

Hellenic Journal of Atherosclerosis

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΟΔΗΓΟΣ

Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή
σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Γ. Ντάιος, Γ. Ανδρικόπουλος, Ε. Αρναούτογλου, Ε. Βαβουρανάκης,
Γ. Γεροτζιάφας, Ε. Κορομπόκη, Μ. Ματσάγκας, Χ. Μηλιώνης,
Β. Παπαβασιλείου, Α. Πλωμαρίτογλου, Δ. Ρίχτερ, Σ. Σουρμελής, Κ. Σπέγγος,
Κ. Τάκης, Κ. Τζιόμαλος, Α. Τσελέπης, Α. Ι. Χατζητόλιος, Κ. Βέμμος

*Ένας κλινικός οδηγός από τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών
και το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση
και την Αντιθρομβωτική Αγωγή*



ΑΘΗΝΑ, 2017



OFFICIAL THREE-MONTHLY JOURNAL
OF THE HELLENIC ATHEROSCLEROSIS SOCIETY

www.hjatherosclerosis.com



Hellenic Journal of Atherosclerosis

EDITOR-IN-CHIEF

Tselepis Alexandros

SECTION EDITORS

Atherothrombosis	Goudevenos John
Obesity, Hypertension, Atherosclerosis	Kotsis Vasilios
Dyslipidemia, Familial Hypercholesterolemia	Liberopoulos Evaggelos
Pathophysiology of Atherosclerosis	Nomikos Tzortzis
Epidemiology of Atherosclerosis	Panagiotakos Demosthenes
Stroke Prevention	Tziomalos Konstantinos
Nutrition and Lifestyle-Related Habits	Yannakoulia Mary

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Achimastos Apostolos (Greece)	Konstantinides Stavros (Greece)
Antonopoulou Smaragdi (Greece)	Lansberg Peter (The Netherlands)
Athyros Vasilios (Greece)	Leslie David (UK)
Banach Maciej (Poland)	Lionis Christos (Greece)
Benetos Athanassios (France)	Madias Nikolaos (USA)
Bilianou Eleni (Greece)	Manolopoulos Evangelos (Greece)
Chapman John (France)	Migdalis Ilias (Greece)
Chrysohoou Christina (Greece)	Mikhailidis Dimitri (UK)
Dedousis Georgios (Greece)	Milioni Charalambos (Greece)
Demopoulos Constantinos (Greece)	Nikolaou Vasilios (Greece)
Elisaf Moses (Greece)	Ninio Ewa (France)
Ferrannini Ele (Italy)	Pappas Stavros (Greece)
Gavras Haralambos (USA)	Perrea Despina (Greece)
Giugliano Dario (Italy)	Pitsavos Christos (Greece)
Hatzitolios Apostolos (Greece)	Schaefer Katrin (Germany)
Karabina Sonia (France)	Tavridou Anna (Greece)
Karagiannis Asterios (Greece)	Tellis Constantinos (Greece)
Kariolou Marios (Cyprus)	Tsimikas Sotirios (USA)
Koenig Wolfgang (Germany)	Tziakas Dimitrios (Greece)
Kokkinos Peter (USA)	Vemmos Konstantinos (Greece)
Kolovou Genovefa (Greece)	



OWNER

HELLENIC ATHEROSCLEROSIS SOCIETY

3, IONOS DRAGOUMI STR., 115 28 ATHENS, GREECE

TEL.: (+30) 210-72 10 055, FAX: (+30) 210-72 10 092

Published by: ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

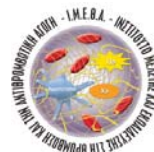
1st klm Peanias - Markopoulou Avenue, Peania, Attica, Greece, P.O BOX 155, 190 02,
tel.: +30 211 1001 777, fax: +30 210 6642116, E-mail: info@zita-management.gr







Ελληνικός
Οργανισμός
Εγκεφαλικών



Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ένας κλινικός οδηγός από τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών και το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή

Γ. Ντάιος^{1,2,3}, Γ. Ανδρικόπουλος^{2,4}, Ε. Αρναούτογλου^{2,5}, Ε. Βαβουρανάκης^{2,6}, Γ. Γεροτζιάφας^{2,7},
Ε. Κορομπόκη^{1,8}, Μ. Ματσάγκας^{2,9}, Χ. Μηλιώνης^{1,2,10}, Β. Παπαβασιλείου^{1,11}, Α. Πλωμαρίτογλου^{1,12},
Δ. Ρίχτερ^{2,13}, Σ. Σουρμελής^{2,14}, Κ. Σπέγγος^{1,8}, Κ. Τάκης^{1,15}, Κ. Τζιόμαλος¹⁶, Α. Τσελέπης^{2,17},
Α. Ι. Χατζητόλιος^{1,16,18}, Κ. Βέμμος^{1,2}

¹Ελληνικός Οργανισμός Εγκεφαλικών

²Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στην Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή

³Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

⁴Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center

⁵Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

⁶Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

⁷Cancer Biology and Therapeutics, Centre de Recherche Saint - Antoine, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U938 and Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Sorbonne Universities, Unité d'Explorations Fonctionnelles et Génétiques du Risque Vasculaire, Consultation Thrombose - Oncologie,

Service d'Hématologie Biologique Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien - AHPH

⁸Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

⁹Αγγειοχειρουργική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

¹⁰Τομέας Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

¹¹Stroke Service, Department of Neurosciences, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust and School of Medicine, Faculty of Medicine and Health, University of Leeds, United Kingdom

¹²Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα

¹³Ευρωκλινική Αθηνών

¹⁴Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα

¹⁵Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Mediterraneo, Αθήνα

¹⁶Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,

Τμήμα Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης & Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων

¹⁷Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

¹⁸Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος

Περίληψη - σύνοψη συστάσεων

1. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (1A).

