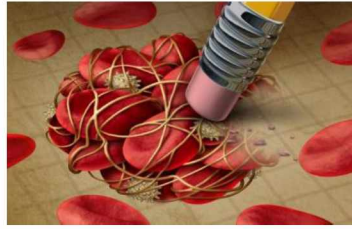




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

" Νεότερα αντιθρομβωτικά φάρμακα σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και κολπική μαρμαρυγή "

υπό

Θεοδώρου Βασιλική

Νοσηλεύτρια Τ. Ε.

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

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Ντάϊος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ντάϊος Γ., Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
2. Βέμμος Κ., Παθολόγος, τ. Διευθυντής της Μονάδας Οξέων Εγκεφαλικών, Θεραπευτικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο « Αλεξάνδρα ».
3. Κορομπόκη Ε., Παθολόγος, Επιμελήτρια Β', Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Κποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο « Αλεξάνδρα ».

Αναπληρωματικό μέλος:

Γιαμούζης Γ., Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

‘Newer anticoagulants in patients with a history of ischemic stroke and atrial fibrillation’

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία (συστηματική ανασκόπηση) αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Θρόμβωση και αντιθρομβωτική αγωγή» του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Με την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ντάϊο Γεώργιο για την πολύτιμη καθοδήγησή του, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και τη συνεχή υποστήριξη του. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής για την πολύτιμη βοήθειά τους. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την ηθική συμπαράσταση και την υπομονή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, όσο και κατά τη διεκπεραίωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η κολπική μαρμαρυγή είναι μια από τις κύριες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και είναι υπεύθυνη για υψηλό βαθμό καρδιαγγειακής και εγκεφαλοαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η κολπική μαρμαρυγή και το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν συσχετιστεί σε αυστηρές μελέτες και δείχνουν μια πραγματική σχέση: 1) Η Κολπική μαρμαρυγή προκαλεί εγκεφαλικό επεισόδιο, 2) η εγκεφαλική αιτία προκαλεί Κολπική μαρμαρυγή, 3) η Κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με άλλους παράγοντες που προκαλούν εγκεφαλικό.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας διπλωματικής διατριβής αποτελεί η διερεύνηση των νεότερων αντιθρομβωτικών φάρμακων σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και κολπική μαρμαρυγή συγκριτικά με τα παλιότερα.

Μεθοδολογία: Για την αντιμετώπιση ασθενών με ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και κολπική μαρμαρυγή συνήθως χρησιμοποιούμε warfarin και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (Newer Oral AntiCoagulant) όπως Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Dabigatran. Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η ανασκόπηση των επιστημονικών ερευνών έγινε στις διεθνείς βάσεις δεδομένων Science Direct, PubMed, Cochrane library καθώς και στο διαδίκτυο και επιλέχθηκαν συνολικά 10 επιστημονικές δημοσιεύσεις.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης διαπιστώνεται η σημαντικότητα των νεότερων αντιθρομβωτικών φάρμακων σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και κολπική μαρμαρυγή και τυχόν παρενέργειες όπως αιμορραγίες από τη χορήγησή τους.

Συμπεράσματα: Από τα αποτελέσματα φαίνεται πως τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σχετίζονται με σημαντική μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου καθώς και μείωση της ενδοκράνιας αιμορραγίας.

Λέξεις- Κλειδιά: αντιθρομβωτικό, εγκεφαλικό, ισχαιμικό, κολπική μαρμαρυγή.

Abstract

Introduction: Atrial fibrillation is one of the major heart rhythm disorders and is responsible for a high degree of cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality. Atrial fibrillation and ischemic stroke have been linked in rigorous studies and show a real relationship: 1) Atrial fibrillation causes stroke, 2) Stroke causes atrial fibrillation, 3) Atrial fibrillation is related to others.

Aim: The aim of this dissertation is to investigate the latest anticoagulants in patients with a history of ischemic stroke and atrial fibrillation compared to older ones.

Methodology: For the treatment of patients with a history of ischemic stroke and atrial fibrillation, warfarin and newer oral antiseptics (Newer Oral AntiCoagulant) such as Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Dabigatran are usually used. In the context of the present work, a systematic review of the literature was performed. The scientific research was reviewed in the international databases Science Direct, PubMed, Cochrane library as well as on the internet and a total of 10 scientific publications were selected.

Results: According to the findings of the present review, the importance of newer anticoagulants in patients with a history of ischemic stroke and atrial fibrillation and any side effects such as bleeding from their administration is established.

Conclusions: The results show that newer oral anticoagulants compared to warfarin are associated with a significant reduction in stroke as well as a reduction in intracranial hemorrhage.

Key words: anticoagulant, stroke, ischaimic, atrial fibrillation.

Πίνακας Περιεχομένων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	3
1.1. ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ	3
1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	4
1.3. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΝΟΣΟΥ.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ	8
2.1. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ ΚΑΙ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ	8
2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	9
2.3. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	12
3.1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΙΑΘΕΣΙΜΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	12
3.1.1. <i>VKA (vitamin K antagonist), Warfarin</i>	12
3.1.2. <i>NOAC</i>	13
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΈΡΕΥΝΑΣ	19
4.1. ΣΤΟΧΟΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	19
4.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ (ΠΙΝΑΚΑΣ PICO)	19
4.3. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ (ΤΕΧΝΙΚΗ PRISMA)	20
4.4. ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ	22
4.5. ΟΡΙΣΜΟΙ.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	24
5.1. ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	24
5.2. ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ	27
5.3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	42
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	43

Εισαγωγή

Ως κολπική μαρμαρυγή ορίζεται η υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία της μη συντονισμένης κολπικής ενεργοποίησης και κατά συνέπεια μη αποτελεσματικής κολπικής συστολής. Η κολπική μαρμαρυγή είναι μία από τις κύριες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και είναι υπεύθυνη για υψηλό βαθμό καρδιαγγειακής και εγκεφαλοαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας με αποτέλεσμα το υψηλό κόστος υγειονομικής περίθαλψης για τη δημόσια υγεία¹.

Το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας μεταξύ εκείνων που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Μεταξύ των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, η υπέρταση δεν είναι μόνο ένας παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας μεταξύ εκείνων που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή².

Περίπου το 13–26% όλων των οξέων ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σχετίζονται με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, την πιο κοινή καρδιακή αρρυθμία παγκοσμίως. Η απόφαση πότε θα ξεκινήσει η λήψη της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή είναι μια μακροχρόνια, κοινή και ανεπίλυτη κλινική πρόκληση. Αν και ο κίνδυνος πρόωρου υποτροπιάζοντος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι υψηλός σε αυτόν τον πληθυσμό, η πρόωρη αντιπηκτική στοματική υποψία αυξάνει τον κίνδυνο δυνητικά επιβλαβούς ενδοκρανιακής αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγικής μεταμόρφωσης του εμφράγματος. Αυτή η υπόθεση, και οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας, βασίζονται σε ιστορικά, κυρίως παρατηρητικά δεδομένα από ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και κολπική μαρμαρυγή που αντιμετωπίζονται με ηπαρίνες, ηπαρινοειδή ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKAs) για την πρόληψη επαναλαμβανόμενου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου³.

Τα συνήθως χρησιμοποιούμενα αντιπηκτικά περιλαμβάνουν βαρφαρίνη, dabigatran, rivaroxaban, apixaban και edoxaban. Κάθε ένα από αυτά τα φάρμακα έχει έναν μοναδικό μηχανισμό δράσης και μοιράζονται μερικές συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαστρεντερική αιμορραγία και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε πιο σοβαρές περιπτώσεις⁴.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής διατριβής αποτελεί η διερεύνηση των νεότερων αντιθρομβωτικών φάρμακων σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και κολπική μαρμαρυγή. Ειδικότερα, η εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη το γενικό και το ειδικό. Στο γενικό αποτυπώνονται οι εννοιολογικοί προσδιορισμοί που απαρτίζουν την παρούσα έρευνα, αναλύοντας την κολπική μαρμαρυγή και τα εγκεφαλικά επεισόδια και καταγράφοντας τα διαθέσιμα φάρμακα.

Στο ειδικό μέρος πραγματοποιείται μια ανασκόπηση της διεθνούς και εγχώριας βιβλιογραφίας αναφορικά με σύγχρονες έρευνες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν κατά την τελευταία δεκαετία. Η ανασκόπηση των επιστημονικών ερευνών έγινε στις διεθνείς βάσεις δεδομένων Science Direct, PubMed, Cochrane library καθώς και στο διαδίκτυο. Οι λέξεις – κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι anticoagulant (αντιθρομβωτικό), stroke (εγκεφαλικό), ischaimic (ισχαιμικό), atrial fibrillation (κολπική μαρμαρυγή). Τα αποτελέσματα του ειδικού μέρους αποτυπώθηκαν και σε συγκεντρωτικούς πίνακες και διεξήχθησαν τα ευρήματα της παρούσας διατριβής.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Κολπική Μαρμαρυγή

1.1. Εννοιολογικό Πλαίσιο

Η παθοφυσιολογία της κολπικής μαρμαρυγής επικεντρώνεται σε 4 γενικούς τύπους διαταραχών που προάγουν εκτοπική πυροδότηση και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- 1) Κακή λειτουργία καναλιού ιόντων,
- 2) ανωμαλίες χειρισμού ιόντων ασβεστίου,
- 3) δομική αναδιαμόρφωση,
- 4) αυτόνομη νευρική δυσλειτουργία.

Η γήρανση, η υπέρταση, η νόσος των βαλβίδων, η καρδιακή ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλειτουργία του θυροειδούς και η προπόνηση άσκησης αντοχής προκαλούν δομική αναδιαμόρφωση. Η καρδιακή ανεπάρκεια και το προηγούμενο κολπικό έμφραγμα προκαλούν ανωμαλίες χειρισμού ιόντων ασβεστίου που οδηγούν σε εστιακή έκτοπη πυροδότηση μέσω ενεργοποιημένης δραστηριότητας. Η νευρική δυσλειτουργία είναι κεντρική για την κολπική αρρυθμιογένεση και σχετίζεται με την άσκηση αντοχής και τη στεφανιαία νόσο⁵.

Οι μακροχρόνιοι παράγοντες κινδύνου της κολπικής μαρμαρυγής περιλαμβάνουν τη γήρανση, την παχυσαρκία, το αλκοόλ. Οι αναδυόμενοι παράγοντες κινδύνου είναι η αρτηριακή υπέρταση, η αποφρακτική άπνοια ύπνου, η υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, και συγγενείς καρδιακές παθήσεις. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου είναι το περικαρδιακό λίπος, η στεφανιαία νόσος, η νεφρική νόσος και το κάπνισμα. Η κολπική μαρμαρυγή έχει σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία του πληθυσμού συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου και της μειωμένης ποιότητας ζωής⁵.

Η κολπική μαρμαρυγή είναι μια προοδευτική διαταραχή, που συχνά μεταβαίνει από διαλείπουσα σε συνεχή αρρυθμία. Οι ασθενείς που βιώνουν

επεισοδιακό κολπικής μαρμαρυγής, αυτο-τερματισμό εντός 7 ημερών, λέγεται ότι έχουν παροξυσμική ΑF. ασθενείς των οποίων η αρρυθμία επιμένει πέραν των 7 ημερών (ή απαιτεί παρέμβαση για τον τερματισμό) θεωρείται ότι έχουν επίμονη κολπική μαρμαρυγή. Αρκετές προηγούμενες μελέτες έχουν τεκμηριώσει συμπτωματικές, φυσιολογικές και ανατομικές διαφορές μεταξύ ασθενών με παροξυσμική και επίμονη κολπική μαρμαρυγή. Αυτή η κατηγοριοποίηση της κολπικής μαρμαρυγής μπορεί επίσης να έχει σημαντικές επιπτώσεις για προσεγγίσεις για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Όλοι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής (εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστημική εμβολή) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή και συνιστώνται αντιπηκτικές θεραπείες σε όλους τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που διατρέχουν μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Η διάκριση μεταξύ παροξυσμικής και επίμονης κολπικής μαρμαρυγής δεν έχει χρησιμοποιηθεί για να καθοδηγήσει την επιλογή προφύλαξης εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς παραμένει ασαφές εάν οι ασθενείς με επίμονη κολπική μαρμαρυγή διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με εκείνους με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο⁶.

