 γυναίκες που αποτελούν το 55,6% και 24 άνδρες (44,4%).

#### *Fondaparinux*

Καταγράφηκε ένας ασθενής 82 ετών υπό αγωγή με fondaparinux με ιστορικό ΚΜ, ΣΝ και ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου.

#### *Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)*

Μέσος όρος	76,98
Διάμεσος	81,00
Ελάχιστο	33
Μέγιστο	94

Πίνακας 61 Ηλικία ασθενών υπό αγωγή με LMWH

Καταγράφηκαν συνολικά 52 ασθενείς υπό αγωγή με LMWH. Ο μέσος όρος της ηλικίας τους ήταν 76,98 και η διάμεσος τα 81 έτη. Σε αυτή την κατηγορία ο νεαρότερος ασθενής που καταγράφηκε ήταν 33 ετών και ο μεγαλύτερος σε ηλικία 94.

	Αριθμός ασθενών υπό LMWH	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών υπό LMWH
Θήλυ φύλο	23	44,2
Άρρεν φύλο	29	55,8
Σύνολο	52	100,0

Πίνακας 62 Αγωγή με LMWH ανά φύλο

Από τους ασθενείς υπό αγωγή με LMWH το 44,2 %, ήτοι 23 ασθενείς ήταν γυναίκες και το 55,8% άνδρες.

Στην ευρεία κατηγορία των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους ανήκουν παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα, με διαφορετικές δραστικές ουσίες. Παρακάτω παρατίθεται η συχνότητα ανάλογα με την δραστική ουσία

Δραστική ουσία	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών
Tinzaparin	30
Bemiparin	20
Enoxaparin	1

Πίνακας 63 Συχνότητα LMWH ανά δραστική ουσία

Να σημειωθεί ότι επειδή στους φακέλους δεν αναγράφεται το σωματικό βάρος των ασθενών ήταν αδύνατη η αξιολόγηση της ορθότητας της δοσολογίας των εν λόγω σκευασμάτων.

Οι 27 από τους ασθενείς είχαν ιστορικό ΚΜ, ένας ασθενής ιστορικό ΠΕ.

Η αιτία λήψης LMWH	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών
Κολπική Μαρμαρυγή	27
Νεοπλασματική νόσος	14
Ασθενής κατακεκλιμένος	2
Εμβολή μεσεντερίου	2
Πρόσφατο κάταγμα μηριαίου	2
Πρόσφατο χειρουργείο	1
Στεφανιαία Νόσος	1
ΣΝ+ ΠΑΝ	1
Θρόμβωση πυλαίας φλέβας	1
Ιστορικό Πνευμονικής Εμβολής	1

Πίνακας 64 Συχνότητα LMWH ως προς την αιτιολογία

Η συχνότερη αιτία χρήσης LMWH ήταν η κολπική μαρμαρυγή, και η δεύτερη συχνότερη αιτία η θρομβοπροφύλαξη λόγω υποκείμενης νεοπλασματικής νόσου. Καταγράφηκε όμως και 1 ασθενής με ιστορικό στεφανιαίας νόσου και 1 με ιστορικό ΣΝ και ΠΑΝ.

#### Τριφλουζάλη

Καταγράφηκαν συνολικά 2 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν τριφλουζάλη ως μονοθεραπεία. Η μία ήταν ασθενής 89 ετών και βρισκόταν υπό αγωγή με τριφλουζάλη λόγω αγγειακής άνοιας και ο άλλος ασθενής ήταν 87 ετών με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου.

#### *Ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη*

Καταγράφηκαν συνολικά 19 ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Ο μέσος όρος της ηλικίας τους ήταν τα 71,68 έτη. Ο μικρότερος ασθενής ήταν 39 ετών και ο μεγαλύτερος 97 ετών. Από αυτούς οι 2 νοσηλεύτηκαν λόγω γαστρεντερικής αιμορραγίας και ένας με τραυματική υποσκληρίδια αιμορραγία. Η μία ασθενής 97 ετών κατέληξε λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Οι 13 από τους 19 ασθενείς ήταν άνδρες και οι 8 γυναίκες. Οι 7 ασθενείς βρίσκονταν υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για διάστημα μικρότερο του ενός έτους και οι υπόλοιποι για παραπάνω από έναν χρόνο. Όλοι οι ασθενείς, πλην μίας γυναίκας 61 ετών, ελάμβαναν την αγωγή αυτή λόγω ιστορικού εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η ασθενής που προαναφέρθηκε είχε από το ιστορικό της μόνο ΚΜ, χωρίς άλλη καρδιαγγειακή νόσο.

#### *Ασπιρίνη και apixaban*

Υπήρχαν 2 ασθενείς, ο ένας 79 ετών ο οποίος ελάμβανε ασπιρίνη σε συνδυασμό με apixaban λόγω ΚΜ και ιστορικό αγγειοπλαστικής προ 5 μήνου και η άλλη 86 ετών η οποία είχε ιστορικό ΚΜ και υπερτασικής καρδιοπάθειας όχι όμως ΣΝ. Αξίζει να σημειωθεί ότι και οι 2 ασθενείς νοσηλεύτηκαν λόγω αιμορραγίας πεπτικού.

