



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

# **"ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ"**

υπό

**ΜΑΡΙΑ Ι. ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ**

Ειδικευμένου Παθολογίας

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

Λάρισα, 2022

### **Επιβλέπων:**

Γρηγόριος Γιαμούζης, *Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Γρηγόριος Γιαμούζης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (*Επιβλέπων*),
2. Γιώργος Ντάϊος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Κωνσταντίνος Παππάς, Καρδιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝ Ιωαννίνων

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

Ischemic Strokes in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Anticoagulation for Primary & Secondary Prevention

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα εργασία δεν θα μπορούσε να είχε ολοκληρωθεί χωρίς την πολύτιμη βοήθεια σημαντικών ανθρώπων που με στήριξαν σε αυτή τη δύσκολη προσπάθεια. Καταρχήν θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα Καθηγητή Γρηγόριο Γιαμούζη, ο οποίος με στήριξε και με συμβούλευσε σε όλη την πορεία της συγγραφής της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια μου που με στήριξε ηθικά και πρακτικά σε όλη την πορεία παρακολούθησης του παρόντος μεταπτυχιακού προγράμματος καθώς και τους συναδέλφους μου που έδειξαν και αυτοί την ανάλογη κατανόηση στην προσπάθεια μου.

## **Περίληψη**

Το εγκεφαλικό επεισόδιο θεωρείται η δεύτερη κυριότερη κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας, παρουσιάζοντας αυξητική τάση. Ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου να υποστούν καρδιοεμβολικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως επίσης και να υποτροπιάσουν παρά την χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας, μετά την πρόκληση του πρώτου εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η παρούσα διπλωματική εργασία ερευνά τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή σε επίπεδο πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης. Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε ήταν βιβλιογραφική συστηματική ανασκόπηση προγενέστερων άρθρων για το προαναφερόμενο ζήτημα. Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 20 άρθρα που εμπεριείχαν ποσοτικά και ποιοτικά δεδομένα.

Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαφάνηκε ότι η αντιπηκτική αγωγή θεωρείται η καταλληλότερη θεραπεία για τον περιορισμό των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Ωστόσο απαιτείται να πραγματοποιηθούν ευρύτερες έρευνες για τη συσχέτιση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και την κοιλιακή μαρμαρυγή όσον αφορά την αντιπηκτική αγωγή, τόσο στο εξωτερικό, όσο και στην Ελλάδα, καθώς η βιβλιογραφία είναι πολύ περιορισμένη.

## **Λέξεις Κλειδιά :**

Κοιλιακή μαρμαρυγή, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αντιπηκτική θεραπεία.

## **Abstract**

Stroke is considered the second leading cause of death and disability, showing an increasing trend. Patients with atrial fibrillation are a group at high risk of suffering a cardioembolic or hemorrhagic stroke, as well as of relapsing despite the administration of drug therapy, after causing the first stroke.

This thesis investigates ischemic strokes in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation at the level of primary and secondary prevention. The research carried out was a bibliographic systematic review of previous articles on the aforementioned issue. The research sample consisted of 20 articles that contained quantitative and qualitative data.

The results of the research showed that anticoagulation is considered the most appropriate treatment for limiting ischemic strokes in patients with atrial fibrillation. However, it is necessary to carry out wider research on the association of ischemic stroke and atrial fibrillation regarding anticoagulant treatment, both abroad and in Greece, as the literature is very limited.

## **Key words:**

Atrial fibrillation, ischemic stroke, anticoagulant therapy.

## Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	7
Κεφάλαιο 2. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο .....	9
2.1 Ορίζοντας το Ισχαιμικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο .....	9
2.2 Επιδημιολογικά Δεδομένα.....	10
2.3 Παράγοντες Κινδύνου .....	11
2.4 Συμπτώματα – Επιπλοκές.....	12
2.5 Διάγνωση – Αντιμετώπιση .....	13
Κεφάλαιο 3. Κολπική Μαρμαρυγή .....	15
3.1 Ορίζοντας την Κολπική Μαρμαρυγή .....	15
3.2 Επιδημιολογικά Δεδομένα.....	16
3.3 Παράγοντες Κινδύνου .....	17
3.4 Συμπτώματα .....	19
3.5 Διάγνωση – Αντιμετώπιση .....	19
3.6 Επιπλοκές .....	20
Κεφάλαιο 4. Ισχαιμικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο & Κολπική Μαρμαρυγή .....	21
4.1 Παθοφυσιολογία της Κολπικής Μαρμαρυγής & Ισχαιμικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο .....	21
4.2 Κίνδυνος Θρομβοεμβολής στην Κολπική Μαρμαρυγή.....	23
4.3 Πρόληψη Ισχαιμικού Εγκεφαλικού Επεισοδίου στην Κολπική Μαρμαρυγή.....	24
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	25
Κεφάλαιο 5. Μεθοδολογία έρευνας .....	25
5.1 Σκοπός-Ερευνητικά Ερωτήματα.....	25
5.2 Μεθοδολογία .....	25
5.3 Κριτήρια Ένταξης και Κριτήρια Αποκλεισμού των Ερευνητικών Δεδομένων .....	27
Κεφάλαιο 6. Αποτελέσματα Έρευνας.....	29
6.1 Βιβλιογραφική Συστηματική Ανασκόπηση.....	29
Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα Έρευνας.....	35
7.1. Συζήτηση .....	35
Συμπεράσματα.....	37
Βιβλιογραφία.....	39

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

### 1.1 Εισαγωγικές Παρατηρήσεις

Σε παγκόσμιο επίπεδο το εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί την 2η αιτία θανάτου και τη 2η αιτία μακροχρόνιας αναπηρίας, καθώς το 50% των ασθενών υποφέρει από περιορισμένη κινητικότητα, ενώ το 26% δεν μπορεί να εξυπηρετήσει ούτε τις βασικές καθημερινές ανάγκες του 1-2. Η υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα από το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι άμεσα συσχετισμένη με παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ). Η ΚΜ είναι η πιο συχνή καρδιακή αρρυθμία, η οποία παρουσιάζει αυξητική τάση και κίνδυνο θνησιμότητας<sup>3-4</sup>. Η ΚΜ προκαλείται από μία σειρά σημαντικών αιτιών, όπως είναι για παράδειγμα η αυξανόμενη ηλικία, η υπέρταση, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπνική άπνοια, η καθιστική ζωή και η γενετική προδιάθεση<sup>5-7</sup>.

Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, οι ασθενείς με ΚΜ αντιμετωπίζουν πενταπλάσιο κίνδυνο να υποστούν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>8</sup>. Η μη διάγνωση της ΚΜ θεωρείται ως η βασική αιτία πρόκλησης του 1/3 των κρυπτογενών εγκεφαλικών επεισοδίων<sup>9</sup>. Η κατανόηση της συσχέτισης της ΚΜ με την πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αποτελεί βασικό παράγοντα, ώστε να κατανοηθεί ο ρόλος που μπορεί να διαδραματίσει η δευτερογενής πρόληψη σε επίπεδο φαρμακοθεραπείας. Η φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΜ είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (βαρφαρίνη) ή η από στόματος αντιπηκτική θεραπεία (DOACs) για τη μη βαλβιδική ΚΜ. Τα DOACs που χρησιμοποιούνται στην πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου στην ΚΜ είναι οι αναστολείς του παράγοντα Χα, απιζαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, εντοξαμπάνη και ο άμεσος αναστολέας θρομβίνης η νταμπιγκατράνη. Πλήθος ερευνών έχει καταδείξει ότι μειώνεται κατά 2/3 ο κίνδυνος πρόκλησης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΚΜ μέσω της χρήσης βαρφαρίνης εν συγκρίσει με την χρήση της ασπιρίνης<sup>10-11</sup>. Ωστόσο παρά το προαναφερόμενο όφελος, η θεραπευτική αγωγή έχει απομακρυνθεί τις τελευταίες δεκαετίες από τη χρήση της βαρφαρίνης, στη χρήση των DOACs, τα οποία σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολλών κλινικών μελετών έχουν αποδειχθεί πιο ασφαλή σε σχέση με την βαρφαρίνη<sup>12-15</sup>. Επιπλέον τα DOACs έχουν προβλέψιμα αποτελέσματα χωρίς να είναι ανάγκη να υποβάλλεται ο ασθενής σε τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει εάν η φαρμακευτική πρόληψη σε ασθενείς με ΚΜ συμβάλλει στην μη πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, εξετάζοντας τις ειδικότερες συνθήκες (πχ. φαρμακευτικές ουσίες) που συμβάλλουν στην πρόληψη ή μη των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η εργασία δομείται στο γενικό και στο ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος ορίζεται το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, τα επιδημιολογικά δεδομένα, οι παράγοντες κινδύνου, τα συμπτώματα και οι επιπλοκές από την πρόκληση του, ο τρόπος διάγνωσης και αντιμετώπισης του. Επίσης ορίζεται η ΚΜ, τα επιδημιολογικά δεδομένα της, οι παράγοντες κινδύνου, τα συμπτώματα, οι επιπλοκές και η αντιμετώπιση της. Συνάμα στο γενικό μέρος γίνεται αναφορά στην παθοφυσιολογία της ΚΜ και στην πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, στον κίνδυνο θρομβοεμβολής από την ΚΜ καθώς και στον τρόπο πρόληψης του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου στην περίπτωση της ΚΜ.

Στο ειδικό μέρος περιγράφεται η μεθοδολογία που ακολούθησε η έρευνα και συγκεκριμένα ο σκοπός και τα ερευνητικά ερωτήματα που κλήθηκε να απαντήσει, η περιγραφή της βιβλιογραφικής συστηματικής ανασκόπησης και των λόγων της επιλογής της, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των ερευνητικών δεδομένων, τα αποτελέσματα της έρευνας, η συζήτηση και τα συμπεράσματα.



## Κεφάλαιο 2. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

### 2.1 Ορίζοντας το Ισχαιμικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αφορά την διαταραχή εκείνης της εγκεφαλικής λειτουργίας, η οποία προκαλείται λόγω κάποιας αγγειακής αιτιολογίας, με αποτέλεσμα την πρόκληση αιφνίδιας έναρξης νευρολογικών συμπτωμάτων, που επιμένουν για περισσότερες από 24 ώρες. Χαρακτηρίζεται ως νόσημα του κυκλοφορικού συστήματος, καθώς στον όρο περιλαμβάνονται ετερόκλητες αιτίες παθοφυσιολογίας, όπως είναι για παράδειγμα η εμβολή / θρόμβωση ή η αιμορραγία, γι' αυτό το λόγο διακρίνεται σε ισχαιμικό και σε αιμορραγικό. Αποτέλεσμα του ΑΕΕ είναι η οριακή αιμάτωση των κυττάρων του εγκεφάλου ή ακόμη και η πρόκληση του θανάτου του ατόμου λόγω της απουσίας οξυγόνου<sup>16</sup>.

Το οξύ ΑΕΕ έχει ως αιτία εμβολή ή θρόμβωση με τον ασθενή να χάνει αιφνιδίως την κυκλοφορία σε μία εγκεφαλική περιοχή, με αποτέλεσμα την απώλεια της νευρολογικής λειτουργίας. Συνέπεια της προαναφερόμενης κατάστασης είναι η πρόκληση σε μερικές ώρες ή μέρες οιδήματος στην περιοχή, με συνέπεια την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων<sup>17</sup>. Το οξύ ΑΕΕ χρήζει άμεσης αντιμετώπισης όπως συμβαίνει και στην περίπτωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>18</sup>. Υπολογίζεται ότι για κάθε λεπτό που καθυστερεί η επαναιμάτωση της εγκεφαλικής περιοχής που έχει υποστεί το εγκεφαλικό επεισόδιο, χάνονται 2.000.000 νευρώνες<sup>19</sup>.

Το παροδικό ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο (Transient Ischaemic Attack, TIA) αφορά ένα βραχύ σε διάρκεια επεισόδιο νευρολογικής λειτουργίας, το οποίο έχει ως αιτία κάποια εστιακή εγκεφαλική ή αμφιβληστροειδική ισχαιμία και η διάρκεια του είναι λιγότερη της μίας ώρας<sup>20</sup>. Το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο αποτελεί τις περισσότερες φορές προμήνυμα για τον ερχομό ενός εγκεφαλικού επεισοδίου και γι' αυτό το λόγο η αξιολόγηση του θα πρέπει να είναι η ίδια με τις περιπτώσεις των σοβαρών εγκεφαλικών επεισοδίων. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ ταξινομούνται σε θρομβωτικά εγκεφαλικά εμφράγματα, σε εμβολικά ΑΕΕ, σε κενотоπιώδη ισχαιμικά ΑΕΕ, σε αδιευκρίνιστης ή κρυψιγενούς αιτιολογίας<sup>17</sup>.