1.2. Επιδημιολογικά Στοιχεία

Οι τελευταίες τρεις δεκαετίες χαρακτηρίστηκαν από μια εκθετική αύξηση των γνώσεων και την πρόοδο στην κλινική θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής. Είναι πλέον γνωστό ότι η γένεση κολπικής μαρμαρυγής απαιτεί ένα ευάλωτο κολπικό υπόστρωμα και ότι ο σχηματισμός και η σύνθεση αυτού του υποστρώματος μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τις συννοσηρές καταστάσεις, τη γενετική, το φύλο και άλλους παράγοντες. Μελέτες βάσει πληθυσμού έχουν εντοπίσει πολλούς παράγοντες που τροποποιούν το κολπικό υπόστρωμα και αυξάνουν την ευαισθησία σε κολπική μαρμαρυγή. Μέχρι σήμερα, οι γενετικές μελέτες έχουν αναφέρει δεκαεπτά ανεξάρτητα σήματα για κολπική μαρμαρυγή σε δεκατέσσερις γονιδιωματικές

περιοχές. Μελέτες έχουν δείξει ότι η προχωρημένη ηλικία, το αρσενικό φύλο και η ευρωπαϊκή καταγωγή είναι εξέχοντες παράγοντες κινδύνου κολπική μαρμαρυγή. Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, όπως καθιστικός τρόπος ζωής, κάπνισμα, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, αποφρακτική άπνοια ύπνου, και η αυξημένη αρτηριακή πίεση προδιαθέτουν σε κολπική μαρμαρυγή και κάθε παράγοντας έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί δομική και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση του κόλπου⁷.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος σε ασθενείς με μη παροξυσμική έναντι παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής να μην λαμβάνουν αντιπηκτικά, αλλά οι τρέχουσες οδηγίες προτείνουν αντιπηκτικά για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου με βάση την κλινική διαστρωμάτωση του κινδύνου είτε για μη παραξυσμική είτε παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή⁸.

Προηγούμενες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε επιλεγμένους πληθυσμούς με εμφυτευμένες συσκευές, όπως βηματοδότες, εμφυτεύσιμοι απινιδωτές καρδιο-μετατροπέα, ή συσκευές θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού, με ποικίλα κατώτατα όρια για τον καθορισμό σημαντικού χρόνου στην κολπική μαρμαρυγή κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση. Επιπλέον, μελέτες δεν έχουν εξετάσει την επίδραση του βάρους της κολπικής μαρμαρυγής που μετράται χρησιμοποιώντας βραχυπρόθεσμες, συνεχείς, μη επεμβατικές στρατηγικές στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και άλλων θρομβοεμβολικών συμβάντων χωρίς να λαμβάνουν αντιπηκτικά⁸.

Τριάντα τρία εκατομμύρια άτομα έχουν κολπική μαρμαρυγή, μια διαταραχή του καρδιακού ρυθμού. Τις τελευταίες δεκαετίες, μάθαμε ότι αυτή η δυσρυθμία προέρχεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης, έκτοπης ηλεκτρικής δραστηριότητας και μη φυσιολογικού υποστρώματος κολπικού ιστού, και στη συνέχεια τροφοδοτείται για να αναδιαμορφώσει και να επιδεινώσει το υπόστρωμα ιστού⁹.

1.3. Συχνότητα Εμφάνισης – Αντιμετώπιση Νόσου

Η κολπική μαρμαρυγή και το εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν συσχετιστεί σε αυστηρές μελέτες, δείχνουν μια πραγματική σχέση και όχι ένα ψευδές εύρημα. Η επιδημιολογική λογική υποδηλώνει τρεις εξηγήσεις:

- 1) Η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί εγκεφαλικό επεισόδιο,
- 2) η εγκεφαλική αιτία προκαλεί κολπική μαρμαρυγή και / ή
- 3) Η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με άλλους παράγοντες που προκαλούν εγκεφαλικό⁹.

Η κολπική μαρμαρυγή και το εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν συσχετιστεί σε αυστηρές μελέτες, δείχνουν μια πραγματική σχέση και όχι ένα ψευδές εύρημα. Η επιδημιολογική λογική υποδηλώνει τρεις εξηγήσεις:

- 1) Η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί εγκεφαλικό επεισόδιο,
- 2) Η εγκεφαλική αιτία προκαλεί κολπική μαρμαρυγή και / ή
- 3) Η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με άλλους παράγοντες που προκαλούν εγκεφαλικό.

Η κολπική μαρμαρυγή έχει συσχετιστεί σταθερά με εγκεφαλικό επεισόδιο σε διαφορετικές ομάδες. Διαισθητικά, η μη συντονισμένη δραστηριότητα των μυοκυττάρων θα εξηγούσε την εξασθενημένη κολπική συστολή που παρατηρείται στην κολπική μαρμαρυγή και από την τριάδα του Virchow, η προκύπτουσα στάση του αίματος θα πρέπει να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικού⁹.

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή παρατεταμένη αρρυθμία σε ενήλικες και ο επιπολασμός της αναμένεται να αυξηθεί 3 φορές της επόμενες 3 δεκαετίες. Η κολπική μαρμαρυγή αναγνωρίζεται πλέον ότι έχει σημαντική επίδραση στη ωοσηρότητα και τη θνησιμότητα, μαζί με μια αυξανόμενη επιβάρυνση για τη χρήση και το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης¹⁰.

Οι ασθενείς με AF διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και ο ετήσιος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή αυξάνεται με την ηλικία. Βαρφαρίνες και άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι αποτελεσματικές θεραπείες, μειώνοντας τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά

περίπου τα δύο τρίτα, αλλά η χρήση τους περιορίζεται από ένα στενό θεραπευτικό εύρος, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και τροφίμων, την ανάγκη παρακολούθησης της πήξης και τον κίνδυνο αιμορραγίας¹¹.

Κεφάλαιο 2. Εγκεφαλικά Επεισόδια

2.1. Αιμορραγικά και Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια

Το εγκεφαλικό επεισόδιο, είναι νευρολογικό έλλειμμα που αρχίζει ξαφνικά, συνήθως λόγω εγκεφαλικού εμφράγματος («ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο») ή, λιγότερο συχνά, ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, αντιπροσωπεύει την βασική νευρολογική αιτία της επίκτητης αναπηρίας σε άτομα άνω των 18 ετών και είναι σημαντική αιτία θανάτου. Επιπλέον είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη γνωστική μείωση και την άνοια. Κοινές αιτίες (υποτύποι) ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου περιλαμβάνουν μεγάλο αρτηριακό αρτηρία και καρδιακές πηγές εμβολής, ενώ η μικρή αρτηριακή νόσος είναι η κύρια αιτία τόσο του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου όσο και της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας¹¹.

Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι η διαταραχή της ομιλίας και η αδυναμία στο μισό του σώματος. Οι πιο συνηθισμένες καταστάσεις που μπορούν να μιμηθούν ένα εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η κατάσχεση, η διαταραχή μετατροπής, ο πονοκέφαλος ημικρανίας και η υπογλυκαιμία. Το εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να χαρακτηριστεί ως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή υποαραχνοειδή αιμορραγία¹².

Σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που σχετίζεται με την οξεία κολπική μαρμαρυγή, ο κίνδυνος τόσο της πρώιμης υποτροπής ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και του αιμορραγικού μετασχηματισμού είναι υψηλότερος τις ημέρες αμέσως μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ακεραιότητα του μικροαγγειακού συστήματος χάνεται, εν μέρει λόγω της υποβάθμισης του βασικού ελάσματος και της εξωκυτταρικής μήτρας, που οδηγεί στη διακοπή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και στον αιμορραγικό μετασχηματισμό ισχαιμικού εγκεφαλικού ιστού, ο οποίος κυμαίνεται από πετεχιακή αιμορραγία έως πιο σοβαρό παρεγχυματικό αιμάτωμα. Αιμορραγικός μετασχηματισμός (που ονομάζεται πετεχιακή αιμορραγία ή παρεγχυματικό αιμάτωμα) αναφέρεται σε περίπου 9% των ασθενών με οξεία ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και, όπως η υποτροπή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, σχετίζεται με μεγάλες ισχαιμικές βλάβες, το παρεγχυματικό αιμάτωμα

συνδέεται με μεγάλες καρδιοεμβολικές βλάβες και οξείες θεραπείες εκ νέου θεραπείας που χορηγούνται για το δείκτη εγκεφαλικού επεισοδίου¹³.

2.2. Επιδημιολογικά Στοιχεία για τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια σε Ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή

Τα πιο απειλητικά για τη ζωή επακόλουθα της κολπικής μαρμαρυγής είναι εγκεφαλικό και καρδιακή ανεπάρκεια. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μεγάλη συσχέτιση της κολπικής μαρμαρυγής και του αυξημένου κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου όσο και της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και θνησιμότητα όλων των αιτιών. Έγκαιρος εντοπισμός των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας θα μας δώσει τη δυνατότητα να λάβουν προληπτικά μέτρα και να εφαρμόσουν στρατηγικές παρέμβασης, προκειμένου να μειώσει το βάρος της κολπικής μαρμαρυγής. Αρκετα σημαντικός παράγοντας κινδύνου θεωρείται η ηλικία¹⁴.

Τρέχουσες μελέτες έχουν δείξει ότι η κολπική μαρμαρυγή διαγνώστηκε στο 20 έως 30% όλων των ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα συμβάν εγκεφαλικού επεισοδίου. Η από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία μπορεί να αποτρέψει την πλειονότητα των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (απόλυτη μείωση κινδύνου από 6,0% σε 2,2%) και να παρατείνει τη ζωή¹⁵.

Ο νεκρωτικός κυτταρικός θάνατος από εγκεφαλικό επεισόδιο ενεργοποιεί μια συστηματική φλεγμονώδη απόκριση, η οποία παίζει επίσης ρόλο στην προέλευση της κολπικής μαρμαρυγής. κλινικές παρατηρήσεις υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το εγκεφαλικό μπορεί να προκαλέσει κολπική μαρμαρυγή. Τα εγκεφαλικά επεισόδια που επηρεάζουν τα εγκεφαλικά αυτόνομα κέντρα φαίνεται να συνδέονται ιδιαίτερα με τη νέα έναρξη κολπικής μαρμαρυγής που δεν συνοδεύεται από μακροχρόνια κολπική μαρμαρυγή όπως η αριστερή κολπική διεύρυνση. Ωστόσο, άλλα κλινικά ευρήματα υποστηρίζουν αυτήν την υπόθεση, και ακόμη και αν το εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να προκαλέσει κολπική μαρμαρυγή, αυτό το μονοπάτι δεν μπορεί να εξηγήσει την καλά τεκμηριωμένη σχέση μεταξύ κολπικής μαρμαρυγής και μελλοντικού εγκεφαλικού επεισοδίου^{9,16}.

Η γήρανση και οι συστηματικοί παράγοντες αγγειακού κινδύνου προκαλούν ανώμαλο υπόστρωμα κολπικού ιστού ή κολπική καρδιοπάθεια, που μπορεί να

οδηγήσει σε κολπική μαρμαρυγή και / ή θρομβοεμβολισμό. Παράλληλα, οι συστηματικοί παράγοντες κινδύνου αυξάνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου μέσω άλλων μηχανισμών έξω από τον κόλπο, όπως η αθηροσκλήρωση της μεγάλης αρτηρίας, κοιλιακή συστολική δυσλειτουργία και επιτόπια εγκεφαλική απόφραξη μικρών αγγείων. Μόλις εμφανιστεί εγκεφαλικό επεισόδιο, οι αυτόνομες αλλαγές και η φλεγμονή μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο ενδέχεται να αυξήσουν παροδικά τον κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής¹⁶.

2.3. Συχνότητα Εμφάνισης Ισχαιμικού Εγκεφαλικού Επεισοδίου σε Ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή – Αντιμετώπιση

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σχήμα για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου είναι η βαθμολογία CHADS 2 (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδης διαβήτης, προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο / παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (βάρους διπλού κινδύνου)). Έχουν διάφορους περιορισμούς αυτής της βαθμολογίας έχουν συζητηθεί, συμπεριλαμβανομένης της ταξινόμησης ενός μεγάλου ποσοστού των ασθενών ως είναι στο «ενδιάμεσο κίνδυνο» και την παράλειψή της πολλών δυνητικών θρομβοεμβολικών παραγόντων κινδύνου. Οι επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου έχουν εκφραστεί στο CHA 2 DS 2 -VASc (Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Υπέρταση, Ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδης διαβήτης, προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο / παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Αγγειακή νόσος, Ηλικία 65-74 ετών, Κατηγορία φύλου βαθμολογία ηλικίας 75 ετών και το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο με διπλάσιο βάρος κινδύνου), το οποίο έχει προταθεί για τη συμπλήρωση

της βαθμολογίας CHADS 2. Στην αρχική μελέτη επικύρωσης από την έρευνα EuroHeart, CHA 2 DSTo 2 -VASc είχε γενικά παρόμοιο C στατιστικό με το CHADS 2, αλλά ήταν καλύτερο στον εντοπισμό των ασθενών με πραγματικά χαμηλό κίνδυνο και κατηγοριοποίησε μόνο ένα μικρό ποσοστό στην κατηγορία ενδιάμεσου κινδύνου. Σε μια άλλη μελέτη σε ένα μικρό ηλικιωμένους «πραγματικό κόσμο» ομάδα με αντιπηκτική κολπική μαρμαρυγή, τα υπόλοιπα της διάτρησης 2 και CHA 2 DS 2 -VASc είχαν παρόμοια ισχύ (στατιστικά C) για την πρόβλεψη θρομβοεμβολής¹⁷.