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

3. Ο συνδυασμός ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη αντενδείκνυται για μακροχρόνια χορήγηση σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο (1A).

4. Ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη (325 mg) αμέσως μόλις αποκλειστεί η αιμορραγία εγκεφάλου (1A). Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ενδοφλέβια θρομβόλυση, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να καθυστερεί 24 ώρες και να ξεκινά αφού αποκλειστεί η αιμορραγία εγκεφάλου (1Γ).

5. Ασθενείς με παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο υψηλού κινδύνου (ABCD₂ ≥ 4) ή μικρής βαρύτητας εγκατεστημένο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (δηλαδή με NIHSS score κατά την εισαγωγή < 4), χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή θα μπορούσαν να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 21 ημέρες μετά το επεισόδιο (2B). Στη συνέχεια πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όπως αυτή περιγράφεται στο εδάφιο 2.

6. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή (1A). Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστη-

μένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή είναι σαφώς υποδεέστερη της αντιπηκτικής αγωγής και πρέπει να μην προτιμάται έναντι της αντιπηκτικής (1A). Σε ασθενείς στους οποίους δεν δύναται να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή, μπορεί να χορηγηθεί ασπιρίνη (1A).

7. Οι επιλογές αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) (1A), οι άμεσοι ανταγωνιστές της θρομβίνης (νταμπιγκαντράνη) (1A) και οι αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη ή) (1A).

■ Ασθενείς υπό ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) πρέπει να προβαίνουν σε τακτικό έλεγχο του INR (τουλάχιστον άπαξ μηνιαίως) και τιτλοποίηση της δόσης με στόχο εύρος INR 2,0-3,0 με προσοχή στις αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και φάρμακα (1A).

■ Η συνιστώμενη δόση για την νταμπιγκαντράνη είναι 150 mg δις ημερησίως. Σε ασθενείς με ηλικία ≥ 80 έτη ή με συγχορήγηση βεραπαμίλης, η συνιστώμενη δόση είναι 110 mg δις ημερησίως (1A).

■ Η συνιστώμενη δόση για την ριβαροξαμπάνη είναι 20 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR: 15-50 ml/min), η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως με το μεσημεριανό γεύμα (1A).

■ Η συνιστώμενη δόση για την απιξαμπάνη είναι 5mg δις ημερησίως. Σε ασθενείς με τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω τρεις παράγοντες (ηλικία ≥ 80 έτη, σωματικό βάρος ≤ 60 kg ή κρεατινίνη ορού ≥ 1,5 mg/dl), η συνιστώμενη δόση είναι 2,5 mg δις ημερησίως (1A).

■ Η συνιστώμενη δόση για την εντοξαμπάνη είναι 60 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με έναν από τους παρακάτω παράγοντες [μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR: 15-50 ml/min), σωματικό βάρος ≤ 60 kg, συγχορήγηση κυκλοσπορίνης,

δρονεδαρόνης, ερυθρομυκίνης ή κετοκοναζόλης), η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg άπαξ ημερησίως (1Α).

8. Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας υπό νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη είναι πολύ μικρότερος (σχεδόν υποδιπλάσιος) σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (1Α).

9. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής, η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να καθυστερεί για κάποιο χρονικό διάστημα ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγικής μετατροπής του εγκεφαλικού εμφράκτου. Ο προτεινόμενος χρόνος έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής είναι την 1η ημέρα σε ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, την 3η ημέρα σε ασθενείς με μικρής βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή < 8), την 6η ημέρα σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή 8-16) και την 12η ημέρα σε ασθενείς με υψηλής βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή > 16) (2Γ). Στο μεσοδιάστημα ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει ασπιρίνη.

10. Οι αλληλεπιδράσεις της νταμπιγκαντράνης, ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης και εντοξαμπάνης με φάρμακα και τροφές είναι πολύ λιγότερες σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (1Γ).

11. Σε ασθενείς υπό νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη, δεν υπάρχει λόγος ελέγχου του INR και πρέπει να αποφεύγεται (1Γ).

12. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή σε έδαφος βαλβιδοπάθειας της μιτροειδούς ρευματικής αιτιολογίας πρέπει να λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) με στόχο εύρος INR 2,0-3,0 (1Γ).

13. Η αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό πρέπει να ακολουθεί τις ίδιες αρχές με την κολπική μαρμαρυγή (1Γ).

14. Η ηλικία του ασθενούς δεν αποτελεί αντένδειξη για την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Και οι ηλικιωμένοι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή εάν δεν υπάρχει αντένδειξη (1Α).

15. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα πρέπει να χορηγείται ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη). Οι ασθενείς πρέπει να προβαίνουν σε τακτικό έλεγχο του INR (τουλάχιστον άπαξ μηνιαίως) και τιλοποίηση της δόσης με στόχο εύρος INR 2,5-3,5 ανάλογα με τον τύπο και τη θέση της βαλβίδας καθώς και την παρουσία προηγούμενου θρομβοεμβολικού επεισοδίου (1Α).

16. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα, αντενδίδκνυται η χορήγηση νταμπιγκαντράνης (1Β).

17. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα δεν ενδείκνυται η χορήγηση ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης ή εντοξαμπάνης (2Γ).

18. Σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα και ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο συνέβη πριν την τοποθέτηση της βαλβίδας και στους οποίους δεν υπάρχει ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής συστήνεται η χορήγηση 100 mg άπαξ ημερησίως ασπιρίνης έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (1Β).

19. Σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα και ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο συνέβη μετά την τοποθέτηση της βαλβίδας και υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ με στόχο εύρος INR 2-3 (2Γ).

20. Συστήνεται η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο οι οποίοι δεν είναι περπατητικοί και στους οποίους το όφελος της μείωσης του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής ξεπερνά την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας (1Α).

21. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή πα-

ροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο στο πλαίσιο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με παρουσία τοιχωματικού θρόμβου στην αριστερά κοιλία ή ακινησία/υποκινησία του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ για τρεις μήνες και στόχο εύρος INR 2,0-3,0 (1Α). Η απόφαση για τη συγχρήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πρέπει να λαμβάνει υπόψη διάφορους παράγοντες, όπως ο τύπος του εμφράγματος του μυοκαρδίου, η τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης και ο τύπος αυτής, η ηλικία του ασθενούς και οι συννοσηρότητες (2Γ).

22. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή ανεπάρ-

κεια με φλεβοκομβικό ρυθμό (με κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$) και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής παρά αντιπηκτικής (2Β).

23. Σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και ανοικτό ωοειδές τρήμα και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι της αντιπηκτικής αγωγής (1Β).

24. Σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο υποτροπιάζει υπό αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να διερευνάται η αιτιολογία της υποτροπής (1Γ).

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι η τρίτη αιτία θανάτου και η πρώτη αιτία αναπηρίας των ενηλίκων στις δυτικές κοινωνίες. Συνιστούν ένα σύνδρομο με υψηλή επίπτωση και επιπολασμό το οποίο θα εμφανίσουν περίπου 300 άτομα ετησίως ανά 100.000 πληθυσμού.¹ Μεταξύ των ασθενών που θα υποστούν ένα εγκεφαλικό επεισόδιο, το ένα τρίτο θα ανακτήσει την λειτουργικότητά του σε ικανοποιητικό βαθμό, το ένα τρίτο δεν θα επιβιώσει στο πρώτο έτος, ενώ το ένα τρίτο των ασθενών θα παραμείνει με σημαντικό βαθμό αναπηρία η οποία αποτελεί βαρύ φορτίο τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους φροντιστές τους.²⁻⁷ Γίνεται φανερό ότι τα εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν ένα μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας με σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις.

Η ιατρική κοινότητα έχει στην φαρέτρα της μια πλειάδα φαρμακευτικών παρεμβάσεων μέσω των οποίων μπορεί να τροποποιήσει επί τα βελτίω την φυσική πορεία των ασθενών με εγκεφαλικό. Μεταξύ αυτών, η αντιθρομβωτική αγωγή έχει δεσπόζουσα θέση καθώς μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής του εγκεφαλικού καθώς και γενικότερα τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την καρδιαγγειακή θνητότητα. Τα τελευταία χρόνια η ιατρική κοινότητα έχει γίνει μάρτυρας μιας ταχείας ανάπτυξης του πεδίου της αντιθρομβωτι-

κής αγωγής με πολλές αξιολογικές μελέτες οι οποίες άλλαξαν σε μεγάλο βαθμό την κλινική πρακτική. Ωστόσο υπάρχει αρκετός χώρος για βελτίωση ιδιαίτερα όσον αφορά τον βαθμό στον οποίο τα αντιθρομβωτικά φάρμακα συνταγογραφούνται από τους ιατρούς και λαμβάνονται από τους ασθενείς, κάτι το οποίο μπορεί να επιτευχθεί με την αρτιότερη επιστημονική ενημέρωση των ιατρών.^{8,9}

Ο Ελληνικός Οργανισμός Εγκεφαλικών και το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στην Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή φιλοδοξούν με το παρόν κείμενο να συνοψίσουν την υπάρχουσα γνώση σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και να προσφέρουν κλινικά προσανατολισμένες συστάσεις οι οποίες θα συνδράμουν στην συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση και θα αποτελέσουν ένα χρήσιμο εργαλείο για τους ιατρούς οι οποίοι παρακολουθούν ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι συστάσεις αυτές θα ανανεώνονται ανά διετία ή και νωρίτερα αν κριθεί απαραίτητο.

Η βαθμονόμηση του επιπέδου τεκμηρίωσης και της ισχύος των συστάσεων έχει βασιστεί σε σημαντικό βαθμό στην αντίστοιχη βαθμονόμηση που χρησιμοποιείται από το American College of Chest Physicians¹⁰ και παρουσιάζεται στον **πίνακα**.