## 2.2 Επιδημιολογικά Δεδομένα

Το ισχαιμικό επεισόδιο θεωρείται η συχνότερη αιτία, καθώς αντιστοιχεί στο 80-85% των περιστατικών και σε παγκόσμιο επίπεδο αποτελεί σημαντική αιτία για την πρόκληση θανάτων και αναπηριών<sup>19</sup>. Αποτελεί την 2<sup>η</sup> πιο συχνή αιτία θανάτου μετά την ισχαιμική καρδιακή νόσο και την 3<sup>η</sup> αιτία αναπηρίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Θεωρείται ένα από τα πιο σοβαρά προβλήματα υγείας με σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις, καθώς ευθύνεται για την πρόκληση σημαντικών λειτουργικών και νοητικών ελλειμμάτων στους νοσούντες. Περίπου το 1/3 των ασθενών που επιζούν από εγκεφαλικό επεισόδιο εμφανίζουν αναπηρία, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να αυτοεξυπηρετηθούν και να χρειάζονται τη βοήθεια άλλου ατόμου για να ανταπεξέλθουν στην ικανοποίηση των καθημερινών αναγκών τους. Επίσης το 26% των ασθενών εκτιμάται ότι θα πεθάνει ένα μήνα μετά την εκδήλωση του εγκεφαλικού επεισοδίου, με τη θνησιμότητα να ανέρχεται έναν χρόνο μετά στο 37%<sup>21</sup>. Την εικοσαετία 1990- 2010 παρά το γεγονός ότι η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων παρέμεινε σταθερή, ωστόσο αυξήθηκαν κατά 68% τα πρωτοεμφανιζόμενα περιστατικά. Η προαναφερόμενη αύξηση αποτελεί συνέπεια του γεγονότος, ότι έχει αυξηθεί η γήρανση του πληθυσμού, καθώς τα περιστατικά παρατηρούνται σε ηλικίες άνω των 60 ετών. Το ποσοστό των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι πιο χαμηλό στις αναπτυγμένες χώρες, κάτι που συνδέεται με την αύξηση της πρόληψης και την ορθή διαχείριση τους<sup>19</sup>. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, 1.100.000 Ευρωπαίοι παθαίνουν κατά μέσο όρο σε ετήσια βάση εγκεφαλικό επεισόδιο, με το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο να αφορά το 80% των περιστατικών. Αν και παρατηρείται μείωση της συχνότητας εμφάνισης των εγκεφαλικών επεισοδίων, το ποσοστό αύξησης σε νεότερες ηλικίες ενηλίκων αυξάνεται, κάτι που δείχνει την ανάγκη να αναπτυχθούν στρατηγικές πρόληψης. Μάλιστα λόγω της αύξησης του μέσου όρου προσδόκιμου ζωής, αναμένεται ότι θα υπάρξει αύξηση των εγκεφαλικών επεισοδίων, καθώς εκτιμάται ότι μέχρι το 2025, κατά μέσο όρο θα υφίστανται εγκεφαλικό επεισόδιο 1.500.000 Ευρωπαίοι σε ετήσια βάση<sup>22</sup>.

Στην Ελλάδα έχουν πραγματοποιηθεί πολύ λίγες επιδημιολογικές μελέτες όσον αφορά την θνησιμότητα που προκαλεί το ΑΕΕ. Συγκεκριμένα το 2000 καταγράφηκαν 18.745, και το 2014, 14.670 θάνατοι από εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται στα 310 περιστατικά ανά 100.000 άτομα, ηλικίας από 45 έως 85 ετών, παρουσιάζοντας ωστόσο αυξητική τάση, λόγω του γεγονότος, ότι έχουν αυξηθεί οι παράγοντες κινδύνου όπως είναι η υπέρταση, ο διαβήτης, το κάπνισμα, το αλκοόλ, η

καρδιοπάθεια κτλ. Στην Ελλάδα, οι άνδρες προσβάλλονται περισσότερο από τις γυναίκες από εγκεφαλικά επεισόδια, καθώς τα περιστατικά ανά 100.000 είναι 362, ενώ στις γυναίκες ανέρχονται στα 271. Η θνησιμότητα στην Ελλάδα κυμαίνεται σε 130 άτομα ανά 100.000, με το 36% των ασθενών να οδηγείται στο θάνατο μόλις ένα μήνα μετά από την προσβολή του από ΑΕΕ<sup>23</sup>.



Εικ. 1. Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Πηγή: <https://www.tilestwra.com/7-sybtomata-egkefalikon-episodion-stis-gynekes/>

### 2.3 Παράγοντες Κινδύνου

Κάθε άτομο ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου ή φυλής μπορεί να υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η προαναφερόμενη πιθανότητα επηρεάζεται από ένα σύνολο παραγόντων, κάποιοι εκ των οποίων είναι τροποποιήσιμοι, ενώ κάποιοι άλλοι όχι. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες πρέπει να αναφερθούν η ηλικία και το φύλο, η φυλή και η εθνικότητα. Επίσης παράγοντες που εμπεριέχουν υψηλό κίνδυνο πρόκλησης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου θεωρούνται η υπέρταση, η στένωση της καρωτίδας, η υπερχοληστερολαιμία, η κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι ωστόσο εάν αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά, τότε περιορίζεται η εμφάνιση συχνότητας της νόσου. Η θεραπεία της υπέρτασης μάλιστα θεωρείται όχι απλώς αναγκαία, αλλά επιβεβλημένη, καθώς αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες πρόκλησης όχι μόνο ισχαιμικών, αλλά και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων<sup>24</sup>. Στους επιβαρυντικούς παράγοντες για την πρόκληση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου πρέπει να αναφερθούν επίσης το κάπνισμα, το αλκοόλ, η αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς και ο διαβήτης. Δίπλα στα παραπάνω πρέπει ακόμη να συμπεριληφθεί και η ρύπανση της ατμόσφαιρας, οι διατροφικές συνήθειες, η παχυσαρκία, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, οι χρόνιες φλεγμονές, η λήψη

αντισυλληπτικών χαπιών, η ορμονικές θεραπείες, η υπνική άπνοια, το άγχος, η κατάθλιψη, οι γονιδιακές μεταλλάξεις και οι πολλές ώρες εργασίας<sup>21, 25</sup>.

## 2.4 Συμπτώματα – Επιπλοκές

Τα συμπτώματα του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι άμεσα συσχετισμένα με την περιοχή του εγκεφάλου που προσβάλλεται, καθώς επίσης και τον βαθμό που έχει επεκταθεί η βλάβη. Τα συμπτώματα ωστόσο δεν εμφανίζονται παρά μόνο μερικά λεπτά ή δευτερόλεπτα πριν την πρόκληση του εγκεφαλικού επεισοδίου. Ως συμπτώματα της νόσου θεωρούνται<sup>26</sup>: α) το ξαφνικό μούδιασμα στο πρόσωπο, σε άνω ή κάτω άκρα, κυρίως από τη μία πλευρά του σώματος, β) η σύγχυση, η μη δυνατότητα ομιλίας ή κατανόησης, γ) η αδυναμία όρασης, είτε από το ένα, είτε και από τα δύο μάτια, δ) η αδυναμία περπατήματος, η ζάλη, η ανεπαρκής ισορροπία ή ο συντονισμός κινήσεων και ε) ο ξαφνικός και πολύ έντονος πόνος στο κεφάλι αγνώστου αιτιολογίας.

Οι επιπλοκές λόγω της πρόκλησης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου διαφοροποιούνται από άτομο σε άτομο, όντας άμεσα εξαρτώμενες από τη σοβαρότητα του επεισοδίου, τον εντοπισμό του, τον αριθμό των προγενέστερων εγκεφαλικών που μπορεί να έχουν προκληθεί. Αναλόγως με την εγκεφαλική περιοχή που προσβάλλεται, οι βλάβες είναι αρκετά διαφοροποιημένες. Εάν το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο επηρεάσει τα ημισφαίρια του εγκεφάλου, τότε οι βλάβες συνδέονται με την κίνηση, τη συναισθηματική ανεπάρκεια, την όραση, την αίσθηση, την ομιλία, την κατάποση, τις γνωστικές λειτουργίες, το επίπεδο της αντίληψης, τον χωρικό προσανατολισμό, την ανεπάρκεια αυτοεξυπηρέτησης, την ανεπάρκεια ελέγχου της κύστης και του εντέρου και την ανεπάρκεια σεξουαλικής ικανότητας<sup>27</sup>.

Σε περίπτωση που το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο επηρεάσει το δεξί ημισφαίριο, τότε οι βλάβες αφορούν την αδυναμία ή την πλήρη παράλυση της αριστερής πλευράς του σώματος, την εξασθένηση των αισθήσεων, προβλήματα όρασης στο αριστερό οπτικό πεδίο, περιορισμένη γνώση των προβλημάτων λόγω του εγκεφαλικού επεισοδίου που έχει υποστεί το άτομο, χωρικά προβλήματα όσον αφορά την αντίληψη του βάθους, της κατεύθυνσης κτλ., αδυναμία αναγνώρισης μερών του σώματος, αδυναμία κατανόησης χαρτών και εύρεσης αντικειμένων, προβλήματα που αφορούν τη μνήμη, συμπεριφορικές αλλαγές<sup>27</sup>.

Εάν το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο επηρεάσει το αριστερό ημισφαίριο, τότε παρουσιάζεται αδυναμία ή παράλυση της δεξιάς πλευράς του σώματος, εξασθένηση

των αισθήσεων, προβλήματα ομιλίας αλλά και κατανόησης (αφασία), προβλήματα όρασης στα οποία περιλαμβάνεται η αδυναμία του ατόμου να δει το ορθό οπτικό πεδίο κάθε οφθαλμού, περιορισμένη ικανότητα στα μαθηματικά, ή στη δυνατότητα οργάνωσης και αιτιολογίας καθώς και στην ανάλυση αντικειμένων. Στις προαναφερόμενες βλάβες πρέπει να προστεθούν η αλλαγή στη συμπεριφορά, όπως για παράδειγμα η κατάθλιψη, η διστακτικότητα και η επιφυλακτικότητα, η περιορισμένη δυνατότητα ανάγνωσης, γραφής καθώς και η απομνημόνευση νέων πληροφοριών, όπως και γενικότερα η ύπαρξη προβλημάτων μνήμης<sup>27</sup>.

Εάν το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο επηρεάσει την παρεγκεφαλίδα, τότε οι βλάβες αφορούν την αδυναμία του ατόμου να περπατήσει, να συντονίσει τις κινήσεις του και να ισορροπήσει, τη ζάλη, τον πονοκέφαλο, την ναυτία και τον εμετό. Εάν επηρεαστεί το εγκεφαλικό στέλεχος, τότε υφίσταται βλάβες η αναπνοή και η λειτουργία της καρδιάς, ο έλεγχος της θερμοκρασίας του σώματος, η δυνατότητα ισορροπίας και συντονισμού, με αποτέλεσμα την αδυναμία του ατόμου ή την παράλυση, ακόμη και το κώμα. Στην περίπτωση που επηρεαστεί το εγκεφαλικό στέλεχος, είναι πολύ πιθανό ο ασθενής να πεθάνει<sup>27</sup>.

## 2.5 Διάγνωση – Αντιμετώπιση

Η διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου αποτελεί μία διαδικασία εξελισσόμενη, ειδικά κατά την διάρκεια των πρώτων ωρών του γεγονότος, κυρίως στην περίπτωση που η εμφάνιση του δεν μπορεί να διαπιστωθεί με βεβαιότητα, η συμπτωματολογία είναι άτυπη ή μεταβαλλόμενη και ο ασθενής δεν νιώθει καλά ή είναι αναστατωμένος. Σε περίπτωση που ο ασθενής καθυστερήσει να έχει πρόσβαση σε νοσοκομειακή μονάδα, ώστε να υπάρξει απεικονιστικός έλεγχος ή τα αποτελέσματα του μοιάζουν ως φυσιολογικά, τότε η κατάσταση επιτείνεται. Μέσω της διάγνωσης, επιδιώκεται να διευκρινιστεί εάν πρόκειται για εγκεφαλικό επεισόδιο, τη μορφή που έχει, η περιοχή που έχει υποστεί βλάβη, η παθογένεια, η πρόγνωση, εάν υπάρχει άλλη πάθηση που είναι για το άτομο απειλητική. Η διάγνωση περιλαμβάνει την διενέργεια φυσικής ή νευρολογικής εξέτασης, αιματολογικές εξετάσεις, εξετάσεις που αφορούν την απεικόνιση του εγκεφάλου, όπως είναι η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, η απεικόνιση των εγκεφαλικών αγγείων, μέσω της διενέργειας αγγειογραφίας, καθώς και διάφορες εξετάσεις που αφορούν τη λειτουργία της καρδιάς, όπως είναι η καταγραφή του παλμού της καρδιάς, το υπερηχοκαρδιογράφημα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα<sup>28</sup>.

Επίσης σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη διάγνωση, αφορούν το οικογενειακό ιστορικό του ασθενή, την πιθανότητα ύπαρξης εγκεφαλικών επεισοδίων κατά το παρελθόν, τη δραστηριότητα του ατόμου όταν εμφανίστηκε το επεισόδιο, την έναρξη των συμπτωμάτων, την εξέλιξη τους και τα ευρήματα. Επίσης η βαρύτητα του περιστατικού και ο βαθμός που έχει επηρεαστεί το εκάστοτε εγκεφαλικό τμήμα<sup>18</sup>. Το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο αντιμετωπίζεται μέσω μίας σειράς μεθόδων που αποσκοπούν να διαλυθεί ο θρόμβος και κα επαναιματωθεί ο εγκέφαλος του ασθενούς, για να μην υπάρξει νέκρωση. Αναλυτικότερα οι τρόποι αντιμετώπισης είναι οι ακόλουθοι<sup>24</sup>:

- **Χορήγηση ενδοφλέβιας αγωγής με r-tPA:** Εάν γίνει η χορήγηση του φαρμάκου σε χρονικό διάστημα από 3-4,5 ώρες, από τη στιγμή που θα συμβεί το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ο θρόμβος διαλύεται και αποκαθίσταται η ροή του αίματος στην περιοχή που έλαβε χώρα η βλάβη, με αποτέλεσμα να βελτιώνεται σημαντικά η πρόγνωση του ασθενή. Το όφελος από τη θρομβόλυση εκτιμάται στη μείωση της θνησιμότητας, αλλά και της αναπηρίας για τους επόμενους 3-6 μήνες στο 29%.
- **Χορήγηση ενδοαρτηριακής θρομβόλυσης με ουροκινάση ή Tpa:** Η θεραπεία αυτή εφαρμόζεται σε περίπτωση που δεν μπορεί να ληφθεί η προαναφερόμενη θεραπεία λόγω αντενδείξεων στη λήψη του φαρμάκου, είτε γιατί έφθασε ο ασθενής στο νοσοκομείο με καθυστέρηση, είτε γιατί υπάρχει απόφραξη ενός αρκετά μεγάλου εγκεφαλικού αγγείου με όχι καλή πρόγνωση και με υψηλό επίπεδο θνησιμότητας που κυμαίνεται από 30-90%.
- **Μηχανική θρομβοεκτομή:** Αποτελεί μία από τις νεότερες επεμβατικές τεχνικές όπου γίνεται χρήση καθετήρων, οι οποίοι φθάνουν στο αγγείο του εγκεφάλου που έχει φράξει και αφαιρούν τον θρόμβο. Η συγκεκριμένη θεραπεία εφαρμόζεται σε ασθενείς που φτάνουν στο νοσοκομείο σε χρονικό διάστημα 6 ωρών, μετά από τη στιγμή που λαμβάνει χώρα το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Πρόκειται για τις περιπτώσεις των ασθενών που έχει σημειωθεί οξεία απόφραξη σε μεγάλες εγκεφαλικές αρτηρίες. Παρά το γεγονός ότι αυτά τα εγκεφαλικά επεισόδια αφορούν του 1/3 των ισχαιμικών, ωστόσο το ποσοστό αναπηρίας που προκαλείται είναι μεγάλο και είναι υπεύθυνα σχεδόν για το σύνολο της θνησιμότητας. Κάτω από προϋποθέσεις, η συγκεκριμένη τεχνική μπορεί να εφαρμοστεί σε κάποιους ασθενείς, ακόμη και για χρονικό διάστημα 24 ωρών μετά την πρόκληση του εγκεφαλικού επεισοδίου.