Κεφάλαιο 3. Διαθέσιμα Φάρμακα

3.1. Περιγραφή Διαθέσιμων Φαρμάκων

3.1.1. VKA (vitamin K antagonist), Warfarin

Η βιταμίνη Κ σε μειωμένη μορφή της (βιταμίνη Κ1 διυδροκινόνη, ΚΗ₂) είναι ο βασικός συντελεστής για μετα-μεταφραστική ενεργοποίηση των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ παραγόντων πήξης, των προπηκτικών - παράγοντες II, VII, IX, X και των αντιπηκτικών πρωτεϊνών C και S. In η αντίδραση, το γλουταμικό οξύ μετατρέπεται σε γ-καρβοξυ-γλουταμικό οξύ με γ-γλουταμυλο-καρβοξυλάση και η βιταμίνη Κ1 μετατρέπεται σε εποξειδίο βιταμίνης Κ, η οποία γρήγορα μειώνεται πίσω στην βιταμίνη Κ κινόνη από το σύμπλεγμα βιταμίνης Κ και μετά στη βιταμίνη Κ υδροκινόνη (ΚΗ₂)¹⁸.

Ένας από τους σημαντικότερους περιορισμούς στην εκτίμηση της επίδρασης της κατανάλωσης βιταμίνης Κ στη θεραπεία με βαρφαρίνη πηγάζει από τις εγγενείς δυσκολίες στον προσδιορισμό της κατάστασης της βιταμίνης Κ ή των καταστημάτων σώματος. Ο όρος «βιταμίνη Κ» αναφέρεται σε μια οικογένεια ενώσεων. Η κύρια διατροφική πηγή βιταμίνης Κ είναι η φυλλοκινόνη (βιταμίνη Κ1), η φυτική μορφή της βιταμίνης, που βρίσκεται σε πράσινα φυλλώδη λαχανικά και ορισμένα φυτικά έλαια. Οι μενακινόνες (βιταμίνη Κ2) συντίθενται από βακτήρια του εντέρου, αλλά παίζουν ελάχιστο ρόλο στην κάλυψη των καθημερινών ανθρώπινων αναγκών. Οι αποθήκες βιταμίνης Κ στο σώμα βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ, όπου ο κύκλος εργασιών είναι γρήγορος, με αποτέλεσμα τη μείωση των ηπατικών αποθεμάτων μέσα σε λίγες ημέρες από την περιορισμένη πρόσληψη διατροφής¹⁸.

Οι προσαρμοσμένες δόσεις βαρφαρίνης και αντιαμοπεταλιακοί παράγοντες μειώνουν το εγκεφαλικό επεισόδιο κατά περίπου 60% και περίπου 20%, αντίστοιχα, σε ασθενείς που έχουν κολπική μαρμαρυγή Η βαρφαρίνη είναι ουσιαστικά πιο αποτελεσματική (κατά περίπου 40%) από την αντιαμοπεταλιακή θεραπεία. Οι απόλυτες αυξήσεις στη μεγάλη εξωκρανιακή αιμορραγία που σχετίζεται με την αντιθρομβωτική θεραπεία σε συμμετέχοντες από τις δοκιμές που περιλαμβάνονται σε αυτήν τη μετα-ανάλυση ήταν μικρότερες από τις απόλυτες μειώσεις του

εγκεφαλικού. Η συνετή χρήση αντιθρομβωτικής θεραπείας μειώνει σημαντικά το εγκεφαλικό επεισόδιο για τους περισσότερους ασθενείς που έχουν κοιλιακή μαρμαρυγή¹⁹.

Οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή έχουν μεγάλες πιθανότητες για εγκεφαλικό επεισόδιο. Η βαρφαρίνη και άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές θεραπείες, μειώνοντας τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά περίπου τα δύο τρίτα, αλλά η χρήση τους περιορίζεται από ένα στενό θεραπευτικό εύρος, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και τροφίμων, απαιτούμενη παρακολούθηση και κίνδυνο αιμορραγίας²⁰.

Τα αντιπηκτικά (DOAC) από του στόματος άμεσης δράσης (μη ανταγωνιστής βιταμίνης Κ) ξεπέρασαν ορισμένους από τους περιορισμούς της βαρφαρίνης, δίνοντας σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους²⁰.

3.1.2. NOAC

3.1.2.1. RE-LY AF (DABIGATRAN)

Η ισορροπία μεταξύ κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και κινδύνου αιμορραγίας ποικίλει ανάλογα με τη συγκέντρωση, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει ένα υποσύνολο ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή που μπορεί να βελτιώσουν την ισορροπία οφέλους – κινδύνου με την dabigatran με προσαρμογή της δόσης σε σχέση με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. (Reilly PA. ²¹).

Επειδή ο κίνδυνος ισχαιμικών συμβάντων είναι σχετικά σταθερός για ασθενείς με υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η μείωση της ημερήσιας δόσης σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο χωρίς σημαντική απώλεια αποτελεσματικότητας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, εκείνοι με πολλαπλές συννοσηρότητες ή εκείνοι με μειωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για χαμηλότερη δόση²¹.

Η dabigatran είναι ένα προφάρμακο που μεταβολίζεται στο ήπαρ και το συκώτι. Το dabigatran etexilate (DE), ένας νέος, από του στόματος άμεσος αναστολέας θρομβίνης παρουσιάστηκε στη δοκιμή RE-LY ως εξίσου αποτελεσματική η δοσολογία των 110 mg δυο φορές την ημέρα ή περισσότερο αποτελεσματική η δοσολογία 150 mg την ημέρα, από τη βαρφαρίνη όταν χορηγείται ως σταθερή δόση χωρίς εργαστηριακή παρακολούθηση για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Η χαμηλή δόση dabigatran συσχετίστηκε με σημαντικά λιγότερη αιμορραγία τόσο από τη βαρφαρίνη όσο και από την υψηλή δόση dabigatran²¹.

3.1.2.2. ENGAGE- AF (EDOXABAN)

Η ηλικία έχει μεγαλύτερη επίδραση στην μείζονα αιμορραγία από τον κίνδυνο θρομβοεμβολικού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Δεδομένων των υψηλότερων ποσοστών αιμορραγίας και θανάτου με την αύξηση της ηλικίας, η θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με edoxaban παρέχει ακόμη μεγαλύτερη απόλυτη μείωση στα συμβάντα ασφάλειας έναντι της βαρφαρίνης, σε σύγκριση με τη θεραπεία με edoxaban έναντι βαρφαρίνης σε νεότερους ασθενείς²².

Το Edoxaban, ένας άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα από το στόμα, έχει γραμμικό φαρμακοκινητικό προφίλ και χορηγείται μία φορά την ημέρα. Στην αποτελεσματική αθροιστική συγκέντρωση με τον παράγοντα Χα την επόμενη Γένεση στην κολπική μαρμαρυγή - θρομβόλυση στη μελέτη μυοκαρδιακού εμφράγματος 48 (ENGAGE AF – TIMI 48), τα σχήματα 2 δόσεων του edoxaban δεν ήταν κατώτερα από την καλά διαχειριζόμενη βαρφαρίνη στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων ή συστηματικών εμβολιών (SEE) ενώ μείωση μείζονος αιμορραγίας και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Ομοίως, άλλα αντιπηκτικά από το στόμα χωρίς βιταμίνη K (NOACs) έχουν αποδειχθεί το ίδιο αποτελεσματικά με τη βαρφαρίνη στη μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου με χαμηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας. Ωστόσο, οι αναλύσεις υποομάδων από 2 από αυτούς τους νεότερους παράγοντες, συγκεκριμένα, το dabigatran και το rivaroxaban, σε σύγκριση

με τη βαρφαρίνη, έχουν δείξει μειωμένο περιθώριο ασφάλειας σε σχέση με την αιμορραγία στους ηλικιωμένους. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως σε μια φαρμακοκινητική και ανάλυση αποτελεσμάτων, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου ή SEE με edoxaban μειώνεται σταδιακά και γραμμικά με την αύξηση της συγκέντρωσης edoxaban, σε αντίθεση με την απότομη αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Έτσι, το θεραπευτικό παράθυρο για το edoxaban είναι στενότερο για σοβαρή αιμορραγία από το θρομβοεμβολισμό.

Δεδομένης της ανησυχίας για τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας στους ηλικιωμένους, αξιολογήσαμε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του edoxaban σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη που στρωματοποιήθηκε ανά ηλικία στη δοκιμή ENGAGE AF - TIMI 48²².

3.1.2.3. ROCKET- AF (RIVAROXABAN)

Το ROCKET AF (Rivaroxaban One-day oral Direct Factor Xa Inhibition σε σύγκριση με τον ανταγωνισμό της βιταμίνης K για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της δοκιμής εμβολισμού στην κολπική μαρμαρυγή) έδειξε ότι το rivaroxaban σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και του συστηματικού εμβολισμού ήταν αξιολογήσιμο. Αν και τα κύρια και μη σημαντικά κλινικά σχετικά επίπεδα αιμορραγίας ήταν επίσης παρόμοια, το rivaroxaban οδήγησε σε χαμηλότερο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας και θανατηφόρας αιμορραγίας. Αντίθετα, το rivaroxaban προκάλεσε υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας από γαστρεντερικές (GI) θέσεις και αιμορραγία που οδήγησαν σε μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης ή απαιτούμενη μετάγγιση. Η επίδραση του rivaroxaban στην πρόληψη και την ασφάλεια του εγκεφαλικού επεισοδίου / της συστηματικής εμβολής ήταν συνεπής σε ένα ευρύ φάσμα χαρακτηριστικών βάσης του ασθενούς υποδηλώνοντας ότι μια φορά την ημέρα, η σταθερή δόση rivaroxaban είναι μια εναλλακτική λύση για τη βαρφαρίνη προσαρμοσμένης δόσης σε ασθενείς με μη κοιλιακή κολπική μαρμαρυγή που διατρέχουν μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου²³.

Σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, το rivaroxaban είχε παρόμοιο κίνδυνο για το κύριο τελικό σημείο ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής και μη σημαντικής κλινικά σχετικής αιμορραγίας. Παρόλο που το rivaroxaban προκάλεσε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο μείωσης της αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g / dl και μετάγγισης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, η κρίσιμη αιμορραγία και η θανατηφόρα αιμορραγία ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε ασθενείς που έλαβαν rivaroxaban. Η δοκιμή ROCKET AF δείχνουν ότι το rivaroxaban σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη παρέχει σημαντικά οφέλη για την ασφάλεια σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής. Παρά τα υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας από σημεία ΓΕ και αιμορραγία που οδήγησε σε μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης ή αντιμετωπίστηκε με μετάγγιση, το rivaroxaban σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη οδήγησε σε παρόμοιο συνολικό κίνδυνο σοβαρής και μη σημαντικής κλινικά σχετικής αιμορραγίας και χαμηλότερο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας και θανατηφόρου Αιμορραγία.

Εντοπίστηκαν, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, αρκετούς βασικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, όπως ηλικία, φύλο, προγενέστερη (GI) αιμορραγία και χρήση ASA και αναιμία. Απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή για την υποστήριξη της λήψης κλινικών αποφάσεων για τη θεραπεία πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου. Τέλος, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας πρέπει να τοποθετηθεί στο πλαίσιο της πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου που αποδεικνύεται με αντιπηκτική θεραπεία, ειδικά επειδή ορισμένοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σχετίζονται επίσης με τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου^{6,23}.

3.1.2.4. ARISTOTLE (ARIXABAN)

Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή αυξάνεται με την ηλικία. Στη δοκιμή ARISTOTLE, το arixaban σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μείωσε τον ρυθμό εγκεφαλικού επεισοδίου, θανάτου και αιμορραγίας²⁴.

Το Arixaban είναι ένας άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα από το στόμα με ταχεία απορρόφηση, χρόνο ημιζωής 12 ωρών και νεφρική απέκκριση 25%. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δεν ήταν υποψήφιοι για ανταγωνιστές της βιταμίνης K, η arixaban, σε σύγκριση με την ασπιρίνη, μείωσε το ποσοστό εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής κατά 55% χωρίς αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Στη δοκιμή Arixaban για μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου και άλλων θρομβοεμβολικών συμβάντων στην κολπική μαρμαρυγή (ARISTOTLE), συγκρίναμε το arixaban με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο. Το κύριο αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ήταν εγκεφαλικό ή συστηματικό εμβολισμό. Το εγκεφαλικό επεισόδιο ορίστηκε ως εστιακό νευρολογικό έλλειμμα, από μη τραυματική αιτία, διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών και χαρακτηρίστηκε ως ισχαιμικό (με ή χωρίς αιμορραγικό μετασχηματισμό), αιμορραγικό ή αβέβαιο τύπο (στην περίπτωση ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε εγκεφαλική απεικόνιση ή στον οποίο δεν πραγματοποιήθηκε αυτοψία). Το βασικό δευτερεύον αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας ήταν ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία. Ο ρυθμός εμφράγματος του μυοκαρδίου εκτιμήθηκε επίσης ως δευτερογενές αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας^{20,24}.