Πίνακας. Επίπεδα τεκμηρίωσης και ισχύς των συστάσεων

Επίπεδο τεκμηρίωσης

Επίπεδο Α: Τυχαιοποιημένες μελέτες χωρίς σημαντικούς περιορισμούς ή συντριπτικά στοιχεία από μελέτες παρατήρησης.
 Επίπεδο Β: Τυχαιοποιημένες μελέτες με σημαντικούς περιορισμούς ή ισχυρά στοιχεία από μελέτες παρατήρησης.
 Επίπεδο Γ: Μελέτες παρατήρησης ή σειρές ασθενών ή συμφωνίες ειδικών.

Ισχύς της σύστασης

1: Η σύσταση είναι ισχυρή καθώς το όφελος της επιλογής σαφώς υπερκεράζει τον κίνδυνο (ή αντίστροφα).
 2: Η σύσταση είναι αδύναμη καθώς δεν είναι ξεκάθαρο εάν το όφελος της επιλογής υπερκεράζει τον κίνδυνο.

1. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (1Α).

Σε μια μετα-ανάλυση 21 μελετών (σε ένα σύνολο 18.270 ασθενών) με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είχε ως αποτέλεσμα 36 λιγότερα σοβαρά αγγειακά συμβάματα, 25 λιγότερα μη-θανατηφόρα εγκεφαλικά, 6 λιγότερα εμφράγματα του μυοκαρδίου και 7 λιγότερους αγγειακούς θανάτους ανά 1.000 ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου η οποία δεν έλαβε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Αυτά τα οφέλη σαφώς υπερκέρασαν τις 1-2 περισσότερες εξωκράνιες αιμορραγίες.¹¹

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

Σε μια μετα-ανάλυση 16 μελετών στην οποία μελετήθηκε η χορήγηση ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό συμβάν, η παρακολούθηση για 43.000 άνθρωπο-έτη έδειξε ότι στην ομάδα της ασπιρίνης υπήρξε μείωση στα σοβαρά αγγειακά συμβάματα (6,7% έναντι 8,2% στην ομάδα ελέγχου, $p=0,0001$), στα εγκεφαλικά επεισόδια (2,08% έναντι 2,54%, $p=0,002$) και στα στεφανιαία συμβά-

ματα (4,3% έναντι 5,3%, $p=0,0001$) χωρίς παράλληλη αύξηση των αιμορραγικών εγκεφαλικών.¹¹ Η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης για την πρόληψη της υποτροπής του εγκεφαλικού είναι παρεμφερής στις δόσεις μεταξύ 50 mg και 1.500 mg, αν και τα δεδομένα για δόσεις < 75 mg είναι περιορισμένα.¹¹⁻¹³ Ωστόσο η ασφάλεια της ασπιρίνης μειώνεται όσο αυξάνεται η δόση.¹⁴ Σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις ασπιρίνης (δηλαδή έως 325 mg ημερησίως), ο ετήσιος κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας από το γαστρεντερικό είναι 0,4%.^{14,15}

Σε μια μετα-ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων μελετών με 8.622 ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό διαπιστώθηκε μια ισχυρή τάση υπέρ του συνδυασμού ασπιρίνης και διπυριδαμόλης ως προς τη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με την ασπιρίνη ως μονοθεραπεία (OR 0,77, 95%, CI: 0,58-1,01) χωρίς αντίστοιχη αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας (OR 0,88, 95%, CI: 0,66-1,17) ή ενδοκράνιας αιμορραγίας (OR 0,69, 95% CI: 0,43-1,13). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων (OR 0,96, 95%, CI: 0,82-1,13).¹⁶

Στην μελέτη CAPRIE, 19.185 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (εκ των οποίων >6.400 με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) ή ασπιρίνη (100 mg ημερησίως) για περίπου 2 έτη. Ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου ήταν μικρότερος στην ομάδα της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης (5,32% έναντι 5,83% ($p=0,043$) χωρίς να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας.¹⁵

Στην μελέτη TACIP, 2.113 ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκτεσχημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 600 mg ημερησίως τριφλουζάλη ή ασπιρίνη 325 mg ημερησίως για 30.1 μήνες. Ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν σχεδόν υποδιπλάσιος στην ομάδα της τριφλουζάλης έναντι της ασπιρίνης (20% έναντι 42% αντίστοιχα).¹⁷ Στην μελέτη TAPIRSS, 431 ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκτεσχημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 600 mg ημερησίως τριφλουζάλη ή 325 mg ημερησίως ασπιρίνη για σχεδόν δύο χρόνια. Ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες. Ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν υπερτριπλάσιος στην ομάδα της ασπιρίνης έναντι της τριφλουζάλης (8,3% έναντι 2,8% αντίστοιχα).¹⁸ Η μακροπρόθεσμη (>12 έτη) παρακολούθηση ασθενών των παραπάνω μελετών επιβεβαίωσε ότι η τριφλουζάλη και η ασπιρίνη έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα, ενώ οι ασθενείς που πήραν αγωγή με τριφλουζάλη είχαν υποτριπλάσιο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την ασπιρίνη (5,5% έναντι 18,3% αντίστοιχα).¹⁹

3. Ο συνδυασμός ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη αντενδείκνυται για μακροχρόνια χορήγηση σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκτεσχημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο (1A).