## Κεφάλαιο 3. Κολπική Μαρμαρυγή

### 3.1 Ορίζοντας την Κολπική Μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί μία συνήθη χρόνια καρδιακή αρρυθμία, χαρακτηριζόμενη μάλιστα από την επιστημονική κοινότητα ως η μελλοντική αρρυθμολογική μάστιγα και ένα από τα μείζονα προβλήματα για τη δημόσια υγεία. Αποτελεί νόσο του ηλεκτρικού συστήματος του μυ της καρδιάς, που έχει ως συνέπεια την πρόκληση γρήγορου και ακανόνιστου (άρρυθμου) παλμού. Έχει χαρακτηριστεί ως υπερκοιλιακή αρρυθμία, καθώς η πρόκληση της οφείλεται σε ηλεκτρικά σήματα, η εκκίνηση των οποίων λαμβάνει χώρα από έκτοπες εστίες, που εντοπίζονται συνήθως στο στόμιο των πνευμονικών φλεβών, από τις κύριες εξωθητικές κοιλότητες της καρδιάς, δηλαδή τις κοιλίες. Η μη συντονισμένη ηλεκτρική δραστηριότητα στους κόλπους της καρδιάς, έχει ως αποτέλεσμα την μη τακτική σύσπαση τους και τον σημαντικό περιορισμό της απόδοσης, αλλά και του μηχανικού έργου τους<sup>29</sup>.

Η ΚΜ μπορεί να υπάρχει χωρίς ωστόσο την εκδήλωση συμπτωμάτων ή τα συμπτώματα να είναι ανεκτά, όπως για παράδειγμα είναι οι προκάρδιοι παλμοί (φερούγισμα) και η ζάλη. Ωστόσο σε άτομα που πάσχουν από άλλες καρδιακές παθήσεις, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα τα συμπτώματα που θα εκδηλωθεί η ΚΜ να είναι σημαντικά, όπως για παράδειγμα είναι η λιποθυμία, η οξεία δύσπνοια, η συγκοπή, ο πόνος στο θώρακα<sup>30</sup>.

Αναλόγως της διάρκειας της η ΚΜ κατηγοριοποιείται σε παροξυσμική, όταν σταματά μέσα σε χρονικό διάστημα 7 ημερών, σε εμμένουσα, εφόσον διαρκεί πάνω από 7 ημέρες και σε χρόνια, εφόσον το χρονικό διάστημα διάρκειας της ξεπερνά το 1 έτος<sup>31</sup>. Η παροξυσμική σε ποσοστό περισσότερο του 50% των ασθενών διαρκεί για χρονικό διάστημα λιγότερο των 48 ωρών<sup>32</sup>. Η εμμένουσα δεν υποχωρεί αυτόματα, αλλά απαιτείται να υπάρξει είτε φαρμακευτική, είτε ηλεκτρική ανάταξη. Οι δύο προαναφερόμενες μορφές περιλαμβάνονται στις υποτροπιάζοντες τύπους της ΚΜ. Οι ασθενείς με παροξυσμική μορφή σε ποσοστό 2-3% μόνο, θα παραμείνουν σε αυτή την κατάσταση για δεκαετίες<sup>33</sup>.

Ιδιαίτερη κατηγορία θεωρείται η σιωπηλή ΚΜ, η οποία δεν έχει συμπτώματα και θεωρείται βασική αιτία για την εμφάνιση κρυπτογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου, το

οποίο σχετίζεται με το σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα, ειδικότερα σε περιπτώσεις διαβητικών ασθενών<sup>34</sup>. Σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών έχει διαπιστωθεί ότι τα κρυπτογενή εγκεφαλικά επεισόδια είναι υπεύθυνα για το 30% των ισχαιμικών επεισοδίων<sup>35</sup>.

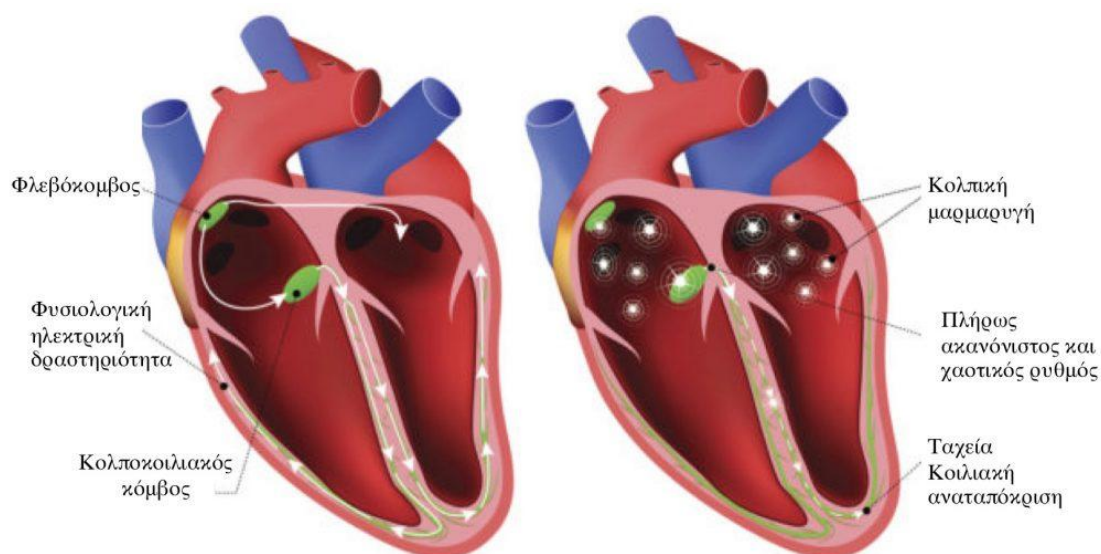
### 3.2 Επιδημιολογικά Δεδομένα

Με βάση τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα, εκτιμάται ότι 1 άτομο στα 100 από το γενικό πληθυσμό θα νοσήσει από ΚΜ, με τον επιπολασμό της νόσου να αυξάνεται στον ηλικιωμένο πληθυσμό, καθώς νοσούν 1 στα 10 άτομα<sup>36</sup>. Βασική αιτία της αύξησης των περιπτώσεων ΚΜ, είναι η συνεχής άνοδος του γηράσκοντος πληθυσμού, καθώς και το γεγονός, ότι αυξάνονται οι ασθένειες που σχετίζονται με την ΚΜ, όπως είναι για παράδειγμα η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια και η στεφανιαία νόσος. Οι περισσότερες περιπτώσεις ΚΜ παρουσιάζονται στην βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη. Το 2010 έπασχαν από ΚΜ, 20.900.000 άνδρες και 12.600.000 γυναίκες παγκοσμίως<sup>3</sup>. 1 στα 4 άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών εκτιμάται ότι στο μέλλον θα νοσήσει από ΚΜ στην Ευρώπη. Ενώ στην Ινδία ο επιπολασμός εκτιμάται στο 0,1%, στην Ευρώπη και στην Αμερική το ποσοστό ανεβαίνει σε 1-2% και στην Αυστραλία στο 4%. Αντίστοιχα στη Γερμανία ο επιπολασμός ανέρχεται στο 2,5%<sup>37</sup>, στο Ηνωμένο Βασίλειο παρατηρήθηκε αύξηση από το 2000 που ήταν στο 2,14%, στο 3,29% το 2016<sup>38</sup>. Τα επιστημονικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι μεγαλύτερος σε άτομα που κατάγονται από την ευρωπαϊκή φυλή, εν συγκρίσει με τους μη Ευρωπαίους<sup>31</sup>. Σύμφωνα με τους Gladstone et al.<sup>39</sup>, 1 στους 6 ασθενείς που πάσχει από κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, είναι πιθανό να πάσχει από μη διαγνωσμένη λανθάνουσα ΚΜ. Μεταξύ 5.600.000 και 15.900.000 ανθρώπων στις Ηνωμένες Πολιτείες προβλέπεται να έχουν ΚΜ μέχρι το 2050 και 17.900.000 άνθρωποι στην Ευρώπη<sup>40</sup>.

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν πολλά εμπειριστατωμένα στατιστικά δεδομένα για την ΚΜ, ώστε να εκτιμηθεί ο επιπολασμός της. Ωστόσο με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία έχει υπολογιστεί ότι ο συνολικός επιπολασμός της ΚΜ ανέρχεται σε 3,9%, παρουσιάζοντας ευθεία αύξηση ανάλογα με τα έτη ζωής. Στα άτομα που είναι ηλικίας μικρότερης των 55 ετών, ο επιπολασμός εκτιμάται στο 0,4%, ενώ όσα είναι άνω των 84 ετών, φτάνει το 10,7%. Καθώς η ηλικία αυξάνει ανά δεκαετία, υπολογίζεται ότι η πιθανότητα να εκδηλωθεί η ΚΜ αυξάνεται κατά 1,67 φορές. Οι ασθενείς με υπέρταση παρουσιάζουν διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν ΚΜ, σε σύγκριση με το πληθυσμό που δεν πάσχει από υπέρταση, ενώ οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια



έχουν 11,85 φορές περισσότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν ΚΜ στην περίπτωση της Ελλάδας<sup>41</sup>.



Εικ. 1 Κολπική Μαρμαρυγή  
Πηγή : <https://drasvestas.gr/service/kolpiki-marmarygi/>

### 3.3 Παράγοντες Κινδύνου

Υπάρχουν παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι θεωρείται ότι αυξάνουν την πιθανότητα εκδήλωσης της ΚΜ, κάποιοι εκ των οποίων είναι ωστόσο τροποποιήσιμοι και κάποιοι άλλοι όχι. Η ΚΜ εμφανίζεται πιο συχνά σε ηλικιωμένους, ενώ άμεσα συσχετιζόμενη με πλήθος συννοσηροτήτων, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια.

Αναλυτικότερα, η γήρανση του πληθυσμού αποτελεί σημαντικό παράγοντα εκδήλωσης της νόσου. Πιο συγκεκριμένα στην Ευρώπη, στην Αυστραλία και στην Βόρεια Αμερική, το 70% των ασθενών με ΚΜ είναι ηλικίας άνω των 65 ετών<sup>3</sup>. Για κάθε πρόσθετη δεκαετία ζωής ο κίνδυνος να εμφανιστεί η νόσος αυξάνεται κατά 2,1 φορές στην περίπτωση των ανδρών και κατά 2,2 φορές στην περίπτωση των γυναικών<sup>42</sup>.

Το ανδρικό φύλο θεωρείται ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση της ΚΜ<sup>43</sup> με τον συγκεντρωτικό επιπολασμό στην περίπτωση των ανδρών να εκτιμάται στο 3,3%, ενώ στη περίπτωση των γυναικών στο 2,4%<sup>42</sup>. Αντίστοιχα η εθνικότητα αποτελεί επίσης μη τροποποιήσιμο προγνωστικό παράγοντα της ΚΜ, καθώς στη λευκή φυλή η επίπτωση είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μαύρη<sup>44</sup>.

Με βάση ερευνητικά αποτελέσματα, τόσο οι πρώην καπνιστές, όσο και οι ενεργοί, φαίνεται ότι παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα κινδύνου να εμφανίσουν ΚΜ<sup>45</sup>.

Οι ενεργοί καπνιστές έχουν διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου και 1,32 φορές περισσότερες πιθανότητες οι πρώην καπνιστές, σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Επίσης σε έρευνα που πραγματοποίησαν οι Mukamal et al.<sup>46</sup>, διαπίστωσαν ότι οι άνδρες που καταναλώνουν την εβδομάδα πάνω από 35 αλκοολούχα ποτά, έχουν 65% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΚΜ, σε σχέση με όσους καταναλώνουν μικρότερη ποσότητα αλκοόλ.

Γραμμική συσχέτιση παρουσιάζεται ανάμεσα στον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και στην εκδήλωση της ΚΜ, καθώς σε σχετικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν διαπιστώθηκε ότι με την αύξηση 1kg/m<sup>2</sup>, αυξάνεται η πιθανότητα να εκδηλωθεί ΚΜ κατά 4,7%. Συνεπώς η παχυσαρκία συνδέεται με την αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης της ΚΜ. Η αρτηριακή υπέρταση επίσης αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης της ΚΜ κατά 80% στους άνδρες και κατά 70% στις γυναίκες<sup>42, 47</sup>. Αντίστοιχα η στεφανιαία νόσος αυξάνει την επικινδυνότητα εκδήλωσης της ΚΜ κατά 1,44 φορές, εν συγκρίσει με τον υγιή πληθυσμό<sup>48</sup>. Οι νοσούντες από στηθάγχη παρουσιάζουν 2,84 φορές κίνδυνο να εκδηλώσουν αρρυθμία<sup>42</sup>.

Οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν 3,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΚΜ<sup>48</sup>, ενώ το 27% των ασθενών με βαλβιδική νόσο, έχει εκτιμηθεί ότι ταυτοχρόνως πάσχει από ΚΜ<sup>49</sup>. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στην Αφρική, στην Ασία και στη Μέση Ανατολή, έχουν καταδείξει ότι οι ασθενείς με ΚΜ παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό σε ρευματική βαλβιδοπάθεια, μία νόσος η οποία στη Δύση λόγω της χρήσης αντιβιοτικών έχει εκλείψει<sup>31,49</sup>.

Η ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή η συνύπαρξη παχυσαρκίας με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η δυσλιπιδαιμία, η υπεργλυκαιμία, αυξάνει κατά 1,6 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης της ΚΜ<sup>42</sup>. Αντίστοιχα τα άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, εν συγκρίσει με τα μη διαβητικά άτομα παρουσιάζουν 1,4 φορές περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από ΚΜ<sup>42</sup>. Ο διαβήτης στην περίπτωση των γυναικών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΚΜ, εφόσον η πιθανότητα να εμφανιστεί αρρυθμία είναι κατά 26% μεγαλύτερος<sup>50</sup>.

Ο υπερθυρεοειδισμός επίσης φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα νόσησης από ΚΜ κατά 1,7 φορές σύμφωνα με τους Ball et al.<sup>42</sup>, ενώ αναλογική συσχέτιση φαίνεται ότι υπάρχει και με την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα έχει διαπιστωθεί ότι η επίπτωση της ΚΜ αυξάνεται αναλόγως του σταδίου που βρίσκεται η νεφρική ανεπάρκεια<sup>31,51</sup>. Συγκεκριμένα έχει καταδειχθεί ότι οι ασθενείς που βρίσκονται στο

1<sup>ο</sup> ή το 2<sup>ο</sup> στάδιο της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας παρουσιάζουν 2,7 περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΚΜ, εν συγκρίσει με τον υγιή πληθυσμό<sup>51</sup>.

Η υπνική άπνοια είναι συσχετισμένη με πλήθος καρδιαγγειακών ασθενειών, όπως για παράδειγμα είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, τα αγγειακά εγκεφαλικά και η αρτηριακή υπέρταση<sup>32</sup>. Μόνο η ύπαρξη του συνδρόμου υπνικής άπνοιας χωρίς την ύπαρξη συννοσηροτήτων, αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης ΚΜ κατά 1,5 φορές<sup>32</sup>.

### 3.4 Συμπτώματα

Ένα μεγάλο μέρος των ασθενών με ΚΜ δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, ωστόσο στην περίπτωση εμφάνισης αυτά αφορούν το αίσθημα παλμών, δηλαδή ο ασθενής νιώθει ξαφνικό φούσκωμα ή ταχυπαλμία στο στήθος. Επίσης ο ασθενής δεν έχει ενέργεια ή αισθάνεται υπερβολική κούραση, ζάλη, κεφαλαλγία ή τάση λιποθυμίας, θωρακική δυσφορία μέσω πόνου ή πίεσης στο στήθος και δύσπνοια είτε κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων, είτε σε κατάσταση ηρεμίας<sup>52</sup>.

### 3.5 Διάγνωση – Αντιμετώπιση

Η ΚΜ διαγιγνώσκεται μέσω της διενέργειας κλινικής καρδιακής εξέτασης, ενώ στη συνέχεια διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα, ώστε να εξαχθεί η διάγνωση. Όταν το πρόβλημα αποτελεί χρόνια και μόνιμη κατάσταση, ο θεράπων ιατρός παραμένει στη διεξαγωγή ενός απλού ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Εάν ωστόσο η ΚΜ παρουσιάζει παροξυσμική μορφή, τότε θεωρείται πιο επικίνδυνη, με αποτέλεσμα να προτείνεται η τοποθέτηση Holter, προκειμένου να υπάρχει 24ώρη παρακολούθηση της καρδιάς του ασθενή. Συνάμα πραγματοποιούνται συχνά εξετάσεις αίματος, όπως και εξετάσεις για τον θυρεοειδή, αλλά και εξετάσεις για τον έλεγχο των ηλεκτρολυτών. Προκειμένου να διαγνωστεί η ακριβής αιτία της ΚΜ, απαιτείται να διενεργηθεί υπερηχοκαρδιογράφημα και να ληφθεί αναλυτικό ιστορικό του ασθενή, ώστε να λάβει την απαιτούμενη αγωγή<sup>53</sup>.

Η θεραπεία της ΚΜ κατά βάση λαμβάνει χώρα με κουμαρινικά αντιπηκτικά φάρμακα (βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, κτλ.) στοχεύοντας να προληφθεί ο σχηματισμός θρόμβων στις καρδιακές κοιλότητες, ειδικότερα δε στο ωτίο του αριστερού κόλπου. Εάν σχηματιστούν οι θρόμβοι και μετακινηθούν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, μπορεί να προκληθούν θρομβοεμβολικές βλάβες, με σημαντικότερη όλων την πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>54</sup>. Η προαναφερόμενη θεραπεία

αποτελεί ανταγωνιστή της βιταμίνης K, προλαμβάνει το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο τεκμηριωμένα καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες με σημαντικότερη όλων την αιμορραγία. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά για να χρησιμοποιηθούν απαιτείται να υπάρχει συστηματική παρακολούθηση του ασθενή και να λαμβάνεται τακτική αιμοληψία του χρόνου προθρομβίνης, μέσω της οποίας αντικατοπτρίζεται η αναστολή του πηκτικού μηχανισμού<sup>54</sup>.

Από το 2009 και έπειτα έχει τεκμηριωθεί η χρήση νέων αντιπηκτικών φαρμάκων τα οποία λαμβάνονται από το στόμα, όπως είναι η απιξαμπάνη, η νταμπιγκατράνη η ριβαροξαμπάνη και η εντοξαμπάνη, προκειμένου να προληφθεί το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο στη μη βαλβιδική ΚΜ<sup>55</sup>. Εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση της ΚΜ αποτελεί ο έλεγχος συχνότητας, δηλαδή η προσπάθεια να διατηρηθούν οι καρδιακοί παλμοί, όσο το δυνατόν σε όρια φυσιολογικά, διαδικασία που λαμβάνει χώρα μέσω της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής<sup>56</sup>.

### 3.6 Επιπλοκές

Η ΚΜ επιφέρει σημαντικές επιπλοκές στους νοσούντες, καθώς λόγω της αρρυθμίας παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα, με τις εισαγωγές στα νοσοκομεία να είναι πιο συχνές, είτε για τον έλεγχο της κατάστασης, είτε για την αντιμετώπιση των επιπλοκών. Τα άτομα που νοσούν από ΚΜ έχουν διπλάσιες πιθανότητες να πεθάνουν συγκρίσει με τους υγιείς, όπως και 4-5 φορές περισσότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς και διπλάσια ή τριπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιακή ανεπάρκεια<sup>31</sup>. Σε σχετική μελέτη που πραγματοποίησαν οι Friberg et al.<sup>57</sup>, διαπίστωσαν ότι το 33% των ασθενών που προβλήθηκαν από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, συνάμα έπασχαν και από ΚΜ<sup>58</sup>. Οι McGrath et al.<sup>59</sup>, σε μελετώντας δείγμα 10.500 ασθενών, διαπίστωσαν ότι όσοι προβλήθηκαν από ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και συγχρόνως έπασχαν από ΚΜ, έτειναν να παρουσιάζουν πιο σοβαρά νευρολογικά προβλήματα, πιο σημαντικές αναπηρίες, εμφάνιζαν αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν ενδονοσοκομειακές επιπλοκές και υψηλότερη θνησιμότητα ένα έτος μετά<sup>54</sup>. Στις επιπλοκές της ΚΜ πρέπει να αναφερθεί και η άνοια, η νόσος Alzheimer, η αγγειακή άνοια, ακόμη και στις περιπτώσεις των ασθενών που δεν έχουν προσβληθεί από εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>60</sup>.

Στις επιπλοκές πρέπει να συμπεριληφθεί επίσης το χαμηλό επίπεδο της σωματικής ευεξίας του πάσχοντα όπως και της ψυχικής υγείας του. 1 στους 3 ασθενείς που

πάσχουν από ΚΜ παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης και άγχους, τα οποία επιμένουν τουλάχιστον για χρονική περίοδο 6 μηνών από την αρχική διάγνωση της νόσου<sup>61</sup>. Οι ασθενείς με διαγνωσμένη ΚΜ χαρακτηρίζονται γενικά από χαμηλό επίπεδο ποιότητας ζωής τόσο σε σωματικό, όσο και σε ψυχικό επίπεδο, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό<sup>62</sup>.

## **Κεφάλαιο 4. Ισχαιμικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο & Κολπική Μαρμαρυγή**

### **4.1 Παθοφυσιολογία της Κολπικής Μαρμαρυγής & Ισχαιμικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο**

Διερευνώντας την παθοφυσιολογία της ΚΜ υποστηρίζεται ότι η εμφάνιση της βασίζεται στην ύπαρξη του συνδυασμού ενός ευάλωτου ανατομικού υποστρώματος των κόλπων και των ειδικών ηλεκτροφυσιολογικών μηχανισμών της. Η δημιουργία εστιών ίνωσης στο κολπικό μυοκάρδιο, οδηγεί στην αναδιαμόρφωση του ανατομικού υποστρώματος και στην τροποποίηση των φυσιολογικών ιδιοτήτων των μυϊκών κυττάρων. Η ίνωση προκαλείται λόγω των φλεγμονών, ή άλλων εκφυλιστικών διαδικασιών, κάτι που δικαιολογεί την υψηλή εμφάνιση της ΚΜ στα ηλικιωμένα άτομα. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των ινοβλαστών και η αυξημένη εναπόθεση συνδετικού ιστού οδηγούν στη διαθρωτική αναδιαμόρφωση<sup>54</sup>. Πιο αναλυτικά, η κολπική ίνωση θεωρείται ένοχη για την εμφάνιση μεταβολών της ανερεθιστότητας και της κυτταρικής αγωγιμότητας, όπως επίσης και του αυτοματισμού. Σημαντική θεωρείται επίσης η συμβολή της υπερφωσφορυλίωσης της φωσφολαμίνης στην αύξηση της διαστολικής διαρροής του  $Ca^{+2}$ , στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, με αποτέλεσμα την πρόκληση της μείωσης της κολπικής ανερέθιστη περιόδου και την προαγωγή της ΚΜ<sup>63</sup>. Η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση αποτελεί επακόλουθο της ανατομικής στηριζόμενη σε δύο βασικούς μηχανισμούς και προωθεί τόσο την εμφάνιση, όσο και τη διαιώνιση της ΚΜ.

Ο πρώτος μηχανισμός είναι ο ενισχυμένος αυτοματισμός. Σύμφωνα με τους Haïssaguerre, et al.<sup>64</sup> οι πνευμονικές βλάβες θεωρούνται ένας σημαντικός παράγοντας εστιακής πηγής, η οποία ευθύνεται για την πρόκληση συχνά παροξυσμικής ΚΜ. Πιο αναλυτικά, η εμφάνιση έκτοπων πολλαπλών εστιών, ο εντοπισμός των οποίων λαμβάνει χώρα στις πνευμονικές φλέβες, με ταχύτατη εκπόλωση, οδηγούν στην πυροδότηση της εκδήλωσης της ΚΜ. Ο μηχανισμός αυτός της εστιακής δραστηριότητας έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση αρρυθμίας, συνθήκη που έχει

τεκμηριώσει πολλές περιστατικά παροξυσμικής ΚΜ, η θεραπεία της οποίας μπορεί να συμβεί μέσω της κατάλυσης των έκτοπων εστιών<sup>65</sup>.

Ο δεύτερος μηχανισμός, είναι αυτός της επανεισόδου των πολλαπλών ανεξάρτητων κυματοειδών κυκλωμάτων, ο οποίος ευθύνεται για την πυροδότηση της ΚΜ και την εκπόλωση των κόλπων με άναρχο και άρρυθμο τρόπο. Ο περιορισμός της ανερέθιστης περιόδου προάγει την επαναφορά, όπως και τη διαίωνιση της ΚΜ. Σύμφωνα με τους Staerk et al.<sup>54</sup> τα κοιλικά υποστρώματα τα οποία διακρίνονται για τις ινωτικές μεταβολές, ειδικότερα η αυξημένη μάζα του αριστερού κόλπου οδηγούν στην επανείσοδο των πολλαπλών κυκλωμάτων.

Οι μεταβολές λειτουργικού και δομικού χαρακτήρα του μυοκαρδίου των κόλπων, καθώς επίσης και η απώλεια της οργανωμένης κοιλικής συστολής και η περιορισμένη ροή του αίματος, κυρίως στον αριστερό κόλπο, οδηγούν στη δημιουργία του κατάλληλου προθρομβωτικού περιβάλλοντος, το οποίο θεωρείται ένοχο για την πρόκληση θρόμβων, η εκπόρευση των οποίων γίνεται από τον αριστερό κόλπο και δημιουργούνται θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η ύπαρξη αριστερού ινώδους κόλπου πληροί το σύνολο των προϋποθέσεων, ώστε να σχηματιστεί θρόμβος της τριάδας του Virchow, δηλαδή να υπάρξει στάση του αίματος, να διαταραχθεί το ενδοθήλιο και να συμβεί υπερπηκτικότητα, ιδίως στο αριστερό προσάρτημα, με αποτέλεσμα την πρόκληση προθρομβωτικών ή υπερπηκτικών καταστάσεων<sup>66</sup>. Η γένεση θρόμβων στην περίπτωση των ΚΜ δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Η ύπαρξη κοιλικής ίνωσης φαίνεται ότι ευθύνεται για την πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και για την διαταραχή της πήξης. Μέσω του ταχύ κοιλικού ρυθμού ενεργοποιούνται τα αιμοπετάλια και παράγεται η θρομβίνη. Σε αυτή την υπερπηκτική κατάσταση λαμβάνει χώρα η εμπλοκή και άλλων αιμοστατικών παραγόντων όπως είναι το ινωδογόνο, D-dimer, παράγοντας VIII, παράγοντας von Willebrand<sup>65</sup>. Η προθρομβωτική ενεργοποίηση του αριστερού κόλπου είναι πιο μεγάλη σε σχέση με την συστηματική κυκλοφορία. Τα προαναφερόμενα στοιχεία φανερώνουν ότι ο ταχύς κοιλικός ρυθμός οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου θρομβογένεσης και η ΚΜ ενδυναμώνει περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο<sup>67</sup>. Μέσω της κοιλικής, αλλά και της συστηματικής ενεργοποίησης του μηχανισμού που ευθύνεται για την πήξη, εξηγείται μερικώς η εμφάνιση μικρών επεισοδίων τα ΚΜ, τα οποία οδηγούν στην εδραίωση ενός μακροπρόθεσμου κινδύνου να προκληθεί στο άτομο εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>54</sup>. Η απεικόνιση της θρομβογόνου κατάστασης λαμβάνει χώρα στο ηχοκαρδιογράφημα μέσω της αυτόματης ηχοαντίθεσης, επισημαίνοντας τα άτομα που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής.

Κατανοείται από τα προαναφερόμενα, ότι το λιμνάζον αίμα στους κόλπους αυξάνει την πιθανότητα δημιουργίας θρόμβων. Η μετακίνηση των θρόμβων από την καρδιά δια μέσου των αγγείων στον εγκέφαλο θα οδηγήσει στην απόφραξη κάποιας αρτηρίας, με αποτέλεσμα να προκληθεί εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα εγκεφαλικά επεισόδια που είναι συνέπεια της ΚΜ προκαλούν συνήθως βαριές αναπηρίες στους ασθενείς που επιζούν, συνεπώς η λήψη φαρμακευτικής αγωγής προκειμένου να προληφθούν τα εγκεφαλικά επεισόδια θεωρείται πρώτη προτεραιότητα για αυτούς τους ασθενείς. Γενικά, η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με 5 φορές αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>40</sup>.

## 4.2 Κίνδυνος Θρομβοεμβολής στην Κολπική Μαρμαρυγή

Όλοι οι ασθενείς που πάσχουν από ΚΜ δεν διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο θρομβοεμβολής, καθώς αυτός είναι άμεσα συσχετισμένος με την εμφάνιση συγκεκριμένων παραγόντων. Η συνύπαρξη περισσότερων παραγόντων αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης θρομβοεμβολής. Για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος, οι ειδικοί έχουν βαθμολογήσει τον κάθε παράγοντα κινδύνου με τους βαθμούς 1 ή 2. Το προκύπτον άθροισμα, φανερώνει τον κίνδυνο που διατρέχει ο ασθενής με ΚΜ να πάθει θρομβοεμβολή και καθορίζει την θεραπεία που θα λάβει για να αποτραπεί αυτός ο κίνδυνος. Η κλίμακα του κινδύνου κυμαίνεται από το 0 που αντιπροσωπεύει τον «ελάχιστο κίνδυνο» έως το 9, που αντιπροσωπεύει τον «μέγιστο κίνδυνο»<sup>40</sup>.

Οι παράγοντες κινδύνου είναι οι ακόλουθοι : α) άτομα ηλικίας 65 έως 74 ετών (1 βαθμός), β) άτομα ηλικίας 75 ετών και άνω (2 βαθμοί), γ) ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας (1 βαθμός), δ) ύπαρξη υπέρτασης (1 βαθμός), ε) προγενέστερο εγκεφαλικό επεισόδιο (2 βαθμοί), στ) ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ύπαρξη περιφερικής αρτηριακής νόσου (1 βαθμός), η) σακχαρώδης διαβήτης (1 βαθμός), θ) γυναικείο φύλο (1 βαθμός). Γενικά, οι υψηλότερες βαθμολογίες συνδέονται με αυξημένο ετήσιο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι άνδρες με βαθμολογία 0 και οι γυναίκες με βαθμολογία 1 περιλαμβάνονται στην κατηγορία «χαμηλού κινδύνου» εγκεφαλικού επεισοδίου, με ποσοστά συμβάντων <1% ετησίως. Οι τρέχουσες συστάσεις υποστηρίζουν την εξέταση της αντιπηκτικής θεραπείας σε όλους τους άλλους ασθενείς όπου υπάρχει επαρκής κίνδυνος εγκεφαλικού για να δικαιολογηθούν οι κίνδυνοι της αντιπηκτικής αγωγής<sup>40</sup>.

Η ΚΜ επιφέρει πολλές και σημαντικές συνέπειες στους ασθενείς με σπουδαιότερη όλων την πρόκληση εγκεφαλικού επεισοδίου. Με βάση τα υπάρχοντα ερευνητικά

δεδομένα οι ασθενείς που πάσχουν από ΚΜ διατρέχουν 3-5 περισσότερες φορές κίνδυνο να πάθουν εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ σε αυτή οφείλονται το ¼ των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων<sup>68</sup>.

Η ΚΜ αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολής ανεξαρτήτως εάν ο ασθενής εμφανίζει ή όχι ενοχλήσεις. Η μη ύπαρξη συμπτωμάτων δεν σημαίνει και την ύπαρξη μικρότερου κινδύνου θρομβοεμβολής. Η διάρκεια των επεισοδίων της ΚΜ δεν επηρεάζουν την εμφάνιση κινδύνου θρομβοεμβολής. Σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να διακόπτεται η αντιπηκτική θεραπεία, ακόμη και αν παρουσιάζεται ελάττωση της υποτροπής της αρρυθμίας ή εξάλειψής της χάρις την φαρμακευτική ή επεμβατική θεραπεία<sup>69</sup>.

### **4.3 Πρόληψη Ισχαιμικού Εγκεφαλικού Επεισοδίου στην Κολπική Μαρμαρυγή**

Η πρόληψη περιλαμβάνει τη διερεύνηση της παθογένεσης, οδηγίες υγιεινοδιαιτητικού περιεχομένου και φαρμακευτική θεραπεία. Η φαρμακοθεραπεία είναι αντιαιμοπεταλιακή, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ και άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs). Παρά την αποδεδειγμένη αξία των από του στόματος αντιπηκτικών για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου, μελέτες δείχνουν ότι αυτά τα φάρμακα συχνά υποσυνταγογραφούνται ή/και υποδοσολογούνται, ειδικά σε ευπαθείς ασθενείς, κυρίως λόγω ανησυχιών για αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, λόγω υπόνοιας κακής θεραπευτικής προσκόλλησης, υπερεκτιμημένου κινδύνου αιμορραγίας, καθώς και την αντίληψη ότι δεν βοηθούν ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας<sup>70,71</sup>.

Η πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΚΜ, θεωρείται απολύτως ενδεδειγμένη, σε άνδρες που το συνολικό άθροισμα των παραγόντων είναι από 2 βαθμούς και πάνω, ενώ κρίνεται ότι ωφέλιμη η χορήγηση της και άνδρες από 1 βαθμό και πάνω. Απολύτως απαραίτητη θεωρείται η χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής σε γυναίκες που η βαθμολογία που συγκεντρώνουν είναι από 3 βαθμούς και πάνω, ενώ ωφέλιμη κρίνεται και στις περιπτώσεις των γυναικών που συγκεντρώνουν από 2 βαθμούς και πάνω<sup>69</sup>.

Εκτός από τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθεί έναν υγιεινό τρόπο ζωής και να ασκείται τακτικά, ώστε να διατηρεί ένα υγιές σωματικό βάρος. Στις συστάσεις των ειδικών συμπεριλαμβάνονται επίσης η διακοπή του καπνίσματος, ο περιορισμός του αλκοόλ και των ροφημάτων που εμπεριέχουν καφεΐνη<sup>72</sup>.



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο 5. Μεθοδολογία έρευνας**

#### **5.1 Σκοπός-Ερευνητικά Ερωτήματα**

Σκοπός της παρούσας ερευνάς είναι να καταδείξει τη συσχέτιση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων με την ΚΜ με σημείο αναφοράς την πρόληψη. Τα ειδικότερα ερευνητικά ερωτήματα που κλήθηκε να απαντήσει η παρούσα έρευνα ήταν τα ακόλουθα :

- Ποια είναι η προτιμώμενη θεραπεία σε ασθενείς με ΚΜ και ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου;
- Ποιες από στόματος φαρμακευτικές ουσίες θεωρούνται αποτελεσματικότερες στο πλαίσιο της αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΚΜ ώστε να αποφευχθεί η πρόκληση εγκεφαλικού επεισοδίου;

#### **5.2 Μεθοδολογία**

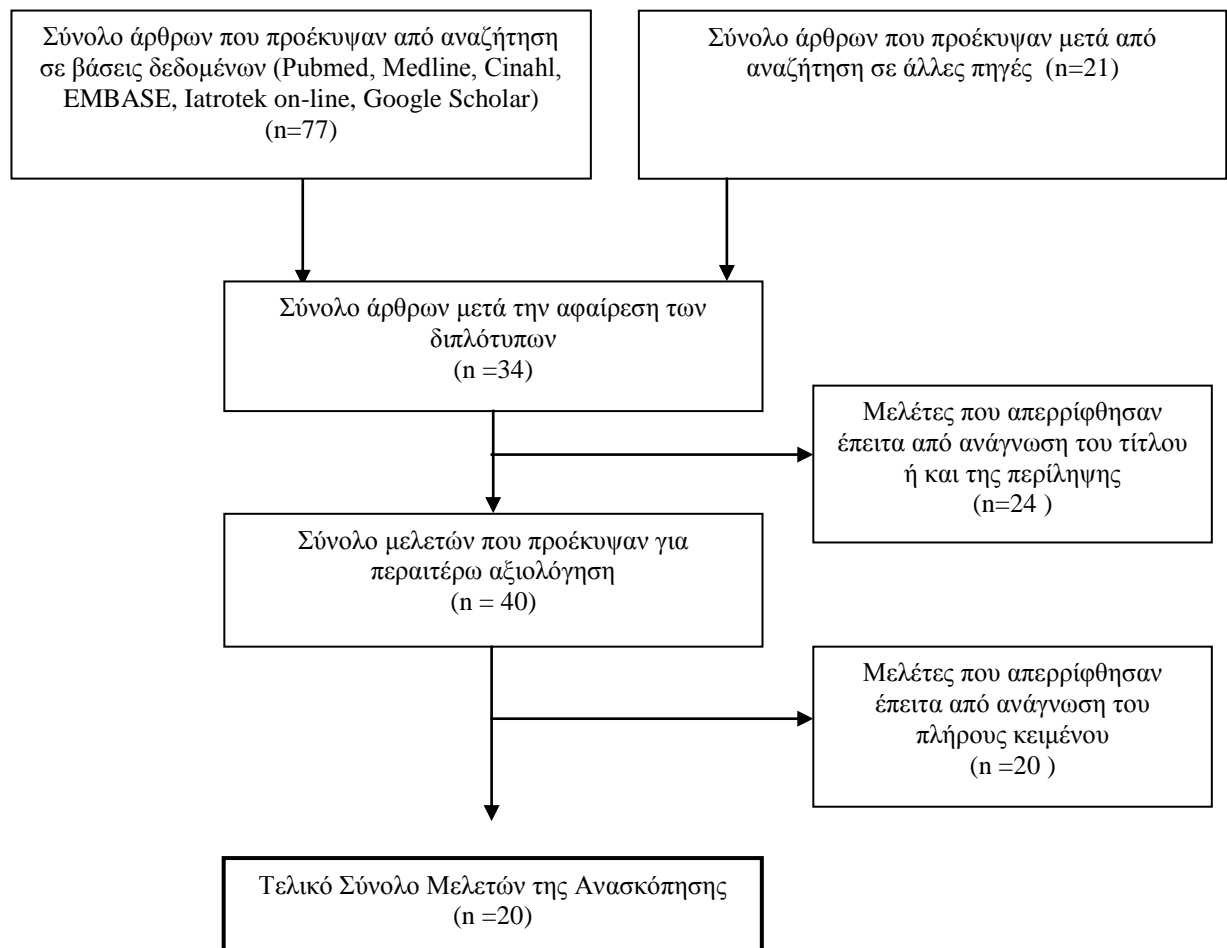
Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για την παρούσα έρευνα είναι η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η παρούσα μέθοδος επιλέχθηκε λόγω του αντικειμένου της παρούσας έρευνας, καθώς και της περιορισμένης έκτασης της διπλωματικής εργασίας. Συνάμα, η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση αποτελεί ένα εργαλείο μέσω του οποίου προάγεται η ουσιώδης σύνθεση, αλλά και η κριτική ανάλυση εκείνων των πληροφοριών, τα οποία έχουν προκύψει από τις πρωτογενείς έρευνες, έχοντας ωστόσο τη δυνατότητα να φέρει στην ερευνητική επιφάνεια πεδία, όπου άλλες μορφές έρευνας είναι ανεπαρκείς<sup>73</sup>.

Το θεμελιώδες πλαίσιο αρχών πάνω στο οποίο βασίζεται η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι: α) η διατύπωση των ερωτημάτων της έρευνας για να προσδιοριστεί ο σκοπός της έρευνας, β) ο προσδιορισμός των κριτηρίων εισόδου

αλλά και αποκλεισμού του πρωτοκόλλου της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, γ) η αναζήτηση και ο εντοπισμός των πηγών που σχετίζονται με την έρευνα, δ) η επιλογή των πηγών αυτών που ανταποκρίνονται στον ερευνητικό σκοπό ε) ο αποκλεισμός των μη αξιόπιστων ερευνών, στ) η αποτίμηση της ποιότητας των πρωτογενών πηγών, ζ) η καταγραφή των ευρημάτων που προέκυψαν από την ερευνητική διαδικασία και θ) η ερμηνεία των ερευνητικών αποτελεσμάτων<sup>74</sup>.

Κατά την ερευνητική διαδικασία εφαρμόστηκαν τα προαναφερόμενα στάδια για να συγκεντρωθούν τα ερευνητικά δεδομένα που απαιτούνταν για την πραγματοποίηση της έρευνας. Όσον αφορά τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, η ερευνήτρια συμπεριέλαβε έρευνες που αφορούσαν την ΚΜ και το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα βασικά κριτήρια εισαγωγής των ερευνητικών άρθρων ήταν άμεσα συσχετισμένα με το αντικείμενο έρευνας της μελέτης, περιλαμβάνοντας άρθρα που προέκυψαν τόσο από την ελληνική, όσο και από την αγγλική βιβλιογραφία, τα οποία είχαν δημοσιευθεί από το 2000 και έπειτα. Οι πηγές της οποίες η ερευνήτρια αξιολόγησε κατά την ερευνητική διαδικασία ήταν τόσο ποσοτικού, όσο και ποιοτικού περιεχομένου, ώστε να καλυφθεί ευρύτερα το ερευνητικό πεδίο και να ενδυναμωθεί η αξιοπιστία της έρευνας. Η παρούσα έρευνα έλαβε χώρα σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (PubMed, Science Direct, Google Scholar, Research Gate) από τον Απρίλιο έως τον Ιούνιο του 2022. Στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων η ερευνήτρια έκανε χρήση των ακόλουθων αγγλικών φράσεων κλειδιών : «ischemic stroke», «atrial fibrillation», «primary prevention» «secondary prevention», καθώς και των ακόλουθων ελληνικών, «ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο», «κολπική μαρμαρυγή», «πρωτογενής πρόληψη», δευτερογενής πρόληψη».

Από την αναζήτηση προέκυψαν 98 άρθρα από τα οποία τα 34 θεωρήθηκαν ως ακατάλληλα να συμπεριληφθούν στην έρευνα, λόγω τίτλου ή διπλοτυπίας. Από τα άρθρα που απέμειναν, τα 44 θεωρήθηκαν ακατάλληλα όπως φανερώθηκε από την περίληψη ή το περιεχόμενό τους, με συνέπεια ο αριθμός των άρθρων που έλαβαν μέρος σε αυτή την έρευνα να είναι 20 Τα άρθρα επιλέχθηκαν με βάση τη μέθοδο PRISMA (Identification- Screening- Eligibility- Included) όπως παρουσιάζεται στο σχήμα που ακολουθεί<sup>75</sup>.



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής μεθόδου επιλογής άρθρων

### 5.3 Κριτήρια Ένταξης και Κριτήρια Αποκλεισμού των Ερευνητικών Δεδομένων

Τα κριτήρια ένταξης που λήφθηκαν υπόψη για τη διενέργεια της παρούσας έρευνας ήταν τα ακόλουθα :

- Τα άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα έπρεπε να περιλαμβάνουν ερευνητικά δεδομένα, ποσοτικά, ποιοτικά ή μικτά.
- Η γλώσσα της ερευνητικής αρθρογραφίας έπρεπε να είναι είτε η ελληνική, είτε η αγγλική.
- Η χρονική περίοδος που τα άρθρα θα έπρεπε να έχουν δημοσιευθεί ήταν από το 2000 και έπειτα.
- Οι λέξεις κλειδιά της αρθρογραφίας έπρεπε να είναι άμεσα συσχετισμένες με τον τίτλο, είτε με το περιεχόμενο της έρευνας.

Τα κριτήρια αποκλεισμού που λήφθηκαν υπόψη για τη διενέργεια της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν τα ακόλουθα :

- Να μην συσχετίζεται το άρθρο με το ερευνητικό αντικείμενο.
- Να μην προσδιορίζεται με σαφήνεια το δείγμα της έρευνας.
- Να είναι το δείγμα των ποσοτικών ερευνών πολύ περιορισμένων (κάτω των 100 ατόμων).
- Να μην εμπεριέχει έρευνα το άρθρο.
- Η έρευνα να αφορά ανήλικό ασθενή ή ζώο.

## Κεφάλαιο 6. Αποτελέσματα Έρευνας

### 6.1 Βιβλιογραφική Συστηματική Ανασκόπηση

Ακολούθως παρουσιάζονται τα ερευνητικά αποτελέσματα της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης όπως αυτά εντοπίστηκαν στις μηχανές αναζήτησης που προαναφέρθηκαν.

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε, διερευνήθηκε εάν ασθενείς με ΚΜ και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο παρά την από στόματος αντιπηκτική θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για περαιτέρω υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά επεισόδια, καθώς και τον τρόπο που θα πρέπει να αντιμετωπίζεται η συνεχιζόμενη δευτερογενής πρόληψη. Η έρευνα αφορούσε 5.413 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 78 έτη που είχαν υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε αφορούσε συγκεντρωτικά στοιχεία των προαναφερόμενων ασθενών που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή. Συγκεκριμένα συγκρίθηκαν οι ασθενείς που άλλαξαν την αντιπηκτική αγωγή, με αυτούς που δεν την μετέβαλλαν μετά την πρόκληση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα αποτελέσματα της έρευνας κατέδειξαν ότι οι ασθενείς με ΚΜ που είχαν υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, παρά την προηγούμενη δια στόματος αντιπηκτική αγωγή, διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο να πάθουν υποτροπιάζον ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν από στόματος αντιπηκτική αγωγή<sup>76</sup>.

Οι Klijn et al., διεξήγαγαν έρευνα με σκοπό να διερευνήσουν τις καλύτερες πρακτικές που θα μπορούσαν να εφαρμόσουν οι θεράποντες ιατροί σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ΚΜ, όσον αφορά την εφαρμογή θεραπείας δευτερογενούς πρόληψης. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο εγκαταστημένο ή παροδικό και μη βαλβιδική ΚΜ, παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής τόσο σε ένα επόμενο εγκεφαλικό επεισόδιο,

όσο και σε άλλα αγγειακά συμβάντα. Η αντιπηκτική αγωγή περιορίζει τον κίνδυνο υποτροπής σε σύγκριση με την αντιαμοπεταλιακή ή μη αντιθρομβωτική θεραπεία. Τα από στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ προτιμώνται, έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, επειδή παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης μείζονος αιμορραγίας και θνητότητας. Συμπερασματικά, για ασθενείς με ΚΜ και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, τα από στόματος αντιπηκτικά που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι η προτιμώμενη θεραπεία για δευτερογενή πρόληψη υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου ή θρομβοεμβολής. Ωστόσο οι ερευνητές επεσήμαναν ότι απαιτείται περεταίρω έρευνα για τον προσδιορισμό του καλύτερου χρόνου για την έναρξη της από στόματος αντιπηκτικής θεραπείας μετά από οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>77</sup>.

Σε έρευνα που διεξήχθη με σκοπό να εξετάσει τον κίνδυνο πρόκλησης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος αντιπηκτική αγωγή διαπιστώθηκε, ότι ο κίνδυνος περιορίζεται από 60-80%, εν συγκρίσει με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή. Στη μετα- ανάλυση που πραγματοποιήθηκε εξετάστηκαν 42.412 συμμετέχοντες με ΚΜ που λάμβαναν από στόματος αντιπηκτικό (DOAC) και 29.272 ασθενείς που λάμβαναν βαρφαρίνη. Τα DOAC μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο πρόκλησης εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής κατά 19% σε σχέση με την βαρφαρίνη και το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 50%. Στα πλεονεκτήματα των DOAC πρέπει να αναφερθεί ότι δεν απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής και δεν υπάρχει αλληλεπίδραση με τρόφιμα. Στους περιορισμούς των DOAC, πρέπει να αναφερθεί ότι δεν έχουν εγκριθεί σε ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η ασπιρίνη και ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης έχουν περιορισμένο μόνο όφελος στην πρόληψη του εγκεφαλικού στην ΚΜ<sup>78,79</sup> και ως εκ τούτου θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε ασθενείς που αρνούνται την αντιπηκτική αγωγή<sup>80</sup>. Η ασπιρίνη μαζί με την κλοπιδογρέλη είναι πιο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Το όφελος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας<sup>81</sup>.

Σε άλλη μελέτη, σχεδόν το 1/3 των ασθενών με ΚΜ που παρουσιάστηκαν σε τμήμα επειγόντων περιστατικών νοσοκομειακής μονάδας, διαπιστώθηκε ότι είχαν αρνητικά αποτελέσματα σχετιζόμενα με τη φαρμακευτική αγωγή, κυρίως λόγω της υποθεραπείας με αντιθρομβωτική θεραπεία (31,1% των περιπτώσεων) και την

πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου Τα ευρήματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι οι περισσότεροι ασθενείς (71,6%) με προηγούμενη διάγνωση ΚΜ που παρουσιάστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με την αιτιολογία ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, δεν είχαν λάβει τη βέλτιστη αντιπηκτική προληπτική θεραπεία. Ο διαβήτης ήταν ο μόνος παράγοντας κινδύνου που συσχετίστηκε σημαντικά με τις πρώιμες επισκέψεις στο τμήμα επειγόντων περιστατικών σε αυτόν τον πληθυσμό της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκαν άλλοι παράγοντες κινδύνου που να σχετίζονται με την επανεισδοχή του στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου για χρονικό διάστημα από 30 έως 180 ημέρες<sup>82</sup>.

Σε μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε και αφορούσε 29 μελέτες με δείγμα 28.044 ασθενών που λάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας, η βαρφαρίνη περιόρισε τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 64% και η ασπιρίνη κατά 22% . Συγκεκριμένα οι Aguilar, Hart και Pearce, εξέτασαν την χρόνια από στόματος αντιπηκτική θεραπεία, σε σύγκριση με την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε περιπτώσεις μείζονων αγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με ΚΜ χωρίς ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Στην έρευνα έλαβε δείγμα μελετών που συγκέντρωσε 9.598 περιστατικά το οποίο λάμβανε είτε βαρφαρίνη, είτε ασπιρίνη. Τα αποτελέσματα της έρευνας η οποία διήρκεσε 1,9 έτη έδειξαν ότι η από στόματος αντιπηκτική θεραπεία συσχετίστηκε με χαμηλό κίνδυνο πρόκλησης όλων των ειδών εγκεφαλικών επεισοδίων. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης και τα σχετικά από του στόματος αντιπηκτικά μειώνουν το εγκεφαλικό επεισόδιο, άλλα και σημαντικά αγγειακά συμβάντα για άτομα με μη βαλβιδική ΚΜ κατά περίπου το 1/3 σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία<sup>83</sup>. Αντίστοιχα οι ίδιοι ερευνητές πραγματοποίησαν έρευνα το 2007 διερευνώντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιθρομβωτικών παραγόντων για την πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΚΜ εξετάζοντας 21 πρόσφατες τυχοποιημένες δοκιμές, οι οποίες ήταν όλες δημοσιευμένες με μέσο όρο παρακολούθησης τους 3 μήνες ή περισσότερο. Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 28.044 ασθενείς με μέση ηλικία τα 71 έτη και 1, 5 έτη παρακολούθησης. Η προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων μειώνουν το εγκεφαλικό κατά περίπου 60% και κατά περίπου 20%, αντίστοιχα, σε ασθενείς με ΚΜ. Η βαρφαρίνη είναι ουσιαστικά πιο αποτελεσματική (κατά περίπου 40%) από την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Οι απόλυτες αυξήσεις στη μείζονα εξωκρανιακή αιμορραγία που σχετίζεται με την αντιθρομβωτική θεραπεία στους συμμετέχοντες από τις δοκιμές που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μετα-

ανάλυση ήταν μικρότερες από τις απόλυτες μειώσεις του εγκεφαλικού επεισοδίου. Η συνετή χρήση της αντιθρομβωτικής θεραπείας μειώνει σημαντικά το εγκεφαλικό επεισόδιο για τους περισσότερους ασθενείς που έχουν κολπική μαρμαρυγή<sup>84</sup>.

Μεταγενέστερη έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2014 η οποία συνέκρινε τη λήψη βαρφαρίνης με τα DOACs διαπίστωσε ότι τα DOACs περιόρισαν σημαντικά την πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή τη συστηματική εμβολή κατά 19% σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη<sup>85</sup>.

Άλλη μελέτη στην οποία τυχαιοποιήθηκε ένα δείγμα 7.554 ασθενών με ΚΜ, με κάποιους να λαμβάνουν ημερήσια θεραπεία, συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης, ή μόνο ασπιρίνη, μετά από 3.6 έτη παρακολούθησης, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όσοι ασθενείς έλαβαν τον συνδυασμό ασπιρίνης – κλοπιδογρέλης, παρουσίασαν λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια (6.8% έναντι 7.8%) και λιγότερα εγκεφαλικά επεισόδια (2.4% έναντι 3.3%) σε σχέση με όσους έλαβαν μόνο ως θεραπεία την ασπιρίνη<sup>86</sup>.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας, οι οποίοι λάμβαναν 150mg δόση νταμπιγκατράνης ημερησίως ή βαρφαρίνη, διαπιστώθηκε ότι συνέβηκε μικρότερος αριθμός εγκεφαλικών επεισοδίων ή συστημικών εμβολών σε όσους έλαβαν την πρώτη, έναντι της δεύτερης φαρμακευτικής ουσίας. Μετά από 2 έτη παρακολούθησης, ο κίνδυνος να εμφανίσουν οι ασθενείς ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή ήταν 1.11% ετησίως στην ομάδα που έλαβε την νταμπιγκατράνη, ενώ ανερχόταν σε 1.69% στην ομάδα των ασθενών που έλαβε την βαρφαρίνη. Επίσης το ποσοστό θνητότητας στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν την νταμπιγκατράνη ανερχόταν στο 3.64% έναντι του 4.13% που ήταν στην ομάδα που λάμβανε την βαρφαρίνη<sup>87</sup>. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας ομοιάζαν με αυτά άλλων ερευνών, όπου το δείγμα των ασθενών είχε υποστεί προγενέστερο ισχαιμικό εγκαταστημένο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>88,89</sup>.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 14.264 ασθενών με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας οι οποίοι αντιμετώπιζαν αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, με το 52% εξ αυτών να έχει υποστεί προγενέστερο ισχαιμικό εγκατεστημένο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έλαβαν είτε ριβαροξαμπάνη, είτε βαρφαρίνη. Μετά από 2 έτη παρακολούθησης διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος παρουσίας ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής ήταν 2.1% στους ασθενείς που έλαβαν την ριβαροξαμπάνη έναντι του 2.4% που διαπιστώθηκε ότι ήταν στην ομάδα που έλαβε την βαρφαρίνη. Ο κίνδυνος



εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας ήταν 3.6% σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη, έναντι του 3.4% της ομάδας της βαρφαρίνης. Η θνητότητα επίσης στους ασθενείς που έλαβαν την ριβαροξαμπάνη ανερχόταν στο 3.4%, έναντι του 4.9% στους ασθενείς που έλαβαν την βαρφαρίνη. Ο κίνδυνος να εμφανίσουν οι ασθενείς ενδοκράνια αιμορραγία ανερχόταν στο 0.5% σε ασθενείς που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη, έναντι του 0.7% σε ασθενείς που λάμβαναν την βαρφαρίνη<sup>90</sup>. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας ομοιάζαν σε σημαντικό βαθμό με αυτά προγενέστερης έρευνας, η οποία περιλάμβανε υποομάδα ασθενών με προγενέστερο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, είτε εγκαταστημένο, είτε παροδικό<sup>91</sup>.

Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε διαπιστώθηκε ότι η χρήση της απιξαμπάνης είναι αποτελεσματικότερη, σε σχέση με την βαρφαρίνη όσον αφορά τόσο την μείωση της πιθανότητας του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, της συστημικής εμβολής, των αιμορραγιών και της θνητότητας σε ασθενείς με ΚΜ. Συγκεκριμένα η έρευνα αφορούσε 18.201 ασθενείς με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας, οι οποίοι είτε έλαβαν απιξαμπάνη δύο φορές την ημέρα, είτε βαρφαρίνη. Ασθενείς που έφεραν δύο εκ των ακολούθων χαρακτηριστικών, ήταν άνω των 85 ετών, είχαν σωματικό βάρος άνω των 60 kg και η κρεατινίνη ορού ήταν μεγαλύτερη του 1.5 mg/dl, λάμβαναν υποδιπλάσια δόση απιξαμπάνης, σε σύγκριση με αυτούς που δεν έφεραν αυτά τα γνωρίσματα. Μετά από παρακολούθηση 1.8 ετών διαπιστώθηκε ότι όσοι ασθενείς λάμβαναν απιξαμπάνη είχαν 1.27% πιθανότητες να εμφανίσουν ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έναντι του 1.60% πιθανότητες που είχαν οι ασθενείς που λάμβαναν βαρφαρίνη. Επίσης ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας σε ετήσια βάση ανερχόταν στο 2.13% σε όσους ασθενείς λάμβαναν απιξαμπάνη, σε σχέση με το 3.09% που διαπιστώθηκε στην ομάδα των ασθενών που λάμβανε βαρφαρίνη. Αντίστοιχα η θνητότητα ήταν 3.52% στους ασθενείς που έλαβαν απιξαμπάνη έναντι 3.94% στους ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη<sup>92</sup>. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας ομοιάζαν με αυτά άλλης έρευνας, η οποία περιλάμβανε στο δείγμα της υποομάδα ασθενών που στο ιστορικό της υπήρχε, προγενέστερο εγκαταστημένο ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>93</sup>.

Σε άλλη μελέτη που διενεργήθηκε, διαπιστώθηκε ότι η εντοξαμπάνη είναι μη κατώτερη της βαρφαρίνης, όσον αφορά τον περιορισμό των εγκεφαλικών επεισοδίων, της συστημικής εμβολής, ενώ συσχετίστηκε με λιγότερες αιμορραγίες όπως και θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια. Συγκεκριμένα η μελέτη αφορούσε ένα δείγμα 21.105 ασθενών με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν, ώστε κάποιοι εκ αυτών να λάβουν εντοξαμπάνη και κάποιοι άλλοι βαρφαρίνη. Σε ασθενείς

του δείγματος με μέτριο βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ή σωματικό βάρος μικρότερο των 60 κιλών ή όσοι λάμβαναν ταυτοχρόνως κυκλοσπορίνη, δρονεδρόνη, ερυθρομυκίνη ή κετοκοναζόλη, η δόση της εντοξαμπάνης που τους χορηγήθηκε ήταν υποδιπλάσια. Μετά από την παρακολούθηση 2.8 ετών διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει εντοξαμπάνη αντιμετώπιζαν 1.18% πιθανότητες να εμφανίσουν ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή, έναντι του 1.50% πιθανότητες που είχε η ομάδα των ασθενών που λάμβανε βαρφαρίνη. Επίσης ο κίνδυνος πρόκλησης μείζονος αιμορραγίας ήταν 2.75% ανά έτος στους ασθενείς που έλαβαν την εντοξαμπάνη, έναντι 3.43% όσων έλαβαν την βαρφαρίνη. Η θνητότητα λόγω καρδιαγγειακών αιτιών ήταν 2.74% σε όσους ασθενείς έλαβαν την εντοξαμπάνη, έναντι 3.17% αυτών που έλαβαν την βαρφαρίνη<sup>94</sup>. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας συμφωνούσαν με αυτά προγενέστερης έρευνας, στην οποία περιλαμβανόταν υποομάδα ασθενών που είχαν υποστεί προγενέστερο ισχαιμικό εγκαταστημένο ή παροδικό εγκεφαλικό<sup>89</sup>. Ωστόσο πρέπει να λεχθεί ότι οι έρευνες για την αποτελεσματικότητα της αντιπικτικής αγωγής νέας γενιάς, εστιάζει κυρίως στην μη βαλβιδική ΚΜ και όχι στην βαλβιδική, εν αντιθέσει με τη βαρφαρίνη που η αποτελεσματικότητά της αφορά και τις δύο προαναφερόμενες περιπτώσεις<sup>95</sup>.

## Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα Έρευνας

### 7.1. Συζήτηση

Διαπιστώνεται από τα προαναφερόμενα ότι ο ασθενής που έχει υποστεί ισχαιμικό εγκαταστημένο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο και συνάμα πάσχει από παροξυσμικής, εμμένουσας ή χρόνιας μορφής ΚΜ είναι απαραίτητο να λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή. Η εφαρμογή αντιαιμοπεταλειακής αγωγής στην προαναφερόμενη περίπτωση θεωρείται κατά πολύ υποδεέστερη σε σχέση με αυτή της αντιπηκτικής αγωγής και γι' αυτό η δεύτερη πρέπει να προτιμάται<sup>84,86</sup>. Η αντιπηκτική θεραπεία έχει συσχετιστεί με χαμηλό κίνδυνο πρόκλησης κάθε μορφής εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>83</sup>. Σε ασθενή που δεν δύναται να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή τότε μπορεί να δοθεί ασπιρίνη<sup>84,86</sup>.

Η έρευνα κατέδειξε ότι οι ασθενείς με ΚΜ που είχαν ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου παρά το γεγονός ότι λάμβαναν προηγούμενη δια στόματος αντιπηκτική αγωγή, διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο να πάθουν υποτροπιάζον ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν από στόματος αντιπηκτική αγωγή<sup>76</sup>. Η αντιπηκτική θεραπεία που δεν είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ θεωρείται ως θεραπεία καταλληλότερη όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη ώστε να αποφευχθεί υποτροπή νέου εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι μετά από την πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μεγαλύτερη σημασία έχει το χρονικό σημείο έναρξης της αντιπηκτικής θεραπείας<sup>77</sup>.

Ως καταλληλότερες επιλογές αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς που έχουν υποστεί ισχαιμικό είτε εγκαταστημένο, είτε παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο και πάσχουν από ΚΜ παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια μη βαλβιδικής αιτιολογίας θεωρούνται οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, δηλαδή είτε η ασενοκουμαρόλη, είτε η βαρφαρίνη<sup>83,84</sup> επίσης οι άμεσοι ανταγωνιστές της θρομβρίνης, όπως είναι η νταμπιγκατράνη<sup>87,88,89</sup>

και οι αναστολές του παράγοντα Xa, δηλαδή η ριβαροξαμπάνη<sup>90,91</sup>, η απιξαμπάνη<sup>92,93</sup> ή η εντοξαμπάνη<sup>89, 94</sup>. Επίσης από τα αποτελέσματα των προαναφερόμενων ερευνών διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος να προκληθεί ενδοκράνια αιμορραγία σε ασθενείς που είχαν υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο με παροξυσμικής, εμμένουσας ή χρόνιας μορφής ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας ήταν πολύ πιο μικρός στις περιπτώσεις που αυτοί είχαν λάβει νταμπιγκατράνη, απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ<sup>87,8889,92,93,94</sup>.

Ο κίνδυνος περιορισμού πρόκλησης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου περιορίζεται από 60-80% σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία (DOACs), σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία<sup>81</sup> ή δεν λαμβάνουν την βέλτιστη αντιπηκτική θεραπεία<sup>82</sup>. Τα ευρήματα για τη μη λήψη της βέλτιστης αντιπηκτικής θεραπείας συμπλέουν με αυτά προγενέστερων ερευνών, σύμφωνα με τις οποίες η υποσυνταγογράφηση ή η υποδοσολογία των DOACs λόγω φόβου για αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς με ΚΜ, όπως και δεν τους προστατεύει αποτελεσματικά από την πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>70,71</sup>. Επίσης ο κίνδυνος πρόκλησης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που λάμβαναν DOACs, σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη περιορίστηκε κατά 19%<sup>81</sup>. Ωστόσο η θεραπεία με βαρφαρίνη περιορίζει σημαντικά τον κίνδυνο πρόκλησης εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τη θεραπεία ασπιρίνης<sup>83</sup>, ενώ ο συνδυασμός ασπιρίνης- κλοπιδογρέλης περιορίζει επίσης την πρόκληση εγκεφαλικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία ασπιρίνης<sup>86</sup>.

Τα DOACs, ωστόσο έχουν εγκριθεί μόνο για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ εν αντιθέσει με τη βαρφαρίνη η οποία έχει εγκριθεί τόσο για την βαλβιδική, όσο και τη μη βαλβιδική ΚΜ<sup>95</sup>.

## Συμπεράσματα

Όπως διαφάνηκε από τα προαναφερόμενα η παρουσία ΚΜ αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς η ύπαρξη της αρρυθμίας είναι αυτή που προκαλεί την θρομβοεμβολή. Εκτός από την πρόκληση εγκεφαλικού επεισοδίου υπάρχουν μία σειρά παράγοντες που συσχετίζονται με αυτό και την ΚΜ η συνύπαρξη των οποίων στον ασθενή, αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης τους, όπως είναι για παράδειγμα η ηλικία του ασθενή, το φύλο (άνδρες) η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η βαλβιδοπάθεια, η καρδιακή ανεπάρκεια, οι στεφανιαίες καρδιακές παθήσεις, οι φλεγμονώδεις διαταραχές η υπνική άπνοια, το κάπνισμα, το αλκοόλ και η παχυσαρκία. Κάποιοι από τους προαναφερόμενους παράγοντες είναι τροποποιήσιμοι και κάποιοι άλλοι όχι.

Η ΚΜ σχετίζεται όχι μόνο με το εγκεφαλικό επεισόδιο γενικά, αλλά πιο έντονα με τα εγκεφαλικά των οποίων τα μοτίβα νευροαπεικόνισης μοιάζουν με αυτά της καρδιακής εμβολής. Η ύπαρξη ΚΜ αυξάνει 5 φορές τον κίνδυνο πρόκλησης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και διπλασιάζει την πιθανότητα θνησιμότητας. Επίσης έχει καταδειχθεί ότι οι ασθενείς με ΚΜ που πάσχουν από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν χειρότερη έκβαση όσον αφορά την αναπηρία, από αυτούς που παθαίνουν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς να έχουν ΚΜ.

Παραδοσιακά οι ασθενείς με ΚΜ λάμβαναν βαρφαρίνη για την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια η θεραπεία για την πρόληψη έχει στραφεί στη χρήση από στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων, όπως είναι η νταμπιγκατράνη, η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη και η εντοξαμπάνη, καθώς φαίνεται ότι αποτελούν εναλλακτική και σταθερή λύση. Ένα από τα πλεονεκτήματα

των προαναφερόμενων αντιπηκτικών φαρμάκων είναι ότι δεν απαιτείται διαρκής εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών για την εκ νέου ρύθμιση της δόσης τους, ούτε αλληλοεπιδρούν με άλλες φαρμακευτικές ουσίες, εν αντίθεση με τη βαρφαρίνη. Ωστόσο από την άλλη πλευρά η βαρφαρίνη είναι αποτελεσματική τόσο στην βαλβιδική, όσο και στην μη βαλβιδική ΚΜ εν αντιθέσει με τα νέα φάρμακα που η έρευνα έχει εστιάσει στην μη βαλβιδική ΚΜ.

Από την έρευνα που πραγματοποιήθηκε διαπιστώθηκε ότι για υπάρξουν σαφή και γενικεύσιμα συμπεράσματα όσον αφορά την πρόληψη πρόκλησης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΚΜ, απαιτείται να πραγματοποιηθούν ευρύτερες έρευνες, τόσο ποσοτικές, όσο και ποιοτικές, σε μία προσπάθεια να επιβεβαιωθούν ή όχι τα παρόντα αποτελέσματα της έρευνας. Στους περιορισμούς της παρούσας έρευνας πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι ειδικότερα στην περίπτωση της Ελλάδας, η ερευνητική βιβλιογραφία για το εξεταζόμενο ζήτημα είναι μηδαμινή, περιορισμένη κυρίως, είτε σε άρθρα θεωρητικού και όχι ερευνητικού περιεχομένου, είτε σε ερευνητικά άρθρα που εξετάζουν ξεχωριστά την ΚΜ και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Τόσο η διεθνής όσο και η ελληνική βιβλιογραφία θα πρέπει να εμπλουτιστεί ευρέως γύρω από το εξεταζόμενο ζήτημα ώστε τα αποτελέσματα να είναι σαφή και γενικεύσιμα.

## Βιβλιογραφία

- [1] Lopez, A.D., Mathers, C.D., Ezzati, M. et al. “Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data”. *Lancet*, 2006: 367 (9524):1747–1757.
- [2] Katan, M., Luft, A. “Global burden of stroke”. *Semin Neurol*, 2018: 38 (02):208–211.
- [3] Chugh, S.S., Havmoeller, R., Narayanan, K. et al. “Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study”. *Circulation* 2014: 129(08):837–847.
- [4] Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D’Agostino, R.B. et al. “Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*” 1998: 98(10): 946–952.
- [5] Schnabel, R.B., Yin, X., Gona, P. et al. “50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study”. *Lancet*, 2015: 386 (9989):154–162.
- [6] Mehra, R., Benjamin, E.J., Shahar, E. et al. “Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study”. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006: 173(08):910–916.
- [7] Staerk, L., Sherer, J.A., Ko, D. et al. “Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes”. *Circ Res*, 2017: 120(09):1501–1517.
- [8] Lubitz, S.A., Yin, X., McManus, D.D., et al. “Stroke as the initial manifestation of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study”. *Stroke*, 2017: 48(02):490–492.
- [9] Sanna, T., Diener, H.C., Passman, R.S. et al. “CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation”. *N Engl J Med* 2014: 370(26):2478–2486.
- [10] Ezekowitz, M.D., Bridgers, S.L., James, K.E., et al. “Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation”. *N Engl J Med*, 1992: 327(20): 1406–1412.

- [11] Connolly, S.J., Laupacis, A., “Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA)” *Study. J Am Coll Cardiol*, 1991;18(02):349–355.
- [12] Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J.V., et al “ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation”. *N Engl J Med*, 2011: 365(11): 981–992.
- [13] Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., et al. “RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation”. *N Engl J Med*, 2009: 361(12): 1139–1151.
- [14] Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., et al. “ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation”, *N Engl J Med*, 2011: 365(10):883–891.
- [15] Carnicelli, A.P., De Caterina, R., Halperin, J.L., et al. “ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves”. *Circulation*, 2017: 135(13):1273–1275.
- [16] Wittenauer, R. & Smith, L. Background Paper 6.6 Ischaemic and Haemorrhagic Stroke. Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation, 2012. [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_6Stroke.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_6Stroke.pdf) (Ανακτήθηκε στις 15/1/2022)
- [17] Γιαννάκου, Μ. (2009). “Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο: Οι πρώτες ώρες”. 2009;11(23): 88-95.
- [18] Αντωνακούδης, Χ., Δραγομάνοβιτς, Σ. Αντωνακούδης, Γ. “Η σύγχρονη αντιμετώπιση της οξείας φάσης των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Έμφαση στην υπέρταση”. *Αρτηριακή Υπέρταση*, 2004: 13(3):99-105.
- [19] Poli, L., Costa, P., & Morotti, A. (2019). “Acute Stroke”. *Seminars in Neurology*, 2019: 39(1): 061–072.
- [20] Albers, G. W., Caplan, L. R., Easton, J. D. et al. “Transient Ischemic Attack — Proposal for a New Definition”. *New England Journal of Medicine*, 2002: 347(21): 1713–1716.
- [21] Hankey, G. J. “Stroke”. *The Lancet*, 2017: 389(10069): 641–654.



- [22] B ejot, Y., Bailly, H., Durier, J., & Giroud, M. “Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century”. *La Presse M edicale*, 2016: 45(12): e391– e398.
- [23] World Health Organization. “The World Health Report 2014. The World Health Report”, Geneva, the World Health Organization, 2014.
- [24] European Stroke Organization – ESO. “Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Αντιμετώπιση Ισχαιμικών Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων και Παροδικών Ισχαιμικών Επεισοδίων”. Από την Εκτελεστική Επιτροπή και τη Συγγραφική Επιτροπή της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης Αγγειακών Εγκεφαλικών Νοσημάτων, 2008.
- [25] Haast, R. A., Gustafson, D. R., & Kiliaan, A. J. “Sex Differences in Stroke”. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2012: 32(12): 2100–2107.
- [26] American Stroke Association (ASA), (2019). “Rehab therapy after a stroke”, 2019. <https://www.stroke.org/en/life-after-stroke/stroke-rehab/rehab-therapy-after-a-stroke> (Ανακτήθηκε στις 15/1/2022)
- [27] John Hopkins Medicine. “Effects of Stroke”, 2019. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/stroke/effects-of-stroke> (Ανακτήθηκε στις 15/1/2022)
- [28] Sacco, R., Kasner, S., Broderick, J. et al. “An updated definition of stroke for the 21st Century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association”. *Stroke* 2013;44:2064–2089.
- [29] (Krijthe, B. P. et al. (2013) “Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060”, *European Heart Journal*, 34(35), pp. 2746–2751).
- [30] Katritsis, DG., Gersh, BJ., Camm, AJ. “Anticoagulation in Atrial Fibrillation - Current Concepts”. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2015: 4(2): 100-107.
- [31] Lip, G. Y. H. et al. “Atrial fibrillation”, *Nature Reviews. Disease Primers*, 2016: 2, 16016.
- [32] Lip, GY. Apostolakis, S. “Atrial fibrillation (acute onset)”, *BMJ Clin Evid.*, 2011: 210.

- [33] Jahangir, A., Lee, V., Friedman, P.A. et al., “Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study”. *Circulation*. 2007: 115(24): 3050-30566.
- [34] Dalen, JE. Alpert, JS. (2017). “Silent Atrial Fibrillation and Cryptogenic Strokes”. *Am J Med*. 130(3), 264-267.
- [35] Zirlik, A. Bode, C. “Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation”. *J Thromb Thrombolysis*, 2017: 43(3): 365-379.
- [36] Stewart, S. et al. “Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK”, *Heart (British Cardiac Society)*, 2004: 90(3), 286–292.
- [37] Schnabel, R. B. et al. (2012) “Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population”, *Deutsches Arzteblatt International*, 2012: 109(16): 293–299.
- [38] Adderley, N. J. et al. “Prevalence and treatment of atrial fibrillation in UK general practice from 2000 to 2016”, *Heart*, 2019: 105(1): 27–33.
- [39] Gladstone, D. J. et al. “Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke”, *New England Journal of Medicine*, 2014: 370(26): 2467–2477.
- [40] Ding, W., Harrison, S., Gupta, D. et al. “Stroke and Bleeding Risk Assessments in Patients With Atrial Fibrillation: Concepts and Controversies”, *Front.Med*, 2020: 7 (54): 1-21.
- [41] Ntaios, G. et al. “Prevalence of atrial fibrillation in Greece: The Arcadia Rural Study on Atrial Fibrillation”, *Acta Cardiologica*, 2012: 67(1): 65–69.
- [42] Ball, J. et al. “Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century”, *International Journal of Cardiology*, 2013:167(5):1807–1824.
- [43] Stewart, S. et al. “Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study”, *Heart (British Cardiac Society)*, 2001: 86(5):516–521.
- [44] Go, A. S. et al. “Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study”, *JAMA*, 2001: 285(18): 2370– 2375.

- [45] Chamberlain, A. M. et al. “Smoking and Incidence of Atrial Fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study”, *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, 2011: 8(8): 1160–1166.
- [46] Verdecchia P., Angeli F. & Reboldi G. “Hypertension and Atrial Fibrillation”, *Circulation Research*, 2018: 122(2): 352–368.
- [47] Mukamal, K. J. et al. “Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study”, *Circulation*, 2005: 112(12): 1736–1742.
- [48] Schnabel, R. B. et al. “Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study”, *Lancet (London, England)*, 2009: 373(9665): 739–745.
- [49] Rahman, F., Kwan, G. F. and Benjamin, E. J. “Global epidemiology of atrial fibrillation”, *Nature Reviews. Cardiology*, 2014: 11(11): 639–654.
- [50] Nichols, G. A., Reinier, K. and Chugh, S. S. “Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation”, *Diabetes Care*, 2009: 32(10): 1851–1856.
- [51] Baber, U. et al. “Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study”, *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 2011: 4(1): 26–32.
- [52] Lin Y. Chen et al. “Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity A Scientific Statement From the American Heart Association Circulation”. 2018:137:e623–e644.
- [53] Yahya Kemal I., Ayse Selcan K. “Silent ischemic brain lesions detected by multi-slice computed tomography are associated with subclinical atrial fibrillation in patients with cardiac resynchronization therapy”. *Adv Interv Cardiol* 2018: 14, 3 (53): 285–290.
- [54] Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D. et al . “2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS”, *European Heart Journal*, 2016: 37(38): 2893-2962.

- [55] Capodanno, D., Capranzano, P., Giacchi, G., et al. “Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis of 50,578 patients”, *International Journal of Cardiology*, 2013: 167(4):1237-1241.
- [56] January, C. T. et al. “2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society”, *Circulation*, 2014: 130(23): 2071–2104.
- [57] Friberg Leif et al. “High Prevalence of Atrial Fibrillation Among Patients With Ischemic Stroke”, *Stroke*, 2014: 45(9): 2599–2605.
- [58] Korantzopoulos, P. et al. “Atrial fibrillation and thromboembolic risk in Greece”, *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*, 2012: 53(1): 48–54.
- [59] McGrath, E. R. et al. “Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke”, *Neurology*, 2013: 81(9): 825–832.
- [60] Ott, A. et al. “Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study”, *Stroke*, 1997: 28(2): 316–321.
- [61] Thrall, G. et al. “Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation”, *Chest*, 2017: 132(4): 1259–1264.
- [62] Kang, Y. Bahler, R. “Health-Related Quality of Life in Patients Newly Diagnosed with Atrial Fibrillation”, *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 2004: 3(1): 71–76.
- [63] Voigt, et al. “Circadian disorganization alters intestinal microbiota”, *PLoS One* 2014: 21;9(5):e97500.
- [64] Haïssaguerre, M. Jaïs, P. Shah, DC. Takahashi, A. Hocini, M. Quiniou, G. Garrigue, S. Le Mouroux, A. Le Métayer, P. Clémenty, J. (1998). “Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins”. *N Engl J Med*. 1998: 339(10): 659-666.
- [65] Staerk, L. Sherer, J.A., Ko, D. et al. “Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes”. *Circ Res*. 2017: 120(9), 1501-1517.
- [66] Watson, T. Shantsila, E. Lip, G.Y. “Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited”. *Lancet*, 2009: 373(9658):155-166.

- [67] Lim, H.S., Willoughby, S.R., Schultz, C., et al. “Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm”. *J Am Coll Cardiol.*, 2013: 61(8), 852-860.
- [68] Ovbiagele B, Nguyen-Huynh, M.N. “Stroke epidemiology: Advancing our understanding of disease mechanism and therapy”. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2011: 8:319-329.
- [69] Τζέης, Σ. “Αντιαρρυθμικά φάρμακα στην κοιλιακή μαρμαρυγή. Ένας πραγματικός φίλος ή μήπως όχι;”, 2020. <https://www.mitera.gr/arthraygeias/antiarryth-ika-far-aka-stin-kolpiki-ar-arygi-enas-pragmatikos-filos-i-mipos-ochi/> (Ανακτήθηκε στις 22/1/2022)
- [70] Vemmos, K.N., Takis, C.E., Georgilis, K. et al. “The athens stroke registry: Results of a five-year hospital-based study”. *Cerebrovascular diseases*. 2000:10:133-141.
- [71] Lichtman, J.H., Naert, L., Allen, N.B., et al. “Use of antithrombotic medications among elderly ischemic stroke patients”. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2014:30-38.
- [72] Ιασώ Θεσσαλίας. “Κοιλιακή μαρμαρυγή και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: Γνώση και πρόληψη σώζουν ζωές”. 2019. <https://www.iaso.gr/thessalias/blog/details/blog/2019/07/10/kolpiki-marmarigi-ke-agiako-egefaliko-episodio-gnosi-ke-prolipsi-sozoun-zoes-673> (Ανακτήθηκε στις 22/1/2022)
- [73] Moore, N., *How to Do Research: Practical Guide to Designing and Managing Research Project*. Cornwell UK: Facet Pub, 2006.
- [74] Καρασσα, Φ., “Αρχές και Μεθοδολογία της Συστηματικής Ανασκόπησης της Βιβλιογραφίας”. *Ελληνική Πνευματολογία*, 2006: 17(4), 289-297.
- [75] Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. “The PRISMA Group 2009. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement”. *PLoS Med*, 2009: 6(7): e1000097.
- [76] Seiffge, D. et al., (2020). “Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation”, *Ann Neurol.*, 2020: 87(5): 677–687.

- [77] Klint, C., Paciaron, M., Berge, E. “Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline, 2019, [doi.org/10.1177/2396987319841187](https://doi.org/10.1177/2396987319841187)
- [78] Connolly, S.J. Pogue, J. Hart, R.G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med*, 2009: 360: 2066-2078.
- [79] Investigators AWGotA, Connolly, S., Pogue, J., Hart, R., Pfeffer, M., Hohnloser, S., et al. “Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (active w): A randomised controlled trial”. *Lancet*. 2006: 367:1903-1912.
- [80] Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T.S., et al. “The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary”, *Europace*, 2018: 20: 1231-1242.
- [81] Dinner, H. & Hankey, G. “Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage” JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020: 75(15), 1804-1818.
- [82] Juanes,R. “Cardioembolic ischemic stroke associated with undertreated atrial fibrillation: an observational study”, 2021 <https://www.ilaphar.org/cardioembolic-ischemic-stroke-associated-with-undertreated-atrial-fibrillation-an-observational-study/> (Ανακτήθηκε στις 22/1/2022)
- [83] Aguilar, M.I., Hart, R., Pearce, L.A. “Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks”. The Cochrane database of systematic reviews. 2007:CD006186.
- [84] Hart, R.G., Pearce, L.A., Aguilar, M.I. “Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation”. *Annals of internal medicine*. 2007: 146:857-867.
- [85] Dennis, M., Caso, V., Kappelle, L.J., et al. “Organisation FtES. European stroke organisation (eso) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in

- immobile patients with acute ischaemic stroke”. *European Stroke Journal*. 2016: 1:6-19.
- [86] Investigators, A., Connolly, S.J., Pogue, J., et al. “Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation”. *The New England journal of medicine*. 2009: 360:2066-2078.
- [87] Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., et al. “Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation”. *The New England journal of medicine*. 2009: 361:1139-1151.
- [88] Diener, H.C., Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D. et al. “Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the re-ly trial”. *Lancet neurology*. 2010: 9:1157-1163
- [89] Rost, N.S., Giugliano, R.P., Ruff, C.T., et al. “Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events: Findings from engage af-timi 48 (effective anticoagulation with factor xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48)”. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2016: 47:2075-2082
- [90] Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., et al. “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation”. *The New England journal of medicine*. 2011: 365:883-891.
- [91] Hankey, G.J., Patel, M.R., Stevens, S.R., et al. “Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of rocket af”. *Lancet neurology*. 2012:11:315-322
- [92] Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J., et al. “Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation”. *The New England journal of medicine*. 2011:365:981-992.
- [93] Easton, J.D., Lopes, R.D., Bahit, M.C., et al. “Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of the aristotle trial”. *Lancet neurology*. 2012:11:503-511.

- [94] Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Braunwald, E., et al. "Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation". *The New England journal of medicine*. 2013;369:2093-2104.
- [95] Migadady, I. Russamn, A. Buletko, A. "Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review," *Semin Neurol*, 2021: 41(4):348-364.