Το πρωταρχικό αποτέλεσμα ασφάλειας ήταν η μεγάλη αιμορραγία, η οποία ορίστηκε, σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH, ως κλινικά εμφανής αιμορραγία συνοδευόμενη από μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 g ανά δεκαλίτρο ή μετάγγιση τουλάχιστον 2 μονάδων συσκευασμένων ερυθρών

αιμοσφαιρίων, συμβαίνει σε κρίσιμη τοποθεσία, ή που οδηγεί σε θάνατο. Το δευτερεύον αποτέλεσμα ασφάλειας ήταν ένα σύνθετο μείζονος αιμορραγίας και κλινικά σχετικής αιμορραγίας, η οποία ορίστηκε ως κλινικά εμφανής αιμορραγία που δεν πληρούσε τα κριτήρια για σοβαρή αιμορραγία και που οδήγησε σε εισαγωγή στο νοσοκομείο, ιατρική ή χειρουργική θεραπεία με καθοδήγηση γιατρού ή αλλαγή σε αντιθρομβωτική θεραπεία. Άλλα αποτελέσματα ασφάλειας περιελάμβαναν οποιαδήποτε αιμορραγία, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες και ανωμαλίες στη λειτουργία του ήπατος. Η μέση ηλικία ήταν 70 χρόνια. Το 35,3% των ασθενών ήταν γυναίκες και η μέση βαθμολογία CHADS₂ ήταν 2,1. (Η βαθμολογία CHADS₂, ένας δείκτης του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, κυμαίνεται από 1 έως 6, με υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν μεγαλύτερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.) Περίπου το 57% των ασθενών είχαν προηγουμένως λάβει ανταγωνιστή βιταμίνης Κ, και το 19% είχε προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδική ισχαιμική επίθεση ή συστηματική εμβολή^{19,20,24}.

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, η χρήση του αρίξαβαν, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής κατά 21%, μείζονος αιμορραγίας κατά 31% και θανάτου κατά 11%. Για κάθε 1000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 1,8 χρόνια, το αρίξαβαν, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, απέτρεψε ένα εγκεφαλικό επεισόδιο σε 6 ασθενείς, σοβαρή αιμορραγία σε 15 ασθενείς και θάνατο σε 8 ασθενείς με έστω έναν παράγοντα κινδύνου όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω ήταν πιθανότερο να είναι γυναίκες, είχαν προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο, προηγούμενη αιμορραγία ή μειωμένη νεφρική λειτουργία, αλλά λιγότερο πιθανό να έχουν ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή διαβήτη²⁴.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4. Μεθοδολογία Έρευνας

4.1. Στόχος ανασκόπησης

Στόχος της παρούσας διπλωματικής διατριβής αποτελεί η διερεύνηση των νεότερων αντιθρομβωτικών φάρμακων σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου και κολπική μαρμαρυγή συγκριτικά με τα παλαιότερα φάρμακα. Πραγματοποιείται περιγραφή των διαθέσιμων φαρμάκων όπως VKA και DOAC γίνεται μια σύγκριση αυτών των φαρμάκων ως προς την αποτελεσματικότητά τους και των παρενεργειών τους όπως αιμορραγίες κατά τη χορήγηση σε αυτούς τους ασθενείς.

4.2. Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

Ένα από τα κυριότερα στοιχεία για τον προσδιορισμό των αποδείξεων αποτελεί η δημιουργία μιας «επιστημονικά απαντήσιμης ερώτησης», η οποία είναι απολύτως συστηματική, συνεπής και στοχευμένη με σκοπό να εντοπιστούν οι συνιστώσες ενός ζητήματος που προέρχεται από την κλινική πράξη ή μέσω της εμπειρίας της ιατρικής επιστήμης για να απαντηθεί ορθά^{25,26}. Η πραγματοποίηση συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης (systematic literature review) απαιτεί τη συστηματική και ενδεδεγμένη αναζήτηση των κατάλληλων άρθρων για την διερεύνηση ενός συγκεκριμένου ερευνητικού ερωτήματος. Η επιτυχής αναζήτηση καθώς και η ανεύρεση των κατάλληλων άρθρων στις διάφορες βάσεις δεδομένων καθορίστηκε σε σημαντικό βαθμό από τις λέξεις-κλειδιά (keywords) ή αλλιώς τους διάφορους όρους αναζήτησης (search terms)^{27,28}.

Η διαδικασία της PICO αποτελεί μια τεχνική η οποία χρησιμοποιείται διεθνώς στην ιατρική απόδειξη, με βάση την πράξη να πλαισιώσει και να απαντήσει σε μια ερώτηση της κλινικής έρευνας.

P – (Patient, problem or population): Ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή/και κολπική μαρμαρυγή

I – (Intervention): Νεότερα φάρμακα

C – (Comparison, control or comparator): Παλαιότερα φάρμακα

O – (Outcomes): Καλύτερη/χειρότερη ποιότητα ζωής.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει και να προσδιορίσει υφιστάμενα δεδομένα τα οποία με τη σειρά τους θα ενημερώσουν τη μελλοντική ανάπτυξη παρεμβάσεων αναφορικά με τη διαχείριση αντίστοιχων περιστατικών. Ως εκ τούτου το ερώτημα PICO ήταν το εξής: Είναι τα νεότερα φάρμακα επωφελή για τους ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή/και κολπική μαρμαρυγή συγκριτικά με τα παλαιότερα;

4.3. Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση δημοσιευμένων άρθρων στις ακόλουθες βάσεις δεδομένων: Science Direct, PubMed, Cochrane library, συμπεριλαμβανομένων όλων των άρθρων που δημοσιεύθηκαν την τελευταία δεκαετία δηλαδή από το 2011 έως το 2021.

1^η Μηχανή Αναζήτησης

Έγινε αναζήτηση στη μηχανή Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>) εισάγοντας λέξεις – κλειδιά με βάσεις τους ασθενείς και τις παρεμβάσεις. Οι κύριες έννοιες περιελάμβαναν “ischemic stroke” (ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό), “atrial fibrillation” (κολπική μαρμαρυγή), anticoagulant (αντιθρομβωτικό), “newer/older drugs/ medicines” (νεότερα / παλιότερα φάρμακα). Τα δεδομένα περιορίστηκαν στις δημοσιεύσεις που ήταν στα αγγλικά και τελευταίας 10ετίας.

Πρωτίστως έγινε χρήση της πρώτης λέξης-κλειδί “ischemic stroke”. Από την αναζήτηση προέκυψαν 174,454 αποτελέσματα. Ακολούθως έγινε χρήση του συντελεστή «AND» και προστέθηκε η δεύτερη έννοια – κλειδί “atrial fibrillation”. Η αναζήτηση απέδωσε 38,543 δημοσιεύσεις. Με την ίδια διαδικασία προστέθηκαν και οι υπόλοιπες λέξεις-κλειδιά και προέκυψαν 3,721 επιστημονικά άρθρα.

2^η μηχανή αναζήτησης

Η δεύτερη μηχανή αναζήτησης το Cochrane library (<https://www.cochranelibrary.com/>) εισήχθησαν οι ίδιες λέξεις – κλειδιά όπως και προηγουμένως.

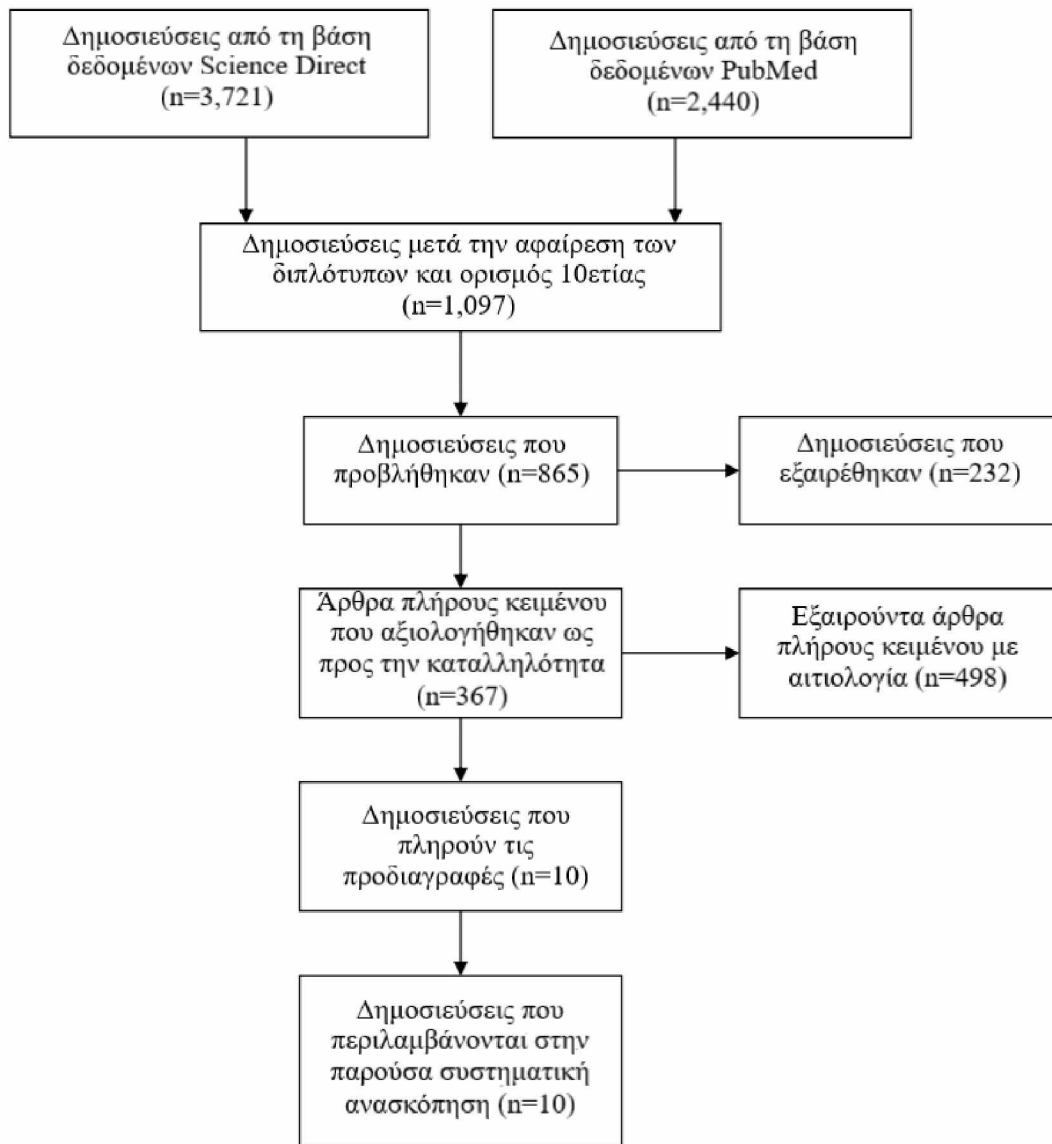
Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε η πρώτη λέξη – κλειδί “ischemic stroke” και η αναζήτηση έδωσε 45 αποτελέσματα. Στη συνέχεια έγινε χρήση του τελεστή «AND»

κάθε φορά και προστέθηκαν όλες οι λέξεις-κλειδιά της παρούσας ανασκόπησης και τελικά κατέληξε η αναζήτηση σε 0 αποτελέσματα.

3^η μηχανή αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκε η αναζήτηση στη διεθνή βάση δεδομένων για ιατρικά επιστημονικά άρθρα PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) εισάγοντας τις λέξεις – κλειδιά με βάση τους ασθενείς και τα φάρμακα. Έτσι λοιπόν, στην αρχή εισήχθη η πρώτη έννοια – κλειδί ischemic stroke η οποία απέδωσε 86,546 αποτελέσματα και εν συνεχεία προστέθηκαν οι υπόλοιπες λέξεις-κλειδιά. Το τελικό αποτέλεσμα από την αναζήτηση στη PubMed ήταν 2,440 δημοσιεύσεις.

Οριοθετώντας την τελευταία δεκαετία στην αναζήτηση των άρθρων όπως ήταν φυσικό και επόμενο τα αποτελέσματα μειώθηκαν αρκετά. Αρχικά, εξετάστηκαν οι τίτλοι των επιστημονικών άρθρων και εν συνεχεία επιλέχθηκαν και διαβάστηκαν οι περιλήψεις όσον πληρούσαν τις προδιαγραφές και απαντούσαν στο ερευνητικό ερώτημα. Από τη βάση δεδομένων Science Direct επιλέχθηκαν και παρουσιάζονται συνολικά 6 άρθρα και από τη βάση δεδομένων PubMed επιλέχθηκαν 4. Τα άρθρα που απορρίφθηκαν δεν πληρούσαν τις προδιαγραφές που τέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας ανασκόπησης.



Σχήμα 1: Διάγραμμα Ροής Prisma 2009

4.4. Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Ως βάση δεδομένων χρησιμοποιήσαμε το Science Direct, το Pubmed, το Cochrane library και το Cochrane library (από την τελευταία τελικά απερρίφθησαν τα άρθρα πριν την τελική επιλογή). Χρησιμοποιήθηκαν δημοσιεύσεις από το 2011 έως και 2021.

Ανάμεσα στις δημοσιεύσεις που χρησιμοποιήθηκαν υπήρχαν ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα- αναλύσεις και κοορτές. Στα δεδομένα που εξήχθησαν περιλαμβάνουν τις ακόλουθες πληροφορίες: όνομα συγγραφέα, τίτλος, έτος δημοσίευσης και περιοδικό δημοσίευσης.

Συνολικά κατεγράφησαν 6161 μελέτες εκ των οποίων απερρίφθησαν σε πρώτη φάση οι 5064 και αργότερα άλλες 730 λόγω ελλιπών στοιχείων, παραπλανητικού τίτλου και κριτικών μελετών.

Η εξαγωγή δεδομένων έγινε με τη χρήση διαγράμματος ροής Prisma (Prisma Flow Diagram 2009) (πίνακας 1).

4.5. Ορισμοί

Για την εργασία αυτή χρησιμοποιήθηκαν ορισμοί όπως νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran), κολπική μαρμαρυγή, βαρφαρίνη και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η αναζήτησή τους στη βάση δεδομένων έγινε ανά ζεύγη με τις προθέσεις (και / ή).

Η αναζήτηση έγινε στη βάση δεδομένων ως εξής:

- ✓ apixaban and ischaemic stroke
- ✓ rivaroxaban and ischaemic stroke
- ✓ edoxaban and ischaemic stroke
- ✓ dabigatran and ischaemic stroke
- ✓ warfarin and ischaemic stroke
- ✓ atrial fibrillation and ischaemic stroke
- ✓ atrial fibrillation and NOAC
- ✓ NOAC or warfarin
- ✓ atrial fibrillation and warfarin
- ✓ atrial fibrillation and ischaemic stroke and NOAC or warfarin
- ✓ atrial fibrillation and Vka or NOAC
- ✓ ischaemic stroke and anticoagulants

Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα

5.1. Επιλογή μελετών

Αφού έγινε αναζήτηση χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά συγκεντρώθηκε πλειάδα άρθρων. Τα κριτήρια επιλογής των άρθρων αυτών περιλάμβαναν το να έχουν δημοσιευτεί σε αξιόλογα επιστημονικά περιοδικά και να είναι άρθρα της τελευταίας δεκαετίας. Έγινε προσεκτική μελέτη των άρθρων και μετά την ανασκόπηση της περίληψης και του πλήρους κειμένου επιλέχθηκαν τα 10 καταλληλότερα εξ αυτών για να απαντηθεί το ερώτημα της παρούσας εργασίας.

Πίνακας 1: Επιλεγμένα Άρθρα

A/A	ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΤΙΤΛΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
1.	Liang, Xie, Lin, Liu. (2020)	The efficacy and safety of edoxaban versus warfarin in preventing clinical events in atrial fibrillation. A systematic review and meta- analysis (Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του edoxaban έναντι της βαρφαρίνης στην πρόληψη κλινικών συμβάντων στην κολπική μαρμαρυγή: Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση)	Μετά ανάλυση (5 άρθρα, 10 συγκρίσιμες δοκιμές)	Σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, η εδοξαμπάνη μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου και μείζονος και μη μείζονος αιμορραγίας. Η αντιπηκτική δράση και η ασφάλεια της εδοξαμπάνης μπορεί να είναι καλύτερες από αυτές της βαρφαρίνης.
2.	Fernandez, Wang, Ye, Kwong, Sherif, Hogue, Sherrill. (2015)	Systematic review and network meta-analysis of the relative efficacy and safety of edoxaban versus other nonvitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and CHADS2 score ≥ 2 (Συστηματική ανασκόπηση και δικτυακή μετα-ανάλυση της σχετικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του edoxaban έναντι άλλων από του στόματος αντιπηκτικών ανταγωνιστών της βιταμίνης K μεταξύ ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και βαθμολογία CHADS2 ≥ 2)	Συστηματική ανασκόπηση και δικτυακή μετα-ανάλυση	Το σχήμα χαμηλής δόσης εδοξαμπάνης συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας από άλλα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης K και με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού και συστηματικής εμβολής σε σύγκριση με το apixaban και το dabigatran. Μεταξύ των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή το σχήμα υψηλής δόσης εδοξαμπάνης μπορεί να προσφέρει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα άλλα από του στόματος

				αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, αλλά με σημαντικό όφελος στην αιμορραγία σε σχέση με το rivaroxaban και το dabigatran.
3.	Ntaios, Papavasileiou, Diener, Makaritsis, Michel. (2017)	Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (Από του στόματος αντιπηκτικά μη ανταγωνιστές της βιταμίνης K έναντι βαρφαρίνης σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο: Μια ενημερωμένη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών)	Συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης	Σε σύγκριση με τα από του στόματος αντιπηκτικά μη ανταγωνιστές της βιταμίνης K της βαρφαρίνης σχετίζονται με σημαντική μείωση του εγκεφαλικού, του εγκεφαλικού ή της συστηματικής εμβολής, του αιμορραγικού εγκεφαλικού και του ενδοκρανιακού εγκεφαλικού
4.	López-López, Sterne, Thom, Higgins, Hingorani, Okoli, Davies, Bodalia, Bryden, Welton, Hollingworth, Caldwell, Savović, Dias, Salisbury, Eaton, Stephenson, Boal, Sofat. (2017)	Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis (Από του στόματος αντιπηκτικά για την πρόληψη του εγκεφαλικού στην κοιλιακή μαρμαρυγή: συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση δικτύου και ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας)	Συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση δικτύου και ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	Πολλά από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης έχουν καθαρό όφελος σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη
5.	Wańkiewicz, Staszewski, Dębiec, Nowakowska-Kotas, Szylińska (2021)	Ischemic Stroke Risk Factors in Patients with Atrial Fibrillation Treated with New Oral Anticoagulants (Παράγοντες κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε θεραπεία με νέα από του στόματος αντιπηκτικά)	Αναδρομική μελέτη	Η αποκλειστική λήψη νέων από του στόματος αντιπηκτικών είναι ανεπαρκής για την προστασία ομάδας ασθενών με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

6.	Xian, Xu, O'Brien, et al. (2019)	Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Older Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke (Κλινική αποτελεσματικότητα των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών έναντι της βαρφαρίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο)	Μελέτη κοόρτης	Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και κολπική μαρμαρυγή, η απευθείας από του στόματος χρήση αντιπηκτικών κατά την έξοδο συσχετίστηκε με καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε σχέση με τη βαρφαρίνη
7.	Shpak, Ramakrishnan, Nadasdy, Cowperthwaite, Fanale (2018)	Higher Incidence of Ischemic Stroke in Patients Taking Novel Oral Anticoagulants (Υψηλότερη συχνότητα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που λαμβάνουν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά)	Μελέτη κοόρτης	Η νέα από του στόματος χρήση αντιπηκτικών σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μαζί με χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγιών από τη χρήση βαρφαρίνης, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη είναι πιο έντονα αντιπηκτικοί
8.	Caturano, Galiero, Pafundi (2019)	Atrial Fibrillation and Stroke. A Review on the Use of Vitamin K Antagonists and Novel Oral Anticoagulants (Κολπική μαρμαρυγή και εγκεφαλικό επεισόδιο. Ανασκόπηση σχετικά με τη χρήση των ανταγωνιστών της βιταμίνης K και των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών)	Συστηματική ανασκόπηση	Η διαχείριση ασθενών με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, υποψηφίων για επεμβάσεις χειρουργικών και επεμβατικών επεμβάσεων, ειδικά υπό το φως των νέων εμπορικών από του στόματος αντιπηκτικών, χρίζει περαιτέρω έρευνας
9.	Coleman, Peacock, Bunz, Alberts (2017)	Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack (Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Apixaban, του Dabigatran και του Rivaroxaban έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και προηγούμενο εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο)	Κοορτές	Όλα τα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν ήταν ανταγωνιστές της βιταμίνης K δεν φάνηκαν να επιδρούν χειρότερα όσον αφορά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, την ενδοκρανιακή αιμορραγία ή τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας συγκριτικά με τη βαρφαρίνη.

10.	<p>Sardar P, Chatterjee S, Wu W-C, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S, et al. (2013)</p>	<p>New Oral Anticoagulants Are Not Superior to Warfarin in Secondary Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attacks, but Lower the Risk of Intracranial Bleeding: Insights from a Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparisons (Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά δεν είναι ανώτερα από τη βαρφαρίνη στη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων, αλλά μειώνουν τον κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας; Πληροφορίες από μια μετα-ανάλυση και έμμεσες συγκρίσεις θεραπείας)</p>	<p>Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση</p>	<p>Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ της βαρφαρίνης και των νέων από του στόματος αντιπηκτικών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Όμως η συγκεντρωτική ανάλυση αποκάλυψε χαμηλότερο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας με τη χρήση νέων από του στόματος αντιπηκτικών. Οι σχετικές επιδράσεις του arixaban, του dabigatran (και οι δύο δόσεις) και του rivaroxaban δεν διαφέρουν σημαντικά σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.</p>
-----	--	---	--	--

5.2. Επιλογή ασθενών

Οι ασθενείς που αναφέρονται στη μελέτη έχουν ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και κολπική μαρμαρυγή. Λήφθηκαν υπόψη μελέτες που είχαν ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή/και κολπική μαρμαρυγή, στους οποίους χορηγήθηκαν νεότερα αντιθρομβωτικά φάρμακα και εξήχθησαν αποτελέσματα συγκριτικά με τα παλιότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται.

Συνολικά στις επιλεγμένες δημοσιεύσεις καταγράφονται πάνω από 250 χιλιάδες περιστατικά ελέγχου.

5.3. Σύνθεση αποτελεσμάτων

A1. Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι ο πιο κοινός τύπος αρρυθμίας. Η βαρφαρίνη μειώνει τη συχνότητα και τη θνησιμότητα των εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Η εδοξαμπάνη μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Η μελέτη των Liang, Xie Lin και Liu (2020) αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του edoxaban έναντι της βαρφαρίνης στην πρόληψη κλινικών συμβάντων σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή μέσω μιας μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών. Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ανακτήθηκαν από βάσεις δεδομένων ιατρικής βιβλιογραφίας. Οι λόγοι κινδύνου και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% υπολογίστηκαν για να συγκριθούν τα κύρια σημεία και τα τελικά σημεία ασφάλειας. Συνολικά, ανακτήθηκαν πέντε άρθρα (10 συγκρίσεις δοκιμών) που περιείχαν 24.836 ασθενείς. Από αυτούς τους ασθενείς, 16.268 (65,5%) έλαβαν εδοξαμπάνη και 8.568 (34,5%) έλαβαν βαρφαρίνη. Σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, η εδοξαμπάνη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα του καρδιαγγειακού θανάτου, της μείζονος αιμορραγίας και της μη μείζονος αιμορραγίας (RR: 0,86, 95% CI: 0,80-0,93, I2: 0,0%, RR: 0,65, 95% CI: 0,59 0,71, I2: 75,6% και RR: 0,80, 95% CI: 0,77 0,84, I2: 79,3%, αντίστοιχα). Η εδοξαμπάνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, συστηματικών εμβολικών επεισοδίων, εμφράγματος του μυοκαρδίου και ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (RR: 1,00, 95% CI: 0,90-1,11, I2: 42,8%, RR: 1,00, 95% CI: 0, 1,49, I2: 0,0%, RR: 1,08, 95% CI: 0,93-1,27, I2: 0,0%, RR: 1,00, 95% CI: 0,91-1,10, I2: 46,4%, αντίστοιχα). Αυτή η μετα-ανάλυση έδειξε ότι σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, η εδοξαμπάνη μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου και μείζονος και μη μείζονος αιμορραγίας. Η αντιπηκτική δράση και η ασφάλεια της εδοξαμπάνης μπορεί να είναι καλύτερες από αυτές της βαρφαρίνης²⁹.