Η μελέτη CHARISMA τυχαιοποίησε 15.603 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασπιρίνη (75-162 mg ημερησίως) σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) ή ασπιρίνη ως μονοθεραπεία (75-162 mg ημερησίως). Μετά από μια μέση παρακολούθηση 28 μηνών, η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (6,8% έναντι 7,3% αντίστοιχα, $p=0,22$).²⁰

Η μελέτη MATCH τυχαιοποίησε 7.599 ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό (εγκτεσχημένο ή παροδικό εγκεφαλικό) σε ασπιρίνη (75 mg ημερησίως) σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) ή ασπιρίνη ως μονοθεραπεία (75 mg ημερησίως). Μετά από μια μέση παρακολούθηση 18 μηνών, η συχνότητα εμφάνισης

εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, επανεισαγωγής στο νοσοκομείο εξαιτίας οξέος ισχαιμικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (15,7% έναντι 16,7% αντίστοιχα), ενώ οι μείζονες αιμορραγίες ήταν διπλάσιες στην ομάδα της ασπιρίνης/ κλοπιδογρέλης (2,6% έναντι 1,3% αντίστοιχα).²¹

Η μελέτη SPS3 τυχαιοποίησε 3.020 ασθενείς με πρόσφατο κενοτοπώδες εγκεφαλικό σε ασπιρίνη (325 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) ή ασπιρίνη ως μονοθεραπεία (325 mg ημερησίως). Μετά από μέση παρακολούθηση 3,4 ετών παρατηρήθηκε παρόμοιος κίνδυνος υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου (2,5% ανά έτος στην ομάδα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι 2,7% ανά έτος στην ομάδα της μονοθεραπείας με ασπιρίνη), ενώ ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας (2,1% έναντι 1,1% ανά έτος αντίστοιχα) και η ολική θνητότητα (2,1% έναντι 1,4% ανά έτος αντίστοιχα) ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε σχέση με την ομάδα της μονοθεραπείας με ασπιρίνη.²²

4. Ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη (325 mg) αμέσως μόλις αποκλειστεί η αιμορραγία εγκεφάλου (1A). Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ενδοφλέβια θρομβόλυση, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να καθυστερεί 24 ώρες και να ξεκινά αφού αποκλειστεί η αιμορραγία εγκεφάλου (1Γ).

Οι μελέτες CAST και IST ήταν δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες μελέτησαν το ρόλο της ασπιρίνης στην οξεία φάση του ισχαιμικού εγκεφαλικού σε συνολικά > 40.000 ασθενείς. Η μετα-ανάλυση των δύο αυτών μελετών έδειξε ότι η ασπιρίνη πρόλαβε 7 υποτροπές του εγκεφαλικού ανά 1.000 ασθενείς (1,6% στην ομάδα της ασπιρίνης έναντι 2,3% στην ομάδα ελέγχου, $p < 0,000001$) και 4 θανάτους ανά 1.000 ασθενείς (5,0% έναντι 5,4% αντίστοιχα, $p=0,05$). Στην ομάδα της ασπιρίνης παρατηρήθηκαν 2 αιμορραγικά εγκεφαλικά ή αιμορραγικές μετατροπές του αρχικού εμφράκτου ανά 1.000 ασθενείς.²³

Σε όλες τις τυχαιοποιημένες μελέτες της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο η χορήγηση ασπιρίνης ή οποιουδήποτε άλλου αντιθρομβωτικού παράγοντα επιτρεπόταν

μόνο μετά από 24 ώρες από την ενδοφλέβια θρομβόλυση ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος αιμορραγικής μετατροπής.

5. Ασθενείς με παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο υψηλού κινδύνου (ABCD₂ ≥ 4) ή μικρής βαρύτητας εγκατεστημένο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (NIHSS score κατά την εισαγωγή <4) χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή θα μπορούσαν να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 21 ημέρες μετά το επεισόδιο (2B). Στη συνέχεια πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όπως αυτή περιγράφεται στο εδάφιο 2.

Η μελέτη CHANCE ήταν μια διπλά τυφλή μελέτη σε 5.170 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ελαφριάς βαρύτητας (NIHSS < 4) ή με οξύ παροδικό εγκεφαλικό υψηλού κινδύνου (ABCD₂ ≥ 4) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ασπιρίνη σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη (κλοπιδογρέλη σε αρχική δόση 300 mg και στη συνέχεια 75 mg ημερησίως για 90 ημέρες - ασπιρίνη σε δόση 75 mg ημερησίως για τις πρώτες 21 ημέρες) ή ασπιρίνη (75 mg) για 90 ημέρες. Στο τέλος της τρίμηνης παρακολούθησης, εγκεφαλικό συνέβη σε 8,2% των ασθενών στην ομάδα της κλοπιδογρέλης/ασπιρίνης έναντι 11,7% στην ομάδα της ασπιρίνης ($p=0,001$). Το ποσοστό των μειζόνων αιμορραγιών καθώς και των αιμορραγικών εγκεφαλικών ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες (0,3%).²⁶ Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι η εν λόγω μελέτη διενεργήθηκε σε Κινεζικό πληθυσμό και επομένως χρειάζεται να επιβεβαιωθεί σε Ευρωπαϊκό πληθυσμό.

6. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή (1A). Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή είναι σαφώς υποδεέστερη της αντιπηκτικής αγωγής και πρέπει να μην προτιμάται έναντι της αντιπηκτικής (1A). Σε ασθενείς στους οποίους δεν

δύναται να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή, μπορεί να χορηγηθεί ασπιρίνη (1A).

Σε μια μετα-ανάλυση 29 μελετών (28.044 ασθενών) αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας η βαρφαρίνη μείωσε τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 64% ενώ η ασπιρίνη κατά 22%.^{27,28}

Ο συνδυασμός ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εξετάστηκε σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, την ACTIVE W και την ACTIVE A. Στην ACTIVE W, τυχαιοποιήθηκαν 6.706 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε αγωγή με ασπιρίνη (75-100 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως) ή βαρφαρίνη (στόχος εύρος INR 2,0-3,0). Η μελέτη διεκόπη πρόωρα μετά από 1,3 έτη, καθώς διαπιστώθηκαν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα στην ομάδα της βαρφαρίνης (3,9% έναντι 5,6), ενώ παράλληλα υπήρχε μια τάση για λιγότερες αιμορραγίες στην ομάδα της βαρφαρίνης.²⁹

Στην μελέτη ACTIVE A τυχαιοποιήθηκαν 7.554 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε αγωγή με συνδυασμό ασπιρίνης (75-100 mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλης (75 mg ημερησίως) ή σε ασπιρίνη ως μονοθεραπεία (75-100 mg ημερησίως). Μετά από παρακολούθηση 3,6 ετών, οι ασθενείς υπό ασπιρίνη/κλοπιδογρέλη εμφάνισαν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα (6,8% έναντι 7,8% αντίστοιχα), λιγότερα εγκεφαλικά επεισόδια (2,4% έναντι 3,3% αντίστοιχα), αλλά περισσότερες μείζονες αιμορραγίες (2,0% έναντι 1,3% αντίστοιχα).³⁰

7. Οι επιλογές αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) (1A), οι άμεσοι ανταγωνιστές της θρομβίνης (νταμπικαντράνη) (1A) και οι αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη ή) (1A).

■ Ασθενείς υπό ανταγωνιστή της βιταμίνης K (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) πρέπει να προβαίνουν σε τακτικό έλεγχο του INR (τουλάχιστον άπαξ μηνιαίως) και τιτλοποίηση της δόσης με στόχο εύρος INR 2,0-3,0 με προσοχή στις αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και φάρμακα (1A).

- Η συνιστώμενη δόση για την νταμπιγκαντράνη είναι 150 mg δις ημερησίως. Σε ασθενείς με ηλικία ≥ 80 έτη ή με συγχρόνηση βεραπαμίλης, η συνιστώμενη δόση είναι 110 mg δις ημερησίως (1A).
- Η συνιστώμενη δόση για την ριβαροξαμπάνη είναι 20 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR: 15-50 ml/min), η συνιστώμενη δόση είναι 15mg άπαξ ημερησίως με το μεσημεριανό γεύμα (1A).
- Η συνιστώμενη δόση για την απιξαμπάνη είναι 5 mg δις ημερησίως. Σε ασθενείς με τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω τρεις παράγοντες (ηλικία ≥ 80 έτη, σωματικό βάρος ≤ 60 kg ή κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dl), η συνιστώμενη δόση είναι 2,5 mg δις ημερησίως (1A).
- Η συνιστώμενη δόση για την εντοξαμπάνη είναι 60 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με έναν από τους παρακάτω παράγοντες [μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR: 15-50 ml/min), σωματικό βάρος ≤ 60 kg, συγχρόνηση κυκλοσπορίνης, δρονεδαρόνης, ερυθρομυκίνης ή κετοκοναζόλης], η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg άπαξ ημερησίως (1A).

Σε μια μετα-ανάλυση 29 μελετών (28.044 ασθενών) με τη χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας η βαρφαρίνη μείωσε τον κίνδυνο εγκεφαλικού κατά 64% ενώ η ασπιρίνη κατά 22% έναντι της ομάδας ελέγχου.^{27, 28}

Στην μελέτη RE-LY, η νταμπιγκαντράνη στην δόση των 150 mg δις ημερησίως συσχετίστηκε με μικρότερο αριθμό εγκεφαλικών ή συστηματικών εμβολών έναντι της βαρφαρίνης και παρόμοιο αριθμό μειζόνων αιμορραγιών: 18.113 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας και έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νταμπιγκαντράνη (σε δόση 150 mg ή 110 mg δις ημερησίως) ή βαρφαρίνη με στόχο εύρος INR 2,0-3,0. Μετά από 2,0 έτη, ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής ήταν 1,11% ανά έτος στην ομάδα της νταμπιγκαντράνης (150 mg) έναντι 1,69% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,66, 95%CI: 0,53-0,82). Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 3,11% ανά έτος στην ομάδα της νταμπιγκαντράνης (150 mg) έναντι 3,36% στην

ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,93, 95%, CI: 0,81-1,07). Η θνητότητα ήταν 3,64% ανά έτος στην ομάδα της νταμπιγκαντράνης (150 mg) έναντι 4,13% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,88, 95%CI: 0,77-1,00). Ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού ήταν 0,10% ανά έτος στην ομάδα της νταμπιγκαντράνης (150 mg) έναντι 0,38% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,26, 95%, CI: 0,14-0,49).³¹ Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στην υπο-ομάδα των ασθενών με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο.^{32, 33}

Στην μελέτη ROCKET-AF, η ριβαροξαμπάνη στην δόση των 20 mg άπαξ ημερησίως ήταν μη-κατώτερη της βαρφαρίνης στην μείωση του εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής με παρόμοιο αριθμό μειζόνων αιμορραγιών και μικρότερο αριθμό ενδοκράνιων και θανατηφόρων αιμορραγιών: 14.264 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας και αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού (εκ των οποίων 52% με προηγούμενο ισχαιμικό εγκατεστημένο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ριβαροξαμπάνη σε δόση 20 mg άπαξ ημερησίως (ή 15 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, δηλαδή eGFR: 15-50 ml/min) ή βαρφαρίνη με στόχο εύρος INR 2,0-3,0. Μετά από 2,0 έτη, ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής ήταν 2,1% ανά έτος στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης έναντι 2,4% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,88, 95%, CI: 0,74-1,03). Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 3,6% ανά έτος στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης έναντι 3,4% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 1,04, 95%CI: 0,90-1,20). Η θνητότητα ήταν 4,5% ανά έτος στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης έναντι 4,9% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,92, 95%, CI: 0,82-1,03). Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν 0,5% ανά έτος στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης έναντι 0,7% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,67, 95%, CI: 0,47-0,93).³⁴ Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στην υπο-ομάδα των ασθενών με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο.³⁵

Στη μελέτη ARISTOTLES, η απιξαμπάνη ήταν ανώτερη της βαρφαρίνης στην μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου ή της συστηματικής εμβολής, προκάλεσε

λιγότερες αιμορραγίες και συσχετίστηκε με μικρότερη θνητότητα έναντι της βαρφαρίνης: 18.201 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας και έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν απιξαμπάνη σε δόση 5 mg δις ημερησίως ή βαρφαρίνη με στόχο εύρος INR 2,0-3,0. Σε ασθενείς με τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω τρεις παράγοντες (ηλικία \geq 80 έτη, σωματικό βάρος \leq 60 kg ή κρεατινίνη ορού \geq 1,5 mg/dl), η χορηγούμενη δόση απιξαμπάνης ήταν η υποδιπλάσια. Μετά από 1,8 έτη, ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής ήταν 1,27% ανά έτος στην ομάδα της απιξαμπάνης έναντι 1,60% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,79, 95%, CI: 0,66-0,95). Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 2,13% ανά έτος στην ομάδα της απιξαμπάνης έναντι 0,09% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,69, 95%, CI: 0,60-0,80). Η θνητότητα ήταν 3,52% ανά έτος στην ομάδα της απιξαμπάνης έναντι 3,94% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,89, 95%, CI: 0,80-0,99). Ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού ήταν 0,24% ανά έτος στην ομάδα της απιξαμπάνης έναντι 0,47% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,51, 95%, CI: 0,35-0,75).³⁶ Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στην υπο-ομάδα των ασθενών με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκτεσποιημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο.³⁷

Στην μελέτη ENGAGE-AF, η εντοξαμπάνη ήταν μη-κατώτερη της βαρφαρίνης στην μείωση του εγκεφαλικού ή της συστηματικής εμβολής, και συσχετίστηκε με λιγότερες αιμορραγίες και λιγότερους καρδιαγγειακούς θανάτους. Συγκεκριμένα, 21.105 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εντοξαμπάνη (σε δόση 60 mg ή 30 mg άπαξ ημερησίως) ή βαρφαρίνη με στόχο εύρος INR 2,0-3,0. Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR: 15-50 ml/min) ή σωματικό βάρος \leq 60 kg ή συγχορήγηση κυκλοσπορίνης, δρονεδαρόνης, ερυθρομυκίνης, ή κετοκοναζόλης, η χορηγούμενη δόση εντοξαμπάνης ήταν η υποδιπλάσια. Μετά από 2,8 έτη, ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής ήταν 0,18% ανά έτος στην ομάδα της εντοξαμπάνης (60 mg) έναντι 1,50% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,79, 95%, CI: 0,63-0,99). Ο

κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 2,75% ανά έτος στην ομάδα της εντοξαμπάνης (60 mg) έναντι 3,43% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,80, 95%, CI: 0,71-0,91). Η καρδιαγγειακή θνητότητα ήταν 2,74% ανά έτος στην ομάδα της εντοξαμπάνης έναντι 3,17% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0,86, 95%, CI: 0,77-0,97).³⁸ Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στην υπο-ομάδα των ασθενών με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκτεσποιημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο.³³

8. Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκτεσποιημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας υπό νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη είναι πολύ μικρότερος (σχεδόν υποδιπλάσιος) σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (1A).

Σε μετα-ανάλυση των παραπάνω μελετών, ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας στους ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη ήταν σημαντικά πολύ μικρότερος σε σχέση με τον κίνδυνο στην ομάδα της βαρφαρίνης. Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 46,1%, η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 0,88% και ο αριθμός των ασθενών που χρειάστηκε να αντιμετωπιστούν με νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη για να προληφθεί ένα αιμορραγικό εγκεφαλικό (NNT) ήταν 113.³⁹

9. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής, η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να καθυστερεί για κάποιο χρονικό διάστημα ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγικής μετατροπής του εγκεφαλικού εμφράκτου. Ο προτεινόμενος χρόνος έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής είναι την 1η ημέρα σε ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, την 3η ημέρα σε ασθενείς με μικρής βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή < 8), την 6η ημέρα σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή 8-16) και την 12η ημέρα σε ασθενείς με υψηλής βαρύτητας ισχαιμικό εγκε-

φαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή > 16) (2Γ). Στο μεσοδιάστημα ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει ασπιρίνη.

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες ή αξιόπιστες αναδρομικές μελέτες που να κατευθύνουν ικανοποιητικά την κλινική απόφαση για το βέλτιστο χρονικό σημείο έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η European Heart Rhythm Association έχει προτείνει τον κανόνα 1-3-6-12, όπως αυτός περιγράφηκε παραπάνω.⁴⁰

10. Οι αλληλεπιδράσεις της νταμπιγκαντράνης, ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης ή εντοξαμπάνης και με φάρμακα και τροφές είναι πολύ λιγότερες σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (1Γ).

Στα φάρμακα τα οποία αλληλεπιδρούν με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ περιλαμβάνονται τα εξής: Abciximab, Acetaminophen, Alcohol, Allopurinol, Aminodarone, Aminoglutethimide, Amobarbital, Anabolic steroids, Aspirin, Azathioprine, Butabarbital, Butalbital, Carbamazepine, Cefoperazone, Cefotetan, Cefoxitin, Ceftriaxone, Chenodiol, Chloral hydrate, Chloramphenicol, Chlorpropamide, Chlorthalidone, Cholestyramine, Cimetidine, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Clofibrate, Ibuprofen, Fosamide, Indomethacin, Influenza virus vaccine, Itraconazole, Ketoprofen, Ketorolac, Levamisol, Levothyroxine, Liothyronine, Lovastatin, Mefenamic, Meprobamate, Methimazole, Methylodopa, Methylphenidate, Methylsalicylate, Miconazole, Metronidazole, Miconazole, Moricizine HCl, Nafcillin, Nalidixic acid, Naproxen, Neomycin, Norfloxacin, Ofloxacin, Olsalazine. Omeprazole, Oxaprozin, Oxymetholone, Paraldehyde, Paroxetine, Penicillin G, Pentobarbital, Pentoxifylline, Phenobarbital, Phenylbutazone, Phenytoin, Piperacillin, Piroxicam, Prednisone, Primidone, Propafenone, Propoxyphene, Propranolol, Propylthiouracil, Phytionadione, Quinidine, Quinine, Ranitidine, Rifampin, Secobarbital, Sertaline, Simvastatin, Spironolactone, Stanazolol, Streptokinase, Sucralfate, Sulfamethazole, Sulfamethoxazole, Sulfinpyrazone, Sulfinpyrazone, Sulfisoxazole, Sulindac, Tamoxifen, Tetracycline, Thyroid hormone, Ticacillin, Ticlopidine, t-PA, Tol-

butamide, Trazodone, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Urokinase, Valproate, Vitamin C, Vitamin E.

Τροφές με τις οποίες αλληλεπιδρούν οι αναστολείς της βιταμίνης Κ είναι το λάχανο, κουνουπίδι, μπρόκολο, λαχανάκια Βρυξελών, κάστανα, καρότο, σοκολάτα, γλυκοπατάτες, αμύγδαλα, μαρούλι, σπανάκι, μύρρα.

Στα φάρμακα τα οποία αλληλεπιδρούν με ένα ή περισσότερα εκ των νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη περιλαμβάνονται η αμιωδαρόνη, διγοξίνη, διλτιαζέμη, δρονεδρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη, ατορβαστατίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, αναστολείς της πρωτεάσης, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, βορικοναζόλη, κυκλοσπορίνη, naproxen, Η2 αναστολείς, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη.

11. Σε ασθενείς υπό νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη, δεν υπάρχει λόγος ελέγχου του INR και πρέπει να αποφεύγεται (1Γ).

Η νταμπιγκατράνη και οι τρεις αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη) έχουν διαφορετική επίδραση στον χρόνο προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης όταν βρίσκονται σε «θεραπευτικές συγκεντρώσεις». Επιπλέον, η ευαισθησία των αντιδραστηρίων για την μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με άμεσους αναστολείς του παράγοντα Χα ποικίλει σημαντικά και δεν επιτρέπει την αξιόπιστη εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ένταση της αντιπηκτικής δράσης. Μάλιστα, η μετατροπή του PT σε INR αυξάνει περαιτέρω την διακύμανση της ευαισθησίας. Επίσης, το PT είναι μη ειδικό και μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς άλλους παράγοντες.⁴¹

Επομένως, δεν επιτρέπει την αξιόπιστη εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ένταση της αντιπηκτικής δράσης.⁴¹

12. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκτεροποιημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή σε έδαφος βαλβιδοπάθειας της μιτροειδούς ρευματικής αιτιολογίας πρέπει να λαμβάνουν ανταγωνιστές

της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) με στόχο εύρος INR 2,0-3,0 (1Γ).

Ο κίνδυνος υποτροπής ενός εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια της μιτροειδούς ρευματικής αιτιολογίας χωρίς αντιπηκτική αγωγή είναι υψηλός.^{42,43} Αν και δεν έχουν γίνει αξιόπιστες κλινικές δοκιμές για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, υπάρχει ευρεία συμφωνