



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**



**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
«ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΡΔΙΟΕΜΒΟΛΙΚΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ»**

υπό

ΜΑΡΙΑΣ ΔΗΜΟΥΛΑ

Νοσηλεύτρια

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

Λάρισα, Δεκέμβριος 2023

Επιβλέπων:

Γ. Ντάιος Γεώργιος, αναπληρωτής καθηγητής παθολογίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Γ. Ντάιος

Δ. Σαγρής

Ν. Κακαλέτσης

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH
CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

1. Τον καθηγητή μου, επιμελητή παθολογίας κ. **Δημήτριο Σαγρή**, MD, MSc για την συνεργασία και τη συμβολή του να διεκπεραιώσω τη διπλωματική εργασία μου
2. Τον κ. **Μιλτιάδη Ι. Ματσάγκα**, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Όλη την **επιστημονική ομάδα** του μεταπτυχιακού προγράμματος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ένα κλινικό σύνδρομο που εμφανίζεται από οξεία νευρολογική σημειολογία και αναλόγως της περιοχής προσβολής μπορεί να εμφανίζεται με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, αφασία ή μείζονα κινητικά ελλείμματα. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο διαχωρίζεται στις κατηγορίες ως ισχαιμικό, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και υπαραχνοειδής αιμορραγία.

Παθοφυσιολογικά ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να οφείλεται σε αθηροσκλήρωση των μεγάλων αγγείων, απόφραξη μικρών αγγείων του εγκεφάλου ή σε εμβολή του θρόμβου ο οποίος προέρχεται από την καρδιά. Κυριότερος πρεσβευτής των αιτιών της καρδιογενούς εμβολής είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή, η οποία αποτελεί την πιο συχνή καρδιακή αρρυθμία και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής εμβολής. Με στόχο την μείωση του καρδιοεμβολικού κινδύνου, οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με από του στόματος ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή με σχετιζόμενα με τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικά, όπως η dabigatran, η rivaroxaban, η abixaban, η edoxaban. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αναλύονται τα νεότερα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Λεξεις –κλειδια αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιοεμβολικό, κοιλιακή μαρμαρυγή, θρόμβωση, αντιπηκτική αγωγή

Abstract

A vascular episode is a clinical syndrome that occurs with acute neurological symptoms and depending on the area of attack may appear in the form of an impaired level of consciousness, aphasia, or major motor deficits. The transient ischaemic attack is divided into the categories of ischaemic, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. Pathophysiologically, an ischemic stroke can be due to atherosclerosis of the large vessels, blockage of small vessels of the brain, or embolism of the clot originating from the heart. The main messenger of the causes of cardioembolism is atrial fibrillation, which is the most common cardiac arrhythmia and significantly increases the risk of ischaemic stroke and peripheral embolism, in order to reduce the risk of cardioembolism, patients with atrial fibrillation must receive anticoagulant therapy with oral vitamin K antagonists or vitamin K-related oral anticoagulants, such as dabigatran, rivaroxaban, or abixaban, or edoxaban. In this literature review, the latest data on the use of anticoagulant therapy in patients with cardioembolic stroke are analyzed.

KEY WORDS: vascular episode, cardioembolic, atrial fibrillation, anticoagulant

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

1.1 Εισαγωγή.....	7
1.2 Στατιστικά δεδομένα και παράγοντες κινδύνου	7
1.3 Αιτιολογία καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων	8
1.4 Διαφορική διάγνωση	9
1.5 Επιπλοκές καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου	9
1.6 Θεραπεία.....	10

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Κολπική μαρμαρυγή και θρόμβωση.....	12
---	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Αντιπηκτική αγωγή	14
-----------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Δευτερογενής πρόληψη καρδιοεμβολικών επεισοδίων.....	16
--	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ5

5.1 ΜΕΛΕΤΗ RE-LY	12
------------------------	----

5.2 ΜΕΛΕΤΗ ROCKET-AF	13
----------------------------	----

5.3 ΜΕΛΕΤΗ ARISTOTELES	13
------------------------------	----

ΜΕΛΕΤΕΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	18
-------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	18
--------------------	----

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται το κλινικό σύνδρομο κατά το οποίο ένα αγγείο έχει αποφραχθεί ή έχει αιμορραγήσει εντός ή γύρω από τον εγκέφαλο.

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο διαχωρίζεται σε τρεις βασικές κατηγορίες και σε υποκατηγορίες. Οι κατηγορίες είναι οι εξής: το ισχαιμικό, η ενδοαγγειακή αιμορραγία και η υπαραχνοειδής αιμορραγία [1].

Οι υποκατηγορίες είναι οι ακόλουθες: το καρδιοεμβολικό, η αθηροσκληρυντική νόσος των μεγάλων αρτηριών, η αποφρακτική νόσος μικρών αγγείων, τα κρυπτογενή και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που οφείλονται σε σπανιότερα αίτια. Ως καρδιοεμβολικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται η απόφραξη ενός αγγείου του εγκεφάλου από θρόμβο ο οποίος προέρχεται από κάποια καρδιακή κοιλότητα ή βαλβιδική νόσο. Εμφανίζεται αιφνιδίως και κλινικά μπορεί να χαρακτηρίζεται από διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, έλλειμμα οπτικών πεδίων, αγνωσία του χώρου ή αφασία. [3].

1.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια βρίσκονται στη 2^η θέση ως αιτία θανάτου και στην 1^η θέση ως αναπηρία στην Ελλάδα. Βάσει στατιστικών δεδομένων καταγράφονται καθημερινώς 80-90 νέα περιστατικά των ΑΕΕ σε σύνολο 34.349 ετησίως στη χώρα μας.

Οι παράγοντες κινδύνου των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες, τους τροποποιήσιμους και τους οι μη τροποποιήσιμους. Οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή και το οικογενειακό ιστορικό. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η αρτηριακή υπέρταση, οι καρδιακές παθήσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, το αλκοόλ, η χρήση ναρκωτικών, ο τρόπος ζωής, τα αντισυλληπτικά, η ημικρανία, η κολπική μαρμαρυγή [9] [10].

1.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΟΕΜΒΟΛΙΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Στα καρδιοεμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια οι αιτίες που την απόφραξη του αγγείου είναι: οι ανωμαλίες του καρδιακού τοιχώματος και κοιλότητας, οι μυοκαρδιοπάθειες, οι υποκινητικές ή ακινητικές περιοχές μετά από επεισόδιο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, το ανεύρυσμα μεσοκοιλιακού διαμερίσματος, το μύζωμα, ο αυτισμός, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία και το ανοιχτό ωοειδές τρήμα.

Οι ανωμαλίες βαλβίδων επίσης είναι αιτιολογία των καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών όπως είναι η ρευματική νόσος της μιτροειδούς και της αορτής, οι προσθετικές βαλβίδες, η λοιμώδης μονοπυρήνωση, η μη λοιμώδης θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα, η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η ασβέστωση του μιτροειδικού δακτυλίου [15].

Άλλες αιτιολογίες είναι η κολπική μαρμαρυγή και οι διαγνωστικές ή επεμβατικές πράξεις καθετηριασμού.

1.4 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση είναι με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα που μπορούν να παρομοιάζονται σε άλλες παθήσεις. Κάποιες παθήσεις είναι το απόστημα του κεντρικού νευρικού συστήματος, οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος, η λήψη φαρμακευτικής αγωγής και η τοξικότητα που προκαλεί, η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, οι διαταραχές του σακχάρου του αίματος (υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία), η ημικρανία από αύρα, η επιληπτική κρίση με μετακριτική πάρεση, η εγκεφαλοπάθεια του Wernicke, τραύμα της κεφαλής, πολλαπλή σκλήρυνση, εκφυλιστικές παθήσεις προερχόμενη νευρολογικά, η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, η συγκοπή [12].

1.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΡΔΙΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ

Οι επιπλοκές που μπορούν να εμφανισθούν από το καρδιοεμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι νευρολογικής φύσεως όπως το εγκεφαλικό οίδημα, το εγκεφαλικό έμφρακτο να μετατραπεί σε αιμορραγικό και να γίνει η έναρξη επιληπτικών κρίσεων.

Οι γενικές επιπλοκές που μπορούν προκληθούν είναι οι αρρυθμίες, οι λοιμώξεις, η φλεβοθρόμβωση και η πνευμονική εμβολή [5].

Οι επιπλοκές μετά από ένα οξύ ισχαιμικό επεισόδιο είναι πού συχνές και σε αυτές οφείλονται η μη βιωσιμότητα των ασθενών.

1.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία εκλογής των καρδιοεμβολικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι η ενδοφλέβια θρομβόλυση. Η χορήγηση της θρομβόλυσης πρέπει να πραγματοποιηθεί σε χρονικό διάστημα 4 ½ ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Η αλτεπλάση είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που συνδέεται με το πλασμινογόνο και μετατρέπεται σε πλασμίνη και προκαλεί τη διάλυση του θρόμβου. Η δόση που χορηγείται είναι 0,9%/ βάρος σώματος, με ανώτερη δόση τα 90 mg και η οδός χορήγησης είναι μέσω φλεβικής γραμμής άνω άκρου. Το 10% του διαλύματος χορηγείται με ταχείας ενδοφλεβίως χορήγηση και η υπόλοιπη ποσότητα του διαλύματος σε στάγδην χορήγηση διάρκειας μίας ώρας. Μετά το πέρας του πρώτου 24ώρου από τη θρομβόλυση μπορεί να προκληθεί συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία. Η αντιμετώπιση της αιμορραγίας γίνεται με την άμεση διακοπή έγχυσης της αλτεπλάσης, με την επείγουσα αξονική εγκεφάλου για να διαπιστωθεί η αιμορραγία σε ποιο αγγείο προκλήθηκε, η χορήγηση του κρυοιζήματος άμεσα σε δέκα με τριάντα λεπτά, η χορήγηση tranexamic acid 1000mg σε δέκα λεπτά ή εαμινοκαπρικό οξύ 4-5gr σε μία ώρα εφόσον δεν είναι διαθέσιμο το κρυοίζημα. Θα πρέπει να γίνει αιματολογικός και νευροχειρουργικός έλεγχος. Μία πολύ σοβαρή επιπλοκή της θρομβόλυσης επίσης είναι το στοματογλωσσικό αγγειοίδημα [16]. Εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης της αλτεπλάσης. Η κλινική εικόνα που έχει ο ασθενής είναι ασύμμετρο οίδημα στην αντίθετη πλευρά του εγκεφαλικού

εμφράκτου. Μόλις διακοπεί η αλτεπλάση χορηγείται το diphenhydramine 50mg, το methyprednisolone 125mg, η ranitidine 50mg, η epinephrine 0,3ml. Σε σοβαρή απόφραξη αεραγωγού γίνεται άμεσα η διασωλήνωση του ασθενούς. Οι ενδείξεις για θρομβόλυση είναι οι ακόλουθες: ο ασθενής να είναι άνω των 18 ετών, να υπάρχει αιφνίδια έναρξη και προσδιορισμός της ώρας των συμπτωμάτων, η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων να είναι μεγαλύτερη των 30 λεπτών, να υπάρχει ο κατάλληλος προγραμματισμός για την χορήγηση του φαρμάκου (λιγότερο από 4 ½ ώρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων), πτώση στοματικής γωνίας, αφασία, ημιπάρεση, αταξία, διπλωπία ή και απώλεια οράσεως [16].

10 Οι αντενδείξεις για να εφαρμοστεί το διάλυμα της αλτεπλάσης είναι: το πρόσφατο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (προ τριμήνου), πρόσφατη σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση, ενδοκράνια ή νωτιαία επέμβαση το τελευταίο τρίμηνο, ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας ή οξείας ενδοκράνιας αιμορραγίας υπαραχνοειδής αιμορραγία, κακοήθεια του γαστρεντερικού σωλήνα, οξεία παγκρεατίτιδα, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, γνωστή αιμορραγική διαταραχή, χορήγηση θεραπευτικής δόσης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής, λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, ενδοκράνιο νεόπλασμα, θρομβοπενία, αρτηριακή υπέρταση, θεραπεία με γλυκοπρωτείνες [8].

Η μηχανική θρομβοεκτομή είναι μία μέθοδος θεραπείας σε περίπτωση που αντενδείκνυται η ενδοφλέβια θρομβόλυση. που διενεργείται εντός έξι έως οκτώ ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Για να διενεργηθεί η διαδικασία της θρομβοεκτομής πρέπει να διαπιστωθεί θρόμβωση αλλά και υγιής εγκεφαλικός ιστός με βάση την αξονική ή μαγνητική του εγκεφάλου που προηγείται. Η πραγματοποίηση της πράξης γίνεται με stent retriever, μέσω της μηριαίας αρτηρίας και προωθείται μέχρι το σημείο του θρόμβου στις εγκεφαλικές αρτηρίες. Η διαδικασία που ακολουθείται είναι μέσω καθετηριασμού της μηριαίας αρτηρίας που προωθείται μέχρι τα εγκεφαλικά αγγεία όπου υπάρχει ο θρόμβος. Το μεταλλικό πλέγμα του καθετήρα όταν εντοπίσει το θρόμβο το αναρροφά και το αποβάλλει από το αγγείο. Η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει επιφέρει αποτελεσματικότητα με αυτήν τη μέθοδο έως και 80% των θρομβώσεων των μεγάλων εγκεφαλικών αρτηριών [2].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τη πιο συχνή υπερκοιλιακή καρδιακή αρρυθμία και το πιο συχνό αίτιο καρδιογενούς εμβολής.

Στην αιτιοπαθογένεια της κολπικής μαρμαρυγής συμπεριλαμβάνονται διάφοροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου οι οποίοι σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής όπως οι βαλβιδοπάθειες και ιδίως η στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση, ο υπερθυρεοειδισμός, η κατανάλωση αλκοόλ και ο σακχαρώδης διαβήτης. Η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής, από θρόμβους που σχηματίζονται στον αριστερό κόλπο και ιδίως στο ωτίο αυτού. Στην παθοφυσιολογία της θρομβογένεσης της κολπικής μαρμαρυγής διαφαίνονται να εμπλέκονται και τα τρία στοιχεία της τριάδας του Virchow, καθώς λόγω έλλειψης του κολπικού λακτίσματος παρατηρείται μειωμένη ροή και στάση αίματος σε κάποιες περιοχές του κόλπου, ενώ παράλληλα η αναδιαμόρφωση του τοιχώματος και η τοπική φλεγμονή μεταβάλουν τόσο το ιξώδες και αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο θρόμβωσης. [14].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Στα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια η αντιπηκτική αγωγή είναι ο βασικός άξονας της δευτερογενούς πρόληψης με στόχο την αποφυγή ενός δεύτερου βαρύτερου εγκεφαλικού επεισοδίου. Κεντρικός άξονας στην αντιπηκτική αγωγή ασθενών με κολπική μαρμαρυγή αποτελούσαν για πολλά χρόνια οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη), ενώ τα τελευταία χρόνια στην φαρμακευτική φαρέτρα μας έχουν προστεθεί από του στόματος αντιπηκτικά με άμεση δράση σε στοχευμένους παράγοντες πήξης, τα οποία δε σχετίζονται με τη βιταμίνη Κ. Η ιστορία της βαρφαρίνης ξεκινά τη δεκαετία του 50' όπου αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί ως μυοκτόνος παράγοντας, ωστόσο μετά την ανακάλυψη αντιπηκτικής της δράσης χρησιμοποιήθηκε σταδιακά για τη πρόληψη αρτηριακών και

φλεβικών θρομβώσεων. Η μακροχρόνια χορήγηση της βαρφαρίνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σε άλλους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο σε ποσοστό 70%. Όσο λαμβάνεται η βαρφαρίνη θα πρέπει να ελέγχεται σε τακτό χρονικό διάστημα η δράση της μέσω του INR έτσι ώστε να προσαρμόζεται η δόση του φαρμάκου ανάλογα με τα επίπεδα της ειδικής εξέτασης. Ο στόχος του INR είναι 2.0-3.0. Η βαρφαρίνη αυξάνει τον κίνδυνο της αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένης και της ενδοκράνιας αιμορραγίας. Η βαρφαρίνη αλληλοεπιδρά με πολλές φαρμακευτικές δραστικές ουσίες και με ορισμένες τροφές. Οι αντενδείξεις για τη βαρφαρίνη είναι η ενεργός αιμορραγία, σε θρομβοπενία, σε ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια [6].

Τα τελευταία χρόνια έχουν κάνει την εμφάνιση τους τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος, όπως τα dabigatran, rivaroxaban, apixaban, και edoxaban. Η dabigatran εγκρίθηκε από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το 2010 και χορηγείται για την πρόληψη θρόμβων του αίματος και για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Το νεότερο αντιπηκτικό συνδέεται με τη θρομβίνη και αποτρέπει την κινητοποίηση αυτής και τον σχηματισμό θρόμβων. Σε σχέση με τη βαρφαρίνη έχει χαμηλό ποσοστό ενδοκράνιας αιμορραγίας ενώ το ποσοστό δε μεταβάλλεται σε σχέση με την αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι αντενδείξεις χορήγησης της dabigatran είναι οι ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες και με ενεργή αιμορραγία.

Τα rivaroxaban, apixaban και edoxaban ασκούν την αντιπηκτική τους δράση αναστέλλοντας άμεσα τον παράγοντα Χα. Η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα σε θεραπευτικά επίπεδα επέρχεται μετά από 2-4 ώρες και από κλινικές μελέτες έχουν όμοια αποτελεσματικότητα με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, ωστόσο με μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας, ειδικά ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας

Ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας γίνεται τακτικά γιατί σε περίπτωση που ο ασθενής είναι άνω των 80 ετών, με σωματικό βάρος κάτω των 60 κιλών και με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 50ml/min πραγματοποιείται μείωση της συνιστώμενης δόσης[4].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΟΕΜΒΟΛΙΚΩΝ

ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Η δευτερογενής πρόληψη των καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι τα μέτρα που λαμβάνονται κατόπιν πρόσφατου συμβάντος. Η δευτερογενής πρόληψη των καρδιοεμβολικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι η χορήγηση αντιπερτασικού φαρμάκου με στόχο η συστολική αρτηριακή πίεση να είναι μικρότερη από 140 και η διαστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90 mmHg κατά τις πρώτες μέρες του επεισοδίου. Έναρξη στατινών σε περίπτωση δυσλιπιδαιμίας και με τιμή ορού αίματος LDL-C ≥ 100 mg/dL. Θα πρέπει να υπάρξει έλεγχος για πιθανή εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη μέσω διαφόρων ειδικών εξετάσεων, όπως είναι η τριχοειδική μέτρηση, το σάκχαρο νηστείας και η πιο εξατομικευμένη εξέταση για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη είναι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c). Να εφαρμοστεί ένα μεσογειακό πρότυπο διατροφής πλούσιο σε φυτικές ίνες, φρούτα, λαχανικά, ψάρι, πουλερικά. Η απώλεια του σωματικού βάρους για ακόμα μία φορά ως μέτρο περιορισμού και πρόληψης της παχυσαρκίας [17].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΜΕΛΕΤΕΣ

5.1 ΜΕΛΕΤΗ RE-LY

Η μελέτη RE-LY έδειξε ότι η dabigatran με συνιστωμένη δόση 150mg δύο φορές την ημέρα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών. Σε 18113 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και κανένα παράγοντα κινδύνου λαμβάνοντας dabigatran για χρονικό διάστημα δύο ετών ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου ήταν 1,11%. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 3,11%, ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού ήταν 0,10%. Σε αυτή την μελέτη η αντίστοιχη ομάδα που λάμβανε βαρφαρίνη είχε κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου 1,69%, κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας 3,36% και αιμορραγικού επεισοδίου 0,38%.

5.2 ΜΕΛΕΤΗ ROCKET- AF

Η μελέτη ROCKET-AF έδειξε ότι η rivaroxaban 20mg ημερησίως για χρονικό διάστημα δύο χρόνων, έδειξε σε 14264 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού επεισοδίου είναι αυξημένος ο κίνδυνος κατά 2,1% ειδικά σε ασθενείς με μέτριας έκπτωσης νεφρικής λειτουργίας GFR 15-50ml/min. Ενώ στην ομάδα την αντίστοιχη της βαρφαρίνης ο αυξημένος κίνδυνος είναι 2,4%. Η μείζονα αιμορραγία σε ασθενείς που λαμβάνουν rivaroxaban είναι σε ποσοστό 3,6% σε σχέση με τη βαρφαρίνη που βρίσκεται σε 3,4%. Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας είναι 0,5% σε ασθενείς που λαμβάνουν rivaroxaban εν αντιθέσει σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη που είναι 0,5%.

5.3 ΜΕΛΕΤΗ ARISTOTELES

Η μελέτη Aristoteles έδειξε ότι η apixaban 5mg δύο φορές την ημέρα και τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγιών. Σε 18201 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ένα παράγοντα κινδύνου (ηλικία ≥ 80 έτη, σωματικόβάρους ≤ 60 kg ή κρεατινίνη ορού ≥ 1.5 mg/dl) που λάμβαναν apixaban για δύο έτη ο κίνδυνος εμφάνισης του ισχαιμικού ήταν 1,27%. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 2,13%. Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας 0,24%. Στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν βαρφαρίνη ο κίνδυνος ισχαιμικού επεισοδίου ήταν 1,60%. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 3,09% . Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν 0,47%.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα καρδιοεμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια προκαλούνται συνήθως από την κολπική μαρμαρυγή. Η αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι ο βασικός άξονας για την πρόληψη καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Η βαρφαρίνη είναι το πρώτο αντιπηκτικό σκεύασμα που χορηγήθηκε για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με καρδιοεμβολικό επεισόδιο. Τα νεώτερα αντιπηκτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των αιμορραγιών εξαιτίας της βαρφαρίνης είναι η dabigatran, rivaroxaban, apixaban. Για να αποφευχθούν τα αγγειακά επεισόδια μπορούν να τροποποιηθούν οι παράγοντες κινδύνου όπως είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η κολπική μαρμαρυγή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Προσδιορισμός ασθενών υψηλού κινδύνου για εγκεφαλικό παρά την αντιπηκτική αγωγή: σύγκριση των σύγχρονων σχημάτων διαστρωμάτωσης κινδύνου εγκεφαλικού σε μια κοόρτη αντιπηκτικής κολπικής μαρμαρυγής. *Εγκεφαλικό* . 2010; 41 (12): 2731-8 .
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. Επικεντρωμένη ενημέρωση του 2012 των κατευθυντήριων γραμμών ESC για τη διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής: μια ενημέρωση των κατευθυντήριων γραμμών της ESC του 2010 για τη διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής. *Eur Heart J* . 2012; 33 (21): 2719-47.
3. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Στήθος* . 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
4. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Διευκρίνιση της διαστρωμάτωσης κλινικού κινδύνου για την πρόβλεψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της θρομβοεμβολής στην κολπική μαρμαρυγή χρησιμοποιώντας μια νέα προσέγγιση βασισμένη σε παράγοντες κινδύνου: η έρευνα καρδιάς ευρώ για την κολπική μαρμαρυγή. *Στήθος* . 2010; 137 (2): 263-72.
5. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60:

- Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2:200-215.
6. Young FB, Lees KR, Weir CJ. Improving trial power through use of prognosis adjusted end points. *Stroke*. 2005;36:597-601.
 7. Young FB, Lees KR, Weir CJ. Strengthening acute stroke trials through optimal use of disability end points. *Stroke*. 2003;34:2676-2680.
 8. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532: h7013.
 189. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453–68.
 10. Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet*. 1995;346:1313–4.
 11. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*. 1991;84:223–231.
 12. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999;100:87–95.
 13. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke*. 1999;30:2019–
 14. Mügge A, Kühn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:599–607.
 15. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Milionis H, Michel P, Vemmos K. Association of ischaemic stroke subtype with long-term cardiovascular events. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2014;21:1108-1114
 16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365:883-891

17. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, 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

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!!!

21