A2. Οι βασικές κλινικές δοκιμές για την πρόληψη του εγκεφαλικού στην κοιλιακή μαρμαρυγή ανταγωνιστών της βιταμίνης K από του στόματος αντιπηκτικών έχουν σημαντικές διαφορές στον σχεδιασμό των δοκιμών και στα αρχικά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Στην έρευνα των Fernandez και συν (2015)

επιδιώχθηκε η αξιολόγηση της σχετικής αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της εδοξαμπάνης έναντι άλλων από του στόματος αντιπηκτικών μη ανταγωνιστών της βιταμίνης K στη διαχείριση της πρόληψης εγκεφαλικού στην κοιλιακή μαρμαρυγή, προσαρμόζοντας τις διαφορές στον αρχικό κίνδυνο εγκεφαλικού και τη διάρκεια της παρακολούθησης μεταξύ των τεσσάρων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών φάσης 3. Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που αξιολογούσαν τα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης K για την πρόληψη του εγκεφαλικού στην κοιλιακή μαρμαρυγή και πραγματοποιήθηκε μια δικτυακή μετα-ανάλυση χρησιμοποιώντας δεδομένα από τα ENGAGE AF-TIMI 48, RE-LY, ROCKET-AF και ARISTOTLE με τη βαρφαρίνη ως κοινό συγκριτικό. Για να προσαρμοστούν οι διαφορές μεταξύ των δοκιμών στη βαθμολογία CHADS2 και στη διάρκεια της παρακολούθησης, τα ετήσια ποσοστά συμβάντων μεταξύ ασθενών με βαθμολογία CHADS2 \geq 2 αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ένα μικτό μοντέλο παλινδρόμησης Poisson. Η εφάπαξ ημερήσια δόση εδοξαμπάνης συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια σε σύγκριση με το rίναγοxaban μία φορά την ημέρα (αναλογία κινδύνου, 0,76, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,66-0,89), δύο φορές την ημέρα dabigatran 150 mg (αναλογία κινδύνου, 0,78, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,61-0,84) και 110 mg dabigatran δύο φορές την ημέρα (αναλογία κινδύνου, 0,83, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,71-0,98) και παρόμοιος κίνδυνος αιμορραγίας σε σύγκριση με apixaban δύο φορές την ημέρα (αναλογία κινδύνου, 1,08% διάστημα εμπιστοσύνης 95 0,91-1,28). Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής ήταν παρόμοιος για τα από του στόματος αντιπηκτικά σχήματα υψηλής δόσης εδοξαμπάνης και άλλων μη ανταγωνιστών της βιταμίνης K. Το σχήμα χαμηλής δόσης εδοξαμπάνης συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας από άλλα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης K και με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού και συστηματικής εμβολής σε σύγκριση με το apixaban και το dabigatran 150 mg. Μεταξύ των ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή και βαθμολογία CHADS2 \geq 2, το σχήμα υψηλής δόσης εδοξαμπάνης μπορεί να προσφέρει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα άλλα από του στόματος

αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, αλλά με σημαντικό όφελος στην αιμορραγία σε σχέση με το rivaroxaban και το dabigatran³⁰.

A3. Οι Ntaios και συν. (2017) σε μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των από του στόματος αντιπηκτικών μη ανταγωνιστών της βιταμίνης K έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Έκτοτε, έγιναν διαθέσιμες νέες πληροφορίες. Στόχος της παρούσας έρευνας ήταν η ενημέρωση των αποτελεσμάτων της προηγούμενης συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης. Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση στο PubMed μέχρι τις 24 Αυγούστου 2016 για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα στοιχεία αναζήτησης: "κοιλιακή μαρμαρυγή" και "αντιπηκτική δράση" και "βαρφαρίνη" και "προηγούμενο εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο". Οι επιλέξιμες μελέτες έπρεπε να είναι δοκιμές φάσης III σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που να συγκρίνουν τη βαρφαρίνη με από του στόματος αντιπηκτικά μη ανταγωνιστές της βιταμίνης K που κυκλοφορούν επί του παρόντος στην αγορά ή με την πρόθεση να κυκλοφορήσουν στην αγορά στη Βόρεια Αμερική ή την Ευρώπη. Τα αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμικό ή άγνωστο εγκεφαλικό επεισόδιο, αναπηρικό ή θανατηφόρο εγκεφαλικό, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακό θάνατο, θάνατο από οποιαδήποτε αιτία και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν στην ανάλυση ασφάλειας περιελάμβαναν μείζονα αιμορραγία, ενδοκρανιακή αιμορραγία και μείζονα γαστρεντερική αιμορραγία. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις σταθερών επιπτώσεων με βάση την πρόθεση για θεραπεία. Μεταξύ 183 δυνητικά επιλέξιμων άρθρων, τέσσερα συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Σε 20.500 ασθενείς, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, τα από του στόματος αντιπηκτικά μη ανταγωνιστές της βιταμίνης K συσχετίστηκαν με σημαντική μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου/συστημικής εμβολής (σχετική μείωση κινδύνου: 13,7%, μείωση απόλυτης κινδύνου: 0,78%, αριθμός που απαιτείται για τη θεραπεία για την πρόληψη ενός συμβάντος: 127), αιμορραγικό εγκεφαλικό (σχετική μείωση κινδύνου: 50,0%, απόλυτη μείωση κινδύνου: 0,63%, αριθμός που απαιτείται για θεραπεία: 157), οποιοδήποτε εγκεφαλικό επεισόδιο (σχετική μείωση κινδύνου: 13,1%, μείωση απόλυτης

κινδύνου: 0,7%, αριθμός που απαιτείται για θεραπεία: 142), και ενδοκρανιακή αιμορραγία (σχετική μείωση κινδύνου: 46,1%, απόλυτη μείωση κινδύνου: 0,88%, αριθμός που απαιτείται για θεραπεία: 113) σε διάστημα 1,8-2,8 ετών. Αυτή η ενημερωμένη μετα-ανάλυση σε 20.500 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο δείχνει ότι σε σύγκριση με τα από του στόματος αντιπηκτικά μη ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ της βαρφαρίνης σχετίζονται με σημαντική μείωση του εγκεφαλικού, του εγκεφαλικού ή της συστηματικής εμβολής, του αιμορραγικού εγκεφαλικού και του ενδοκρανιακού εγκεφαλικού³¹.

A4. Σκοπός της έρευνας των López-López και συν. (2017) ήταν να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την οικονομική αποδοτικότητα των από του στόματος αντιπηκτικών άμεσης δράσης για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Αναλύθηκαν 23 τυχαιοποιημένες δοκιμές που περιελάμβαναν 94.656 ασθενείς: 13 συνέκριναν ένα από του στόματος αντιπηκτικό με δόση βαρφαρίνης για την επίτευξη στόχου INR 2,0-3,0. Apixaban 5 mg δύο φορές την ημέρα (αναλογία πιθανοτήτων 0,79, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,66 έως 0,94), dabigatran 150 mg δύο φορές την ημέρα (0,65, 0,52 έως 0,81), edoxaban 60 mg μία φορά την ημέρα (0,86, 0,74 έως 1,0 mg rivar ημερησίως (0,88, 0,74 έως 1,03) μείωσε τον κίνδυνο εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής ήταν υψηλότερος με το edoxaban 60 mg μία φορά την ημέρα (1,33, 1,02 έως 1,75) και το rivaroxaban 20 mg μία φορά την ημέρα (1,35, 1,03 έως 1,78) από ότι με το dabigatran 150 mg δύο φορές την ημέρα. Ο κίνδυνος θνησιμότητας από κάθε αιτία ήταν χαμηλότερος με όλα τα DOAC από ό,τι με τη βαρφαρίνη. Apixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως (0,71, 0,61 έως 0,81), dabigatran 110 mg δύο φορές την ημέρα (0,80, 0,69 έως 0,93), edoxaban 30 mg μία φορά την ημέρα (0,46, 0,40 έως 0,54) και edoxaban 60,8 mg μία φορά την ημέρα (0,80 mg έως 0,00). 0,90) μείωσε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν υψηλότερος με το dabigatran 150 mg δύο φορές την ημέρα από το apixaban 5 mg δύο φορές την ημέρα (1,33, 1,09 έως 1,62), το rivaroxaban 20 mg δύο φορές την ημέρα από το apixaban 5 mg δύο φορές την ημέρα (1,45, 1,19 έως 1,78) και το rivaroxaban 2 δύο φορές την ημέρα από το edoxaban 60 mg μία φορά την ημέρα (1,31, 1,07 έως 1,59). Ο κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερος για τα περισσότερα

DOAC σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, ενώ ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας ήταν υψηλότερος με ορισμένα από του στόματος αντιπηκτικά από τη βαρφαρίνη. Το Apixaban 5 mg δύο φορές την ημέρα κατατάχθηκε ως το υψηλότερο για τα περισσότερα αποτελέσματα και ήταν οικονομικά αποδοτικό σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Η δικτυακή μετα-ανάλυση ενημερώνει την επιλογή των από του στόματος αντιπηκτικών άμεσης δράσης για την πρόληψη του εγκεφαλικού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Πολλά από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης έχουν καθαρό όφελος σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Μια δοκιμή που θα συγκρίνει άμεσα τα από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης θα ξεπερνούσε την ανάγκη για έμμεσες συγκρίσεις που πρέπει να γίνονται μέσω μετα-ανάλυσης δικτύου³².

A5. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη θεραπευτική επιλογή για την πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι τα από του στόματος αντιπηκτικά νέας ή παλαιάς γενιάς. Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικά με τα παλιάς γενιάς από του στόματος αντιπηκτικά στην πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, με μειωμένο κίνδυνο αιμορραγίας απειλητικής για τη ζωή. Επιπλέον, η συνεχής παρακολούθηση αυτών των φαρμάκων στο αίμα του ασθενούς δεν απαιτείται κατά τη συνήθη χρήση. Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να εμφανιστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ως εκ τούτου, ο στόχος της μελέτης των Wańkowicz και συν. (2021) ήταν να διερευνήσει το πρότυπο των παραγόντων κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν νέα από του στόματος αντιπηκτικά. Η πολυκεντρική μας αναδρομική μελέτη περιελάμβανε 2032 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η πειραματική ομάδα αποτελούνταν από 256 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με νέα από του στόματος αντιπηκτικά. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 1776 ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό χωρίς συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν θεραπεία με νέα από του στόματος αντιπηκτικά είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν θρομβωτικούς, προαθηρογόνους και προφλεγμονώδεις παράγοντες εκτός από τους εμβολικούς παράγοντες που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή. Επομένως, η αποκλειστική λήψη νέων από του στόματος αντιπηκτικών είναι

ανεπαρκής για την προστασία αυτής της ομάδας ασθενών από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο³³.

A6. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά έναντι της βαρφαρίνης για την πρόληψη του εγκεφαλικού σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο. Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε κλινικές δοκιμές, τα πραγματικά δεδομένα των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών έναντι της βαρφαρίνης για δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε διοικητικούς ισχυρισμούς ή δεν έχουν επικεντρωθεί σε αποτελέσματα με επίκεντρο τον ασθενή. Σκοπός της έρευνας των Xian και συν. (2019) ήταν η διερεύνηση της κλινικής αποτελεσματικότητας των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (dabigatran, rivaroxaban ή apixaban) έναντι της βαρφαρίνης μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή. Αυτή η μελέτη κοόρτης περιελάμβανε ασθενείς που ήταν 65 ετών και άνω, είχαν κολλική μαρμαρυγή, δεν είχαν αντιπηκτική αγωγή και πήραν εξιτήριο από 1041 νοσοκομεία που σχετίζονται με το Get With The Guidelines-Stroke για οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό μεταξύ Οκτωβρίου 2011 και Δεκεμβρίου 2014. Τα δεδομένα συνδέθηκαν με το Medicare αξιώσεις για μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (έως τον Δεκέμβριο του 2015). Οι αναλύσεις ολοκληρώθηκαν τον Ιούλιο του 2018. Διερευνήθηκε απευθείας από του στόματος αντιπηκτικά έναντι συνταγογράφησης βαρφαρίνης κατά την έξοδο. Τα πρωταρχικά αποτελέσματα ήταν ο χρόνος στο σπίτι, μια μέτρηση με επίκεντρο τον ασθενή που ορίστηκε ως ο συνολικός αριθμός ημερών χωρίς θάνατο και νοσηλεία στο νοσοκομείο μετά την έξοδο από το νοσοκομείο και μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα. Μια μέθοδος στάθμισης βαθμολογίας τάσης-επικάλυψης χρησιμοποιήθηκε για να ληφθούν υπόψη οι διαφορές στα παρατηρούμενα χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων. Από 11662 επιζώντες από οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό (διάμεση ηλικία [διατεταρτημόριο εύρος], 80 [74-86] έτη), 4041 (34,7%) έλαβαν εξιτήριο με απευθείας από του στόματος νέα αντιπηκτικά και 7621 με βαρφαρίνη. Εκτός από τις βαθμολογίες της κλίμακας εγκεφαλικών επεισοδίων του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (διάμεσος [διατεταρτημόριο εύρος], 4 [1-9] έναντι 5 [2-11]), τα βασικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων. Οι ασθενείς που πήραν εξιτήριο με απευθείας από του στόματος αντιπηκτικά (έναντι βαρφαρίνης) είχαν περισσότερες ημέρες στο σπίτι (μέσος όρος [SD],

287,2 [114,7] έναντι 263,0 [127,3] ημέρες· προσαρμοσμένη διαφορά, 15,6 [99% CI, 9,0-22,1] ημέρες) κατά την πρώτη έτος μετά την έξοδο και είχαν λιγότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρά ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου [aHR], 0,89 [99% CI, 0,83-0,96]). Επίσης, σε ασθενείς που έλαβαν άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά, υπήρξαν λιγότεροι θάνατοι (aHR, 0,88 [95% CI, 0,82-0,95]· P <,001), επανεισαγωγές για όλες τις αιτίες (aHR, 0,93 [95% CI, 0,88-0,97])· P = ,003), καρδιαγγειακές επανεισαγωγές (aHR, 0,92 [95% CI, 0,86-0,99]· P = ,02), αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια (aHR, 0,69 [95% CI, 0,50-0,95], P = 02), και νοσηλεία με αιμορραγία (aHR, 0,89 [95% CI, 0,81-0,97], P = ,009) αλλά υψηλότερο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας (aHR, 1,14 [95% CI, 1,01-1,30], P = .03) . Συμπερασματικά, σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και κολπική μαρμαρυγή, η απευθείας από του στόματος χρήση αντιπηκτικών κατά την έξοδο συσχετίστηκε με καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε σχέση με τη βαρφαρίνη³⁴.

A7. Η αυξημένη χρήση νέων από του στόματος για τον έλεγχο της κολπικής μαρμαρυγής οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην υπόθεση ότι είναι εξίσου αποτελεσματικά με τη βαρφαρίνη στην πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού, ενώ θέτουν τους ασθενείς σε χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Για να ελεγχθεί αυτή η υπόθεση, πραγματοποιήθηκε από τους Shpak και συν (2018) μια αναδρομική μελέτη της σχετικής συχνότητας εγκεφαλικών επεισοδίων μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν νέα από του στόματος αντιπηκτικά έναντι εκείνων που λαμβάνουν βαρφαρίνη. Η σχετική επίπτωση του εγκεφαλικού επεισοδίου στις 2 ομάδες ασθενών συγκρίθηκε χρησιμοποιώντας αναλογίες πιθανοτήτων και ακριβείς δοκιμές Fisher για τη σημασία χρησιμοποιώντας ένα σύνολο δεδομένων 71.365 για νέα από του στόματος αντιπηκτικά και 59.546 ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη. Επιπλέον, οι 7033 ασθενείς με ιστορικό τόσο βαρφαρίνης όσο και νέας από του στόματος χρήσης αντιπηκτικών αναλύθηκαν ως ξεχωριστή κοόρτη. Υπάρχει μια σημαντικά υψηλότερη (αναλογία πιθανοτήτων=1,29,<0,001) συχνότητα ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων μεταξύ των ασθενών στους οποίους συνταγογραφήθηκαν νέα από του στόματος αντιπηκτικά σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν βαρφαρίνη. Η σχετική συχνότητα των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν επίσης υψηλότερη για κάθε μεμονωμένο νέο από του στόματος αντιπηκτικό σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (αυτές οι

υψηλότερες συχνότητες είναι στατιστικά σημαντικές για το dabigatran και το arixaban, αν και όχι για το edoxaban και το rivaroxaban). Υπάρχει χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ενδοκρανιακών αιμορραγιών και μη τραυματικών αιμορραγιών γενικά μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν νέα από του στόματος αντιπηκτικά, σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Οι συγκρίσεις των δημογραφικών και κλινικών προφίλ των ασθενών που λαμβάνουν νέα από του στόματος αντιπηκτικά με αυτούς που λαμβάνουν βαρφαρίνη δεν δείχνουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε νέους ασθενείς με από του στόματος χορήγηση αντιπηκτικών. Στην πραγματικότητα, οι ασθενείς που λαμβάνουν νέα από του στόματος αντιπηκτικά τείνουν να διατρέχουν χαμηλότερο γενικό κίνδυνο για ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Επειδή η νέα από του στόματος χρήση αντιπηκτικών σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μαζί με χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγιών από τη χρήση βαρφαρίνης, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη είναι πιο έντονα αντιπηκτικοί. Το παρατηρούμενο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι δευτερεύουσα συνέπεια του ελέγχου της δοσολογίας ή εναλλακτικά αποτέλεσμα διαφορετικών αντιπηκτικών επιδράσεων μεταξύ των διαφορετικών φαρμάκων³⁵.

A8. Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία, η οποία κυμαίνεται από 0,1% σε ασθενείς <55 ετών έως >9% σε οκταγενή ασθενείς. Ένα σημαντικό ζήτημα αντιπροσωπεύεται από τον 5 φορές αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Ως εκ τούτου, ο ρόλος της αντιπηκτικής είναι κεντρικός. Μέχρι πριν από λίγα χρόνια, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K και η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους αντιπροσώπευαν τη μόνη επιλογή για την πρόληψη των θρομβοεμβολών, αν και με κινδύνους. Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν αλλάξει ριζικά τη διαχείριση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, βελτιώνοντας τόσο το προσδόκιμο ζωής όσο και την ποιότητα ζωής. Η ανασκόπηση των Caturano και συν. (2019) στοχεύει να συνοψίσει την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση ανταγωνιστών βιταμίνης K και νέων από του στόματος αντιπηκτικών στην κολπική μαρμαρυγή, υπό το φως των νέων ευρημάτων. Συμπερασματικά, δεδομένης της εξαιρετικής πολυπλοκότητας αυτού του σεναρίου, το οποίο περιλαμβάνει πολλαπλά επαγγελματικά πρόσωπα, θα άξιζε τον κόπο να θεσπιστούν τυποποιημένα πρωτόκολλα και ερευνητικά μοντέλα

προσανατολισμένα στην ανάπτυξη κλινικών οδών. Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσε να βελτιωθεί η διαχείριση ασθενών υπό από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, υποψηφίων για επεμβάσεις χειρουργικών και επεμβατικών επεμβάσεων, ειδικά υπό το φως των νέων εμπορικών από του στόματος αντιπηκτικών³⁶.

A9. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που συγκρίνουν κάθε από του στόματος αντιπηκτικό που δεν είναι ανταγωνιστής της βιταμίνης K με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή που είχαν προηγούμενο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Χρησιμοποιώντας αξιώσεις Market Scan από τον Ιανουάριο του 2012 έως τον Ιούνιο του 2015, εντοπίστηκαν ενήλικες που ξεκίνησαν πρόσφατα από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, με ≥ 2 κωδικούς διάγνωσης για μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή, ιστορικό προηγούμενου ισχαιμικού εγκεφαλικού/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και ≥ 180 ημέρες συνεχούς ιατρικής και συνταγογράφησης οφέλη πριν από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής. Πραγματοποιήθηκαν τρεις αναλύσεις που συγκρίνουν κούρτες ταιριασμένες με τη βαθμολογία τάσης 1:1 του apixaban έναντι της βαρφαρίνης (n=2514), του dabigatran έναντι της βαρφαρίνης (n=1962) και του rivaroxaban έναντι της βαρφαρίνης (n=5208). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν έως ότου εμφανιστεί ένα συνδυασμένο τελικό σημείο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή μείζονος αιμορραγίας, αλλαγής/διακοπής του δείκτη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής, αποσύνδεσης ασφάλισης ή λήξης της παρακολούθησης. Η μέση παρακολούθηση ήταν 0,5 έως 0,6 έτη για όλες τις ταιριασμένες κούρτες. Χρησιμοποιώντας την παλινδρόμηση Cox, ούτε το apixaban ούτε το dabigatran μείωσαν το συνδυασμένο πρωτεύον τελικό σημείο του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή της ενδοκρανιακής αιμορραγίας (αναλογία κινδύνου [HR], 0,70· 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,33-1,48 και HR, 0,53, 90% CI, 0,53, 90%. -1,07) και είχε μη σημαντική επίδραση στους κινδύνους μείζονος αιμορραγίας (HR, 0,79; 95% CI, 0,38-1,64 και HR, 0,58; 95% CI, 0,26-1,27) έναντι της βαρφαρίνης. Το rivaroxaban μείωσε το συνδυασμένο τελικό σημείο του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή της ενδοκρανιακής αιμορραγίας (HR, 0,45; 95% CI, 0,29-0,72) χωρίς επίδραση στη μείζονα αιμορραγία (HR, 1,07; 95% CI, 0,71-1,61). Η ενδοκρανιακή αιμορραγία εμφανίστηκε σε ρυθμούς 0,16 έως 0,61 συμβάντων ανά 100

ανθρωποέτη στις 3 αναλύσεις από του στόματος αντιπηκτικών μη ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, χωρίς σημαντική διαφορά για οποιοδήποτε από του στόματος αντιπηκτικό μη ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ έναντι της βαρφαρίνης. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη των Coleman και συν. (2017) για τα 3 από του στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου είναι σχετικά συνεπή με τις αντίστοιχες δοκιμές φάσης III και τις προηγούμενες αναλύσεις της υποομάδας εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου. Όλα τα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν ήταν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ δεν φάνηκαν να επιδρούν χειρότερα όσον αφορά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, την ενδοκρανιακή αιμορραγία ή τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας συγκριτικά με τη βαρφαρίνη³⁷.

A10. Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και προηγούμενο εγκεφαλικό έχουν ταξινομηθεί ως υψηλού κινδύνου σε όλα τα σχήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου. Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των Νέων Από του στόματος αντιπηκτικών με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή και προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 14527 ασθενείς, οι οποίες συνέκριναν Νέα Από του στόματος Αντιπηκτικά (arixaban, dabigatran και rivaroxaban) με βαρφαρίνη. Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και το κύριο τελικό σημείο ασφάλειας ήταν η ενδοκρανιακή αιμορραγία. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα τυχαίων επιδράσεων για τη συγκέντρωση δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Τα λογισμικά RevMan και Stata χρησιμοποιήθηκαν για άμεσες και έμμεσες συγκρίσεις, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, τα αποτελέσματα των Νέων Από του στόματος αντιπηκτικών δεν ήταν στατιστικά διαφορετικά από αυτά της βαρφαρίνης, στη μείωση του εγκεφαλικού (Odds Ratio [OR] 0,86, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,73-1,01), αναπηρικό και θανατηφόρο εγκεφαλικό (OR 0,85, 95% CI 0,71-1,04)

και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (OR 0,90, 95% CI 0,79 -1,02). Η τυχαιοποίηση σε νέα από του στόματος αντιπηκτικά συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας (OR 0,42, 95% CI 0,25-0,70). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ apixaban, dabigatran (110 mg BID και 150 mg BID) και rivaroxaban. Η μείζονα αιμορραγία ήταν σημαντικά χαμηλότερη με το apixaban και το dabigatran (110 mg BID) σε σύγκριση με το dabigatran (150 mg BID) και το rivaroxaban³⁸.

Κεφάλαιο 6. Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση με δείγμα ασθενών πάνω από 250 χιλιάδες, με κολπική μαρμαρυγή και προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο επιβεβαιώνει τη σημαντικότητα των νέων αντιθρομβωτικών φαρμάκων δηλαδή ότι, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, συνδέονται με τα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σημαντική μείωση του εγκεφαλικού, εγκεφαλικού ή συστηματικού εμβολής, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Σε μετα-ανάλυση του Ntaiou και συν. (2017) αναφέρεται ότι τα αντιπηκτικά από το στόμα μη βιταμίνης Κ σε σύγκριση με τα από του στόματος αντιπηκτικά μη ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ της βαρφαρίνης σχετίζονται με σημαντική μείωση του εγκεφαλικού, του εγκεφαλικού ή της συστηματικής εμβολής, του αιμορραγικού εγκεφαλικού και του ενδοκρανιακού εγκεφαλικού³¹.

Όπως αναφέρεται στην López-López και συν. (2017) όλα τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά μειώνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Ο κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν χαμηλότερος για το dabigatran αλλά υψηλότερος για παρεμβολές κατά των αιμοπεταλίων από ό, τι για τη βαρφαρίνη. Ακόμη υπήρχαν ενδείξεις υψηλότερου κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής με το edoxaban 60 mg μία φορά την ημέρα και το rivaroxaban 20 mg μία φορά την ημέρα από ό, τι με το dabigatran 150 mg δύο φορές την ημέρα³².

Ακόμη όσον αφορά στην έρευνα του Liang και συν. (2020) διαπιστώθηκε ότι σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, η εδοξαμπάνη μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου και μείζονος και μη μείζονος αιμορραγίας. Η αντιπηκτική δράση και η ασφάλεια της εδοξαμπάνης μπορεί να είναι καλύτερες από αυτές της βαρφαρίνης. Το ίδιο διαπιστώθηκε και στην έρευνα του Fernandez και συν (2015) όπου το σχήμα χαμηλής δόσης εδοξαμπάνης συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας από άλλα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού και συστηματικής εμβολής σε σύγκριση με το apixaban και το dabigatran. Μεταξύ των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή το σχήμα υψηλής δόσης εδοξαμπάνης μπορεί να προσφέρει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα άλλα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ,

αλλά με σημαντικό όφελος στην αιμορραγία σε σχέση με το rivaroxaban και το dabigatran^{29,30}.

Από την άλλη ο Wańkowicz και οι συνεργάτες του σε φετινή έρευνα διαπίστωσαν ότι η αποκλειστική λήψη νέων από του στόματος αντιπηκτικών είναι ανεπαρκής για την προστασία ομάδας ασθενών με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ενώ ο Xian και οι συνεργάτες του δύο χρόνια νωρίτερα στην μελέτη τους κατέγραψαν ότι σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και κολπική μαρμαρυγή, η απευθείας από του στόματος χρήση αντιπηκτικών κατά την έξοδο συσχετίστηκε με καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε σχέση με τη βαρφαρίνη^{33,34}.

Νωρίτερα ο Shpak και συν. (2018) διαπίστωσαν ότι η νέα από του στόματος χρήση αντιπηκτικών σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μαζί με χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγιών από τη χρήση βαρφαρίνης, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη είναι πιο έντονα αντιπηκτικοί. Ενώ ο Coleman και συν. (2017) κατέγραψαν απλά ότι όλα τα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν ήταν ανταγωνιστές της βιταμίνης K δεν φάνηκαν να επιδρούν χειρότερα όσον αφορά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, την ενδοκρανιακή αιμορραγία ή τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας συγκριτικά με τη βαρφαρίνη^{35,37}.

Σε παλιότερη έρευνα ο Sardar και συν. (2013) επεσήμανε ότι δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ της βαρφαρίνης και των νέων από του στόματος αντιπηκτικών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Όμως η συγκεντρωτική ανάλυση αποκάλυψε χαμηλότερο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας με τη χρήση νέων από του στόματος αντιπηκτικών. Οι σχετικές επιδράσεις του arixaban, του dabigatran (και οι δύο δόσεις) και του rivaroxaban δεν διαφέρουν σημαντικά σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο³⁸.

Το ανώτερο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των από του στόματος αντιπηκτικών μη ανταγωνιστών της βιταμίνης K έναντι της βαρφαρίνης σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η μέτρηση INR, η προσαρμογή της δόσης και οι διατροφικοί περιορισμοί δεν απαιτούνται για ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά μη ανταγωνιστές της βιταμίνης K, παράγουν από του στόματος

αντιπηκτικά μη ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ μια ελκυστική επιλογή για την προφύλαξη από εγκεφαλικό σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή^{39,40}.

Το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των από του στόματος αντιπηκτικών μη ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ ενισχύεται περαιτέρω από την πρόσφατη έρευνα, συμπεριλαμβανομένης της οικονομικής αποδοτικότητας, την ανάπτυξη ειδικών παραγόντων αναστροφής όπως το idarucizumab, το andexanet alpha και το ciraparantag και την επιβεβαίωση των συμπερασμάτων των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών σε το πραγματικό περιβάλλον και εξηγεί τις αυξανόμενες τάσεις στη συνταγογράφηση από του στόματος αντιπηκτικών μη ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ^{41,42,43,44}.

Σε συνδυασμό με τα προαναφερθέντα γεγονότα, η παρούσα μετα-ανάλυση ευνοεί τη χρήση από του στόματος αντιπηκτικών ενός μη ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Η παρούσα μελέτη περιορίζεται από τις εγγενείς ελλείψεις των περισσότερων μετα-αναλύσεων: διαφορές στα κριτήρια επιλογής των τεσσάρων δοκιμών, διαφορές στους ορισμούς των συννοσηροτήτων και των αποτελεσμάτων και διαφορές στη διάρκεια της παρακολούθησης. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι το ποσοστό του χρόνου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη εντός του εύρους της θεραπευτικής Διεθνούς Ομαλοποιημένης Αναλογίας ποικίλλει μεταξύ των δοκιμών.

Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα

Η κολπική μαρμαρυγή φαίνεται ότι σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα νεότερα από του στόματος αντιθρομβωτικά φάρμακα είναι αυτά που επιλέγονται κατά κύριο λόγο στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση καταγράφει κατά πόσο προτιμάται η χορήγηση των νεότερων αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη και κατά πόσο φαίνεται ότι με τη χορήγησή τους υπάρχουν μειωμένες παρενέργειες όπως αιμορραγίες είτε του γαστρεντερικού συστήματος είτε ενδοκράνιες.

Βιβλιογραφία

- [1] **Pistoia F., Sacco S., Tiseo C., Degan D., Ornello R., Carolei A.** “Cardiol. The epidemiology of atrial fibrillation and stroke”. *Clin.*, 2016:34(2):255-68.
- [2] **Stacy ZA, Richter SK.** “Direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: treatment outcomes and dosing in special populations”. *Ther Adv Cardiovasc Dis.*, 2018:12(9):247-262.
- [3] **Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B.** “Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation”. *Lancet Neurol.*, 2019:18(1):117- 126.
- [4] **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: 23(4):301-318.
- [5] **Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH.** “Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *Stroke*, 2018:49(1):98-106.
- [6] **Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Piccini JP; ROCKET-AF Steering Committee and Investigators.** “Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial”. *Eur Heart J.*, 2015:36(5):288-96.
- [7] **Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH.** “Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes”. *Circ Res.*, 2017:120(9):1501-1517.
- [8] **Go AS, Reynolds K, Yang J, Gupta N, Lenane J, Sung SH, Harrison TN, Liu TI, Solomon MD.** “Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study”. *JAMA Cardiol.*, 2018:3(7):601-608.
- [9] **Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C.** “Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model”. *Stroke*, 2016:47(3):895-900.
- [10] **Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NA 3rd.** “The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment”. *Mayo Clin Proc.*, 2016:91(12):1778-1810.
- [11] **Chauhan G, Debette S.** “Genetic Risk Factors for Ischemic and Hemorrhagic Stroke”. *Curr Cardiol Rep.*, 2016:18(12):124.

- [12] **Yew KS, Cheng EM.** “Diagnosis of acute stroke”. *Am Fam Physician*, 2015;91(8):528-36.
- [13] **Meinel TR, Branca M, De Marchis GM, Nedeltchev K, Kahles T, Bonati L, Arnold M, Heldner MR, Jung S, Carrera E, Dirren E, Michel P, Strambo D, Cereda CW, Bianco G, Kägi G, Vehoff J, Katan M, Bolognese M, Backhaus R, Salmen S, Albert S, Medlin F, Berger C, Schelosky L, Renaud S, Niederhauser J, Bonvin C, Schaerer M, Mono ML, Rodic B, Tarnutzer AA, Mordasini P, Gralla J, Kaesmacher J, Engelter S, Fischer U, Seiffge DJ; Investigators of the Swiss Stroke Registry.** “Prior Anticoagulation in Patients with Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation”. *Ann Neurol.*, 2021;89(1):42-53.
- [14] **Masaki Ohsawa, Tomonori Okamura, Kozo Tanno, Kunjaki Ogasawara, Kazuyoshi Itai, Yuki Yonekura, Kazuki Konishi, Shinichi Omama, Naomi Miyamatsu, Tanvir Chowdhury Turin, Yoshihiro Morino, Tomonori Itoh, Toshiyuki Onoda, Kiyomi Sakata, Yasuhiro Ishibashi, Shinji Makita, Motoyuki Nakamura, Fumitaka Tanaka, Toru Kuribayashi, Mutsuko Ohta, Akira Okayama.** “Risk of stroke and heart failure attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly people: Results from a five-year prospective cohort study of Japanese community dwellers”. *J Epidemiol.*, 2017; 27 (8): 360-367.
- [15] **Altiok E, Marx N.** “Oral Anticoagulation”. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(46):776-783.
- [16] **Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H.** “Perioperative atrial fibrillation and the long- term risk of ischemic stroke”. *JAMA*, 2014;312(6):616-22.
- [17] **Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C.** “Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study”. *BMJ.*, 2011;342:d124.
- [18] **Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D, Almog S, Halkin H.** “Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics”. *Br J Clin Pharmacol.*, 2010;70(2):164-70.
- [19] **Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI.** “Meta- analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation”. *Ann Intern Med.*, 2007;146(12):857-67.
- [20] **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators.** “Apixaban versus

warfarin in patients with atrial fibrillation". *N Engl J Med.*, 2011;365(11):981-92.

- [21] **Reilly PA, Lehr T., Connolly SJ, Yusuf S., Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L; RE-LY Investigators.** "The effect of dabigatran plasma concentrations and patients characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.*, 2014;63(4):321-8.
- [22] **Eri Toda Kato, Robert P. Giugliano, Christian T. Ruff, Yukihiko Koretsune, Takeshi Yamashita, Robert Gabor Kiss, Francesco Nordio, Sabina A. Murphy, Tetsuya Kimura, James Jin, Hans Lanz, Michele Mercuri, Eugene Braunwald, Elliott M. Antman.** "Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF – TIMI 48 Trial". *J Am Heart Assoc.*, 2016;5(5): e003432.
- [23] **Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Becker RC, Breithardt G, Hacke W, Hankey GJ, Nessel CC, Singer DE, Berkowitz SD, Piccini JP, Mahaffey KW, Fox KA; ROCKET AF Steering Committee and Investigators.** "Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial)". *Am Heart J.*, 2015;170(4):675-682.e8.
- [24] **Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L, Wallentin L.** "Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial". *Eur Heart J.*, 2014;35(28):1864-72.
- [25] **Roever, L.** "PICO: Model for Clinical Questions". *Evidence-Based Medicine*, 2018;3(2):1000115.
- [26] **Chrastina, J.** "PICO (T) and PCD formats of clinically relevant questions in the conceptualization of special education research". *Journal of Exceptional People*, 2016;1:31-40.
- [27] **Littlewood, A., Kloukos, D.** "Searching the literature for studies for a systematic review. Part 1: Identifying search concepts in a question". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2019;155(2):299–301.
- [28] **Pagatpatan, Jr, Celso, Arevalo, J.** Systematic Literature Search Strategies for the Health Sciences. *The Philippine Journal of Nursing*, 2016;86: 48-55.
- [29] **Liang X, Xie W, Lin Z, Liu M.** The efficacy and safety of edoxaban versus warfarin in preventing clinical events in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Anatol J Cardiol.* 2021;25(2):77-88.

- [30] **Fernandez MM, Wang J, Ye X, Kwong WJ, Sherif B, Hogue S, Sherrill B.** Systematic review and network meta-analysis of the relative efficacy and safety of edoxaban versus other nonvitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and CHADS2 score ≥ 2 . *SAGE Open Med.* 2015;23,3:2050312115613350.
- [31] **Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P.** Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*, 2017;12(6):589-596.
- [32] **López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Bodalia PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R.** Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*, 2017;359:j5058.
- [33] **Wańkiewicz, P. Staszewski, J. Dębiec, A. Nowakowska-Kotas, M. Szylińska, A. Rotter, I.** Ischemic Stroke Risk Factors in Patients with Atrial Fibrillation Treated with New Oral Anticoagulants. *J. Clin. Med.*, 2021;10, 1223.
- [34] **Xian Y, Xu H, O'Brien EC, et al.** Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Older Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: Findings From the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *JAMA Neurol.*, 2019;76(10):1192–1202
- [35] **Shpak M, Ramakrishnan A, Nadasdy Z, Cowperthwaite M, Fanale C.** Higher Incidence of Ischemic Stroke in Patients Taking Novel Oral Anticoagulants. *Stroke*, 2018;49(12):2851-2856.
- [36] **Caturano, A., Galiero, R., & Pafundi, P. C.** Atrial Fibrillation and Stroke. A Review on the Use of Vitamin K Antagonists and Novel Oral Anticoagulants. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2019;55(10): 617.
- [37] **Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ.** Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 2017;48(8):2142-2149.
- [38] **Sardar P, Chatterjee S, Wu W-C, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S, et al.** New Oral Anticoagulants Are Not Superior to Warfarin in Secondary Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attacks, but Lower the Risk of Intracranial Bleeding: Insights from a Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparisons. *PLoS ONE*, 2013; 8(10): e77694.

- [39] **Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, et al.** Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart*, 2012; 98: 573–578
- [40] **Deitelzweig S, Amin A, Jing Y, et al.** Medical cost reductions associated with the usage of novel oral anticoagulants vs warfarin among atrial fibrillation patients, based on the RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE trials. *J Med Econ*, 2012; 15: 776–785.
- [41] **Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al.** Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*, 2015; 386: 680–690
- [42] **Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al.** Andexanet Alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*, 2016; 375: 1131–1141
- [43] **Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al.** XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2016; 37: 1145–1153
- [44] **Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E and Orrico KB.** Dabigatran versus warfarin for atrial fibrillation in real-world clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016; 9: 126–134