#### *Ασπιρίνη και LMWH*

Καταγράφηκαν 4 ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη σε συνδυασμό με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Ο ένας ήταν ασθενής 69 ετών με γενικευμένη καρκινωμάτωση και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ο άλλος ασθενής 60 ετών με ιστορικό πρόσφατης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και stent στην κοιλιακή αορτή, ο 3<sup>ος</sup> ήταν ασθενής 63 ετών με ιστορικό γενικευμένης καρκινωμάτωσης και ΣΝ. Η τελευταία ήταν ασθενής 20 ετών με ιστορικό πρόσφατης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και εκλαμψία προ 3 μήνου με νοσηλεία και σε μονάδα εντατικής θεραπείας η οποία προσήλθε με γαστρεντερική αιμορραγία.

#### *Ασπιρίνη και Rivaroxaban*

Καταγράφηκε μία ασθενής 64 ετών με ιστορικό ΚΜ υπό Rivaroxaban 15 mg x1 και ασπιρίνη.

#### *Ασπιρίνη και Ασενοκουμαρόλη*

Υπήρχαν 2 νοσηλεύόμενοι υπό αγωγή με συνδυασμό ασπιρίνης και ασενοκουμαρόλης. Ο ένας ήταν 87 ετών με ιστορικό ΣΝ που προσήλθε λόγω μέλαινων κενώσεων και ο άλλος 91 ετών με ιστορικό ΚΜ και ΣΝ.

#### *Κλοπιδογρέλη και LMWH*

Καταγράφηκαν 2 ασθενείς υπό αγωγή με κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με LMWH. Ο ένας ασθενής ήταν 86 ετών με ιστορικό ΚΜ και ΣΝ. Ο άλλος ασθενής ήταν 74 ετών με ιστορικό ΣΝ που ελάμβανε την LMWH λόγω περιακρορριζικού αποστήματος χωρίς συρίγγιο. Κανένας από τους 2 ασθενείς δεν παρουσίασε επιπλοκή από την συνδυασμένη αντιθρομβωτική αγωγή.

#### *Κλοπιδογρέλη και Rivaroxaban*

Μία ασθενής 55 ετών με ιστορικό ΚΜ και ΣΝ βρισκόταν υπό αγωγή με ασπιρίνη και Rivaroxaban 15 mg 1x1. Δεν παρουσίασε καμία μείζονα αιμορραγία.

#### *Κλοπιδογρέλη και Τριφλουζάλη*

Καταγράφηκε ένας ασθενής 67 ετών με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, χωρίς κάποια αιμορραγική εκδήλωση.

#### *Κλοπιδογρέλη και ασενοκουμαρόλη*

Τέλος, υπήρχε ένας ασθενής 58 ετών υπό αγωγή με ασενοκουμαρόλη σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη. Από το ιστορικό του ανέφερε ΚΜ και ΣΝ, και δεν παρουσίασε μείζονα αιμορραγία.

#### *Ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω μείζονων αιμορραγιών*

Οι ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες είναι συνήθως απειλητικές για τη ζωή και με πολύ κακή πρόγνωση και οι αιμορραγίες πεπτικού συχνά παραλείπονται να αναφερθούν κατά τη λήψη ιστορικού λόγω του ότι θεωρούνται ως μία παροδική κατάσταση που ιάται με την αποκατάσταση του αιματοκρίτη. Λόγω αυτών των δυσκολιών ήταν αδύνατη η αξιόπιστη καταγραφή από το ιστορικό των νοσημάτων αυτών από όλους τους νοσηλεύόμενους κατά το α εξάμηνο για αυτό και καταγράφηκαν ξεχωριστά οι νοσηλείες για μείζονες αιμορραγίες.

### Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Κατά το 1<sup>ο</sup> εξάμηνο του 2020 νοσηλεύτηκαν 31 ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Μέσος όρος	73,72
Διάμεσος	75,00
Ελάχιστο	43
Μέγιστο	92

Ο μέσος όρος της ηλικίας τους ήταν τα 73,72 έτη και η διάμεσος τα 75 έτη. Ο μεγαλύτερος σε ηλικία ήταν 92 ετών και ο μικρότερος 43.

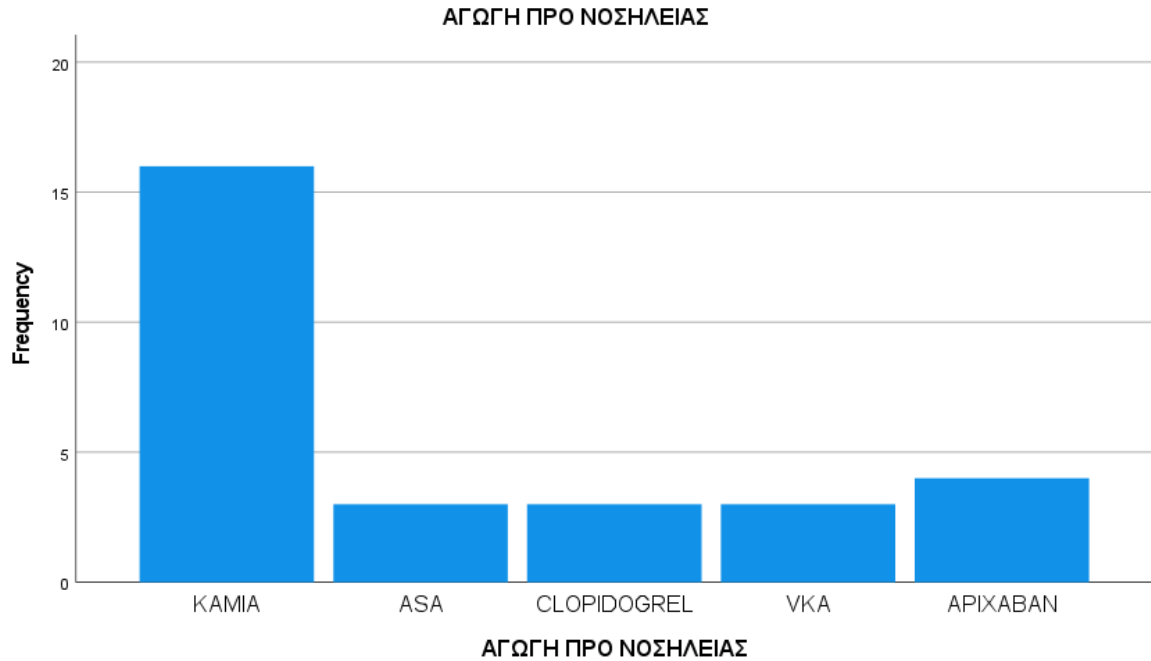
Πίνακας 65 Ηλικία των ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας

	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία
ΚΑΜΙΑ	16	51,7
ASA	3	9,8
CLOPIDOGREL	3	9,8
VKA	3	9,8
APIXABAN	4	6,6
ASA + 2 CLOPIDOGREL		3,3
ΣΥΝΟΛΟ	31	100,0

Πίνακας 66 Αγωγή προ εισαγωγής σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας

Αν αναλύσουμε την αντιθρομβωτική αγωγή αυτών των ασθενών προκύπτουν τα εξής δεδομένα:

Το 51,7 % των ασθενών δεν ελάμβαναν καμία αντιθρομβωτική αγωγή προ της νοσηλείας τους. 4 ασθενείς ανέφεραν λήψη apixaban, 3 ασθενείς κλοπιδογρέλη, 3 ασθενείς ασενοκουμαρόλη και 3 ασπιρίνη.



Πίνακας 67 Διαγραμματική απεικόνιση της αγωγής προ εισαγωγής σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας

	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία
Άρρεν φύλο	17	54,8
Θήλυ φύλο	14	45,2
Σύνολο	31	100,0

Πίνακας 68 Ανάλυση ανά φύλο των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Από τους 31 ασθενείς οι 14 ήταν γυναίκες και οι 17 άνδρες.

Από τους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία κατέληξαν οι 3, μία γυναίκα 86 ετών με ιστορικό ΚΜ υπό arixaban 5mg, ένας άνδρας 75 ετών με ιστορικό ΚΜ και ΣΝ υπό ασενοκουμαρόλη και μία ασθενής υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν εξιτήριο.

Ο μέσος όρος του χρόνου νοσηλείας των ασθενών αυτών ήταν 9,31 ημέρες και η διάμεσος οι 9 ημέρες.

### Αιμορραγία πεπτικού

Μέσος όρος	74,80
Διάμεσος	79,00
Ελάχιστο	20
Μέγιστο	92

Νοσηλεύτηκαν συνολικά 54 ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού. Ο μέσος όρος της ηλικίας τους ήταν τα 74,80 έτη και η διάμεσος 79. Ο μικρότερος σε ηλικία ασθενής ήταν 20 ετών και ο μεγαλύτερος 92.

Πίνακας 69 Ηλικία των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με αιμορραγία πεπτικού

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	%
KAMIA	23	48,7
ASA	10	16
RIVAROXABAN	7	12,9
APIXABAN	3	4,8
VKA	2	3,2
CLOPIDOGREL	1	1,6
DABIGATRAN	1	1,6
ASA + CLOPIDOGREL	2	3,2
ASA + APIXABAN	2	3,2
ASA +VKA	1	1,6
ASA + LMWH	1	1,6
TINZAPARIN	1	1,6
ΣΥΝΟΛΟ	54	100

Πίνακας 70 Αντιθρομβωτική αγωγή προ εισαγωγής σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με αιμορραγία πεπτικού

Από αυτούς οι 23 (48,7%) δεν ελάμβαναν καμία φαρμακευτική αγωγή πριν από τη νοσηλεία. Το 16% (10 περιστατικά) των ασθενών ανέφεραν λήψη ασπιρίνης, το 12,9% (7 περιστατικά) λήψη ριβαροξαμπάνης, 3 περιστατικά λήψη απιξαμπάνης. Ο μέσος όρος της νοσηλείας τους ήταν 4,93 ημέρες και η διάμεσος οι 4 ημέρες νοσηλείας. Όλοι οι ασθενείς πήραν εξιτήριο.

	Αριθμός καταγεγραμμένων ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών με γαστρεντερική αιμορραγία
Άρρεν φύλο	30	55,5
Θήλυ φύλο	24	44,5
Σύνολο	54	100,0

*Πίνακας 71 Διαχωρισμός ανά φύλο των ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω γαστρεντερικής αιμορραγίας*

Το 55,5 % των ασθενών ήταν άνδρες και το 44,5% γυναίκες.



## Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Από την καταγραφή των δεδομένων παρατηρήθηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική αγωγή. Από τα αντιθρομβωτικά φάρμακα, τα αντιαιμοπεταλιακά ήταν τα πιο συνήθη σκευάσματα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι ασθενείς ελάμβαναν την κατάλληλη αγωγή, με αρκετά λάθη όμως ως προς τη δοσολογία. Οι θεράποντες ιατροί φάνηκαν φειδωλοί ως προς τη μέγιστη δόση φαρμάκου, με τους ασθενείς συνήθως να λαμβάνουν τις μικρότερες δυνατές δοσολογίες από αυτές που απαιτούνται. Η μη καταγραφή όμως του σωματικού βάρους των ασθενών στον ιατρικό τους φάκελο δυσχεραίνει τον περαιτέρω σχολιασμό. Για αυτό σε ασθενείς θα πρέπει πάντα να μετράται και να καταγράφεται το σωματικό βάρος στον ιατρικό τους φάκελο, διότι τα περισσότερα αντιπηκτικά απαιτούν τροποποίηση της δοσολογίας ανάλογα με αυτό ή την κάθαρση της κρεατινίνης που στον υπολογισμό της απαιτείται και πάλι το σωματικό βάρος. Ο συνδυασμός ενός αντιαιμοπεταλιακού με αντιπηκτικό παρατηρήθηκε σε λίγες περιπτώσεις ασθενών ενώ δεν παρατηρήθηκε ο συνδυασμός αντιπηκτικού με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Αν τώρα αναλύσουμε το κάθε νόσημα ξεχωριστά

### Κολπική μαρμαρυγή

Σε μικρές ηλικίες το ποσοστό εμφάνισης της ΚΜ βρισκόταν σε αρκετά χαμηλά επίπεδα, με την πάροδο όμως της ηλικίας βλέπουμε σχεδόν γραμμική αύξηση στα περιστατικά, γεγονός που περιγράφεται και στη βιβλιογραφία. Το 56,2% των ασθενών με ιστορικό ΚΜ ήταν γυναίκες, πράγμα το οποίο δεν ταιριάζει με τα όσα αναφέρονται στις μελέτες. Σύμφωνα με τα διεθνή δεδομένα οι άνδρες είναι 1,5 φορές πιο πιθανό να αναπτύξουν κολπική μαρμαρυγή σε σύγκριση με τις γυναίκες. Οι περισσότεροι ασθενείς με ιστορικό ΚΜ, ελάμβαναν αντιπηκτικά, με την απιξαμπάνη να είναι το πιο διαδεδομένο φάρμακο. Υπήρχαν 3 ασθενείς οι οποίοι δεν ελάμβαναν αντιπηκτικό αλλά αντιαιμοπεταλιακό, κάτι το οποίο δεν συμφωνεί με τις οδηγίες.

### Πνευμονική εμβολή

Όσον αφορά την πνευμονική εμβολή μόνο 5 περιστατικά καταγράφηκαν με ιστορικό Πνευμονικής Εμβολής. Αυτός ο μικρός αριθμός ασθενών πιθανώς να μην αντικατοπτρίζει τον πραγματικό αριθμό, διότι όταν αποφασιστεί ο τερματισμός της αντιπηκτικής αγωγής οι ασθενείς και οι συνοδοί τους θεωρούν ότι ιάθηκαν πλήρως και

συχνά δεν θα αναφέρουν ΠΕ από το ιστορικό τους. Αυτό δυσχεραίνει και την εκτίμηση της σωστής ή μη διάρκειας αγωγής. Παρατηρήθηκε μια ετερογένεια ως προς την λαμβανόμενη αντιπηκτική αγωγή.

#### Στεφανιαία νόσος

Από τους νοσηλευόμενους με θετικό ιστορικό για ΣΝ οι 57,3% ήταν άνδρες. Η υπεροχή του ανδρικού φύλου στη ΣΝ ταιριάζει με τα όσα αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ιστορικού ΣΝ παρατηρούμε στις ηλικίες 82- 89 ετών. Στις ηλικίες κάτω των 58 ετών η ΣΝ καταγράφηκε πολύ σπάνια. Η ασπιρίνη ήταν το πιο συχνά λαμβανόμενο φάρμακο και την κλοπιδογρέλη να την ακολουθεί με ελάχιστη διαφορά. Υπήρχαν 17 ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, οι 7 εκ των οποίων για διάστημα μικρότερο του ενός έτους και οι υπόλοιποι για παραπάνω από έναν χρόνο. Ήταν αρκετά σύνηθες οι ασθενείς να αναφέρουν ελλιπή παρακολούθηση από τον θεράποντα καρδιολόγο με συνέπεια να παραμένουν σε αυτή την αγωγή χωρίς να υπολογίζεται ο αιμορραγικός κίνδυνος. Από αυτούς οι 2 νοσηλεύτηκαν λόγω γαστρεντερικής αιμορραγίας και ένας με τραυματική υποσκληρίδια αιμορραγία. Η μία ασθενής 97 ετών κατέληξε λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Άρα, οι ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να εκτιμώνται από τον καρδιολόγο ανά τακτά χρονικά διαστήματα διότι η αγωγή αυτή προδιαθέτει από μόνη της κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες και πόσο μάλλον η ανώφελη παράταση της. Υπήρχαν 13 ασθενείς με ιστορικό ΣΝ που δεν ανέφεραν λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής. Οι 8 από αυτούς ήταν γυναίκες άνω των 86 ετών και οι υπόλοιποι ήταν άνδρες χωρίς κάποια συγκεκριμένη ηλικιακή κατανομή.

#### Ιστορικό Κολπικής Μαρμαρυγής σε ασθενείς με συνυπάρχουσα Στεφανιαία Νόσο

Η ηλικιακή ομάδα 82-89 ετών παρουσίασε όπως και στην περίπτωση της ΣΝ τη μεγαλύτερη συχνότητα. Είδαμε ήδη από το εισαγωγικό μέρος ότι τα δύο αυτά νοσήματα μοιράζονται τους ίδιους παράγοντες κινδύνου και είναι αρκετά συχνό η συνύπαρξή τους. Το μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής, αύξηση του επιπολασμού των παραγόντων κινδύνου για ΚΜ και βελτίωση της επιβίωσης μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου οδηγούν στη συνύπαρξή τους.

### Περιφερική αρτηριοπάθεια

Το 1,4 % του συνόλου των περιστατικών ανέφερε ιστορικό ΠΑΝ, ποσοστό μικρότερο από αυτό που περιγράφεται στη βιβλιογραφία όπου αναφέρεται ότι παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 3 έως 12 τοις εκατό. Από τους ασθενείς με ΠΑΝ οι 13 ήταν σε μακροχρόνια αγωγή με αντιαιμοπεταλιακά. Ο ένας ασθενής ελάμβανε ασενοκουμαρόλη καθώς είχε και ιστορικό ΚΜ, και η μία ασθενής με ιστορικό και ΣΝ ελάμβανε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

Η ασπιρίνη ήταν το πιο συχνά αναφερόμενο φάρμακο. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ελάμβαναν ασπιρίνη λόγω ιστορικού ΣΝ, ΑΕΕ ή συνδυασμού τους. Άλλες περιπτώσεις ασθενών που καταγράφηκαν να λαμβάνουν ασπιρίνη λόγω πχ καρδιακής ανεπάρκειας, υπερτασικής καρδιοπάθειας παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Καθώς δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες που να συστήνουν υπέρ ή κατά της συνταγογράφησης ασπιρίνης, καθώς η πιθανότητα μικρότερου οφέλους από αυτό που παρατηρείται στη δευτερογενή πρόληψη μπορεί να μην αντισταθμίσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Υπήρχε όμως μία περίπτωση ασθενούς με ιστορικό και ΚΜ υπό αγωγή με ασπιρίνη που θα έπρεπε να λαμβάνει αντιπηκτικό αντί αντιαιμοπεταλιακού.

Από την άλλη πλευρά, οι αιτιολογίες λήψης κλοπιδογρέλης ήταν πιο σαφείς και σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες και πάντα για δευτερογενή πρόληψη γνωστών νοσημάτων.

Όσον αφορά το arixaban δεν παρατηρήθηκε καμία λανθασμένη δοσολογία. Όλοι οι ασθενείς που ελάμβαναν τη μειωμένη δόση πληρούσαν τα κριτήρια και όλοι οι υπόλοιποι ελάμβαναν την κανονική δόση. Όπως προαναφέρθηκε λόγω μη καταγραφής του σωματικού βάρους των ασθενών ή την κάθαρση κρεατινίνης δεν είναι δυνατή η αξιολόγηση της ορθότητας της δοσολογίας του dabigatran, rivaroxaban ή των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους. Να σημειωθεί ότι για το dabigatran καταγράφηκε μία ασθενής 85 ετών σε αγωγή με τη δόση των 150 mg x1 τη στιγμή που το φάρμακο θα πρέπει να λαμβάνεται δις ημερησίως. Η αιτιολογία χορήγησης όμως των εν λόγω σκευασμάτων ήταν σύμφωνη με τις διεθνείς οδηγίες.

Η ασενοκουμαρόλη από την άλλη σε περιπτώσεις δυο ασθενών είχε συνταγογραφηθεί παρά την αντίθετη σύσταση των κατευθυντήριων οδηγιών. Στη μία περίπτωση ασθενής ελάμβανε ασενοκουμαρόλη λόγω μόνο ΣΝ και στην άλλη λόγω υπερτασικής καρδιοπάθειας.

Όσον αφορά τις μείζονες επιπλοκές, στο δικό μας δείγμα βλέπουμε ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή αιμορραγία πεπτικού δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική αγωγή (σε ποσοστό 55,2% για ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και 46,9% για αιμορραγίες πεπτικού). Στη διεθνή βιβλιογραφία όμως περιγράφεται αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου με τη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής. Επίσης, στις μείζονες αιμορραγίες δεν παρατηρήθηκε υπεροχή κάποιου συγκεκριμένου φαρμάκου αλλά και το δείγμα δεν ήταν αρκετό για να εξαχθούν ασφαλή δεδομένα. Από την ανάλυση είναι αξιοσημείωτο ότι, το ιστορικό λήψης Rivaroxaban δεν αναφέρθηκε σε κανέναν νοσηλευόμενο ασθενή για ενδοεγκεφαλική αιμορραγία εν αντιθέσει με το 14,3% των νοσηλευόμενων για αιμορραγία πεπτικού. Το δείγμα όμως είναι περιορισμένο, αλλά παραμένει ένα ερώτημα αν και πως το Rivaroxaban σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για γαστρεντερική αιμορραγία.

Θα πρέπει να αναφερθεί όμως, ότι το δείγμα μας δεν ήταν αρκετό για να εξαχθούν ασφαλή και επαρκή δεδομένα. Είναι μια πρώτη προσπάθεια καταγραφής της λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ένα μικρό μέρος του πληθυσμού και για περιορισμένο χρονικό διάστημα. Επίσης, το ελλιπές ιστορικό λόγω συννοσηροτήτων πχ άνοια ή συμβάματα σε νεαρή ηλικία των ηλικιωμένων πλέον ασθενών, όπως για παράδειγμα η πνευμονική εμβολή σε νεαρή ηλικία που δεν αναφέρεται δυσχεραίνουν τη σωστή καταγραφή. Επιπλέον, λόγω του αυξημένου φόρτου εργασίας σε κανέναν ασθενή δεν έχει καταγραφεί το ακριβές σωματικό βάρος παρά μόνο οι ακραίες αποκλίσεις από το φυσιολογικό και αυτά ως διαγνώσεις εξόδου όπως για παράδειγμα νοσογόνος παχυσαρκία.

Τέλος, ήταν αδύνατη η σύγκριση αν η λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής που ελάμβαναν οι ασθενείς στην Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Ξάνθης είναι παρόμοια με τις διεθνείς προτιμήσεις καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα σε τόσο ευρύ φάσμα ασθενών και νοσημάτων. Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας βρέθηκε μόνο μια Κορεάτικη μελέτη που κατέγραψε την αντιθρομβωτική αγωγή μόνο σε ασθενείς όμως με μη-βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ. (119)

## Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Ασθενείς με ενδείξεις για μακροχρόνια αντιθρομβωτική αγωγή αποτελούν κλινική πρόκληση για τον θεράποντα ιατρό όσον αφορά την ανάγκη εξισορρόπησης του οφέλους και του κινδύνου από την αντιθρομβωτική θεραπεία. Η σύγχρονη άσκηση της ιατρικής πρέπει να είναι εξατομικευμένη λαμβάνοντας υπόψιν τις συννοσηρότητες τον αιμορραγικό ή ισχαιμικό κίνδυνο. Ο κάθε ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει τις κατευθυντήριες οδηγίες για αντιθρομβωτική αγωγή αλλά και τη σωστή δοσολογία, καθώς βλέπουμε πολλά λάθη που διακινδυνεύουν μέχρι τη ζωή του ασθενούς όπως για παράδειγμα η ασπιρίνη δεν είναι πανάκεια και θα πρέπει να χορηγείται με μέτρο και όταν υπάρχουν ενδείξεις. Από την άλλη, παρατηρήθηκε ένας φόβος ως προς τη χορήγηση της κανονικής δοσολογίας, με τους θεράποντες να ξεφεύγουν σε μειωμένες δόσεις χωρίς όμως ο ασθενής να πληροί τα κριτήρια.

Επιπλέον, ενώ στη βιβλιογραφία περιγράφεται αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου με τη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής αυτό δεν επιβεβαιώθηκε στο δικό μας δείγμα.

Συμπερασματικά, σε γενικές γραμμές από την καταγραφή αυτή δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αποκλίσεις από τις κατευθυντήριες οδηγίες ούτε από τα επιδημιολογικά δεδομένα. Όμως, το δείγμα ήταν περιορισμένο για η συλλογή δεδομένων αφορούσε ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα. Για να έχουμε πιο αξιόπιστα δεδομένα για την Ελλάδα πρέπει να συλλεχθούν στοιχεία ασθενών από διάφορα μέρη της χώρας και από διάφορες δομές υγείας.

### Σύνοψη διατριβής

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που καταγράφει την αντιθρομβωτική αγωγή των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική κλινική του Γ.Ν.Ξάνθης κατά το πρώτο εξάμηνο του 2020. Οι 1033 ασθενείς που καταγράφηκαν αναλύθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS ως προς την αντιθρομβωτική τους αγωγή, το φύλο, την ηλικία, διάρκεια νοσηλείας και τέλος ως προς τις μείζονες επιπλοκές. Συμπερασματικά προέκυψε ότι οι ασθενείς στην πλειονότητα των περιπτώσεων ελάμβαναν κατάλληλη αγωγή όμως υπήρχαν λάθη και παραλείψεις ως προς τη δοσολογία. Τέλος, στο δείγμα μας δεν παρατηρήθηκε αύξηση των μείζονων επιπλοκών με τη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής.

## Βιβλιογραφία

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 29 Apr 2016, Τόμ. 118(9), σσ. 1340-1347.
2. Jeffrey I. Weitz, Job Harenberg. New developments in anticoagulants: Past, present and future. *Thromb Haemost*. 28 Jun 2017 , Τόμ. 117(7), σσ. 1283-1288.
3. Helia Robert-Ebadi, Grégoire Le Gal, Marc Righini. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging*. 14 May 2009, Τόμ. 4, σσ. 165-77.
4. Ntellos C, Thomopoulos C. Anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation and results of the RAFTING study. *Hellenic J Cardiol*. 2014 Jan-Feb;55(1):80-2.
5. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019 Aug;234(10):16812-16823.
6. Naghavi et al. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Jan 10;385(9963):117-71.
7. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009 Jan 27;119(3):e21-181.
8. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S και Investigators, REACH Registry. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007 Mar 21;297(11):1197-206.
9. Go et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):e28-e292.
10. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353:89.
11. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135:e146.
12. (2011), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of coronary heart disease- - United States, 2006–2010. *MMWR . Morbidity and Mortality Weekly Report*, 60(40), 1377.
13. Mozaffarian D et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-360.
14. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359:938.
15. . Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. *Division of Vital Statistics. Deaths: final data for 2005. National vital statistics reports*. Natl Vital Stat Rep 2008;56:1–120.
16. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 16;56(21):1683-92.

17. M, Franchini. Hemostasis and aging. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Nov;60(2):144-51.
18. Collaboration, Antithrombotic Trialists'. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
19. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007 May 9;297(18):2018-24.
20. Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc Ther*. 2020 Mar 16;2020:8703627.
21. Miner J, Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(2):179-86.
22. Vainio H, Morgan G, Kleihues P. An international evaluation of the cancer-preventive potential of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997 Sep;6(9):749-53.
23. Gasic GJ, Gasic TB, Murphy S. Anti-metastatic effect of aspirin. *Lancet*. 1972 Oct 28;2(7783):932-3.
24. Williams CD, Chan AT, Elman MR, Kristensen AH, Miser WF, Pignone MP, Stafford RS, McGregor JC. Aspirin use among adults in the U.S.: results of a national survey. *Am J Prev Med*. 2015 May;48(5):501-8.
25. US Food and Drug Administration. Information for consumers (drugs): use of aspirin for primary prevention of heart attack and stroke. .
26. Richman IB, Owens DK. Aspirin for Primary Prevention. [συγγρ. βιβλίου] *Med Clin North Am*. 2017 Jul και 101(4):713-724.
27. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 21;164(12):826-35.
28. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 1;53(1):34-78.
29. Collaboration, Antithrombotic Trialists'. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
30. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL και Associa, American Heart. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110.
31. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S και Hong Y.



American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):e69-171.

32. GD, Graham. Secondary stroke prevention: from guidelines to clinical practice . *J Natl Med Assoc*. Oct 2008, Τόμ. 100(10, σσ. 1125-37.

33. Hankey GJ., Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16 Suppl 1:14-9.

34. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year survival after first-ever stroke in the perth community stroke study. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):1842-6.

35. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):731-5.

36. Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2004 Mar-Apr;44(2 Suppl 1):S5-12; quiz S12-3.

37. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T, και συν. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation*. 2006 Mar 14;113(10):e409-49, co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention:.

38. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, και συν. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008 May;39(5):1647-52.

39. Ντάσιος, Γ, και συν. Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. *Heart Vessels & Brain*. Ιανουάριος - Μάρτιος 2017. σσ. 20-33.

40. Toni D, Di Angelantonio E, Di Mascio MT, Vinisko R, Bath PM και Group, PRoFESS Study. Types of stroke recurrence in patients with ischemic stroke: a substudy from the PRoFESS trial. *Int J Stroke*. 2014 Oct;9(7):873-8.

41. Collaboration, Antithrombotic Trialists'. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.

42. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996 Nov;143(1-2):1-13.

43. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, van der Bom JG, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J*. 2007 Feb;153(2):175-81.

44. Kapil N, Datta YH, Alakbarova N, Bershad E, Selim M, Liebeskind DS, Bachour O, Rao GHR, Divani AA. Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Prevention of Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 May;23(4):301-318.

45. Yi X, Zhou Q, Lin J, Chi L. Aspirin resistance in Chinese stroke patients increased the rate of recurrent stroke and other vascular events. *Int J Stroke*. 2013;8(7):535-539.
46. Cox D, Maree AO, Dooley M, Conroy R, Byrne MF, Fitzgerald DJ. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*. 2006 Aug;37(8):2153-8.
47. Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2010 Mar;96(5):368-71.
48. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol*. 2003 Jan;250(1):63-6.
49. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, Riondino S, Gazzaniga PP, Violi F. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar 17;43(6):979-84.
50. Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Aspirin resistance: myth or reality? *Indian Heart J*. 2003 May-Jun;55(3):217-22.
51. Committee, CAPRIE Steering. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
52. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):528-32.
53. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med*. 2004 Oct 25;164(19):2106-10.
54. Seby John, Irene Katzan. Recurrent Stroke while on antiplatelet therapy. *Neurol Clin*. 2015, Τόμ. 33(2).
55. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 14;66(5), Mar 2006, σσ. 641-6.
56. Easton JD, και συν. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from. *the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing*. affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276-93.
57. MD AK, Khasnis A, MD RKT, et al. Atrial Fibrillation: A Historical Perspective. *Cardiol Clin* 27:1-12, 2009.
58. Himani V. Bhatt DO, MPA, Gregory W. Fischer MD. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2015 Oct;29(5):1333-40.
59. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285:2370-5, 2001.

60. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–847.
61. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):895-900.
62. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, και συν. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):e28-e292.
63. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013 Oct 15;112(8):1142-7.
64. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. 2011 Aug;13(8):1110-7.
65. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*. 2016 May;34(2):255-68.
66. Goldstein, Larry B, και συν. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*. 2011 Feb;42(2):517-84.
67. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28:973–977.
68. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):895-900.
69. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, και συν. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring . versus 24-hour Holter electrocardiography detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*. 2012;43:2689–2694.
70. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):895-900.
71. Zimetbaum P, Waks JW, Ellis ER, Glotzer TV, Passman RS. Role of atrial fibrillation burden in assessing thromboembolic risk. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:1223–1229.
72. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114:1500–1515.
73. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:2886–2891.
74. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28:973–977.
75. Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K, et al. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*. 2002;106:2854–2858.

76. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180–1184.
77. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:174–180.
78. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89:724–730.
79. Warraich HJ, Gandhavadi M, Manning WJ. Mechanical discordance of the left atrium and appendage: a novel mechanism of stroke in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke*. 2014;45:1481–1484.
80. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, I. 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 Feb 1;42(5):373-498.
81. Stacy ZA, Richter SK. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: treatment outcomes and dosing in special populations. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018 Sep;12(9):247-262.
82. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994 Jul 11;154(13):1449-57.
83. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S-e88S.
84. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med*. 2011;62:41-57.
85. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.
86. Barra ME, Fanikos J, Connors JM, Sylvester KW, Piazza G, Goldhaber SZ. Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy. *Am J Med*. 2016 Nov;129(11):1198-1204.
87. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):71S-109S.
88. Lefkowitz J, Topol EJ. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation* 1994; 90:1522.
89. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116.

90. Gulseth MP, Wittkowsky AK, Fanikos J, et al. Dabigatran etexilate in clinical practice: confronting challenges to improve safety and effectiveness. *Pharmacotherapy* 2011; 31:1232.
91. Turpie AG, Kreutz R, Llau J, et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2012; 108:876.
92. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:699.
93. S, Novo. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4 Suppl 2:S1.
94. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382:1329.
95. Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *BMJ*. 2018 Feb 1;360:j5842.
96. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015 Apr 24;116(9):1509-26.
97. Crawford F, Welch K, Andras A, Chappell FM. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 14;9(9):CD010680.
98. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. *Am J Cardiol*. 1994 Jul 1;74(1):64-5.
99. Olinic DM, Tataru DA, Homorodean C, Spinu M, Olinic M. Antithrombotic treatment in peripheral artery disease. *Vasa*. 2018 Feb;47(2):99-108.
100. Kostadima E, Zakyntinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol*. 2007 Mar-Apr;48(2):94-107.
101. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ,. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
102. Mullan CW, Newman J, Geib M, Pichert MD, Saffarzadeh A, Hartman A, Lima B. Modern Treatment Trends and Outcomes of Pulmonary Embolism With and Without Hemodynamic Significance. *Ann Thorac Surg*. 2020 Nov;110(5):1534-1540.
103. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
104. Moser KM, Fedullo PF, Litlejohn JK, et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 271: 223-225.
105. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 109-116.
106. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L.

Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb; 149(2):315-352.

107. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007; 120:700.

108. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007 Aug;120(8):700-5.

109. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 26;164(8):880-4.

110. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36:1588.

111. García-Rodríguez LA, Gaist D, Morton J, et al. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology* 2013; 81:566.

112. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9:215.

113. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206.

114. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9.

115. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139.

116. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883.

117. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981.

118. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272.

119. Ha HS, Kim J, Lee YS, et al. Current Anticoagulant Usage Patterns and Determinants in Korean Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Yonsei Med J*. 2020;61(2):120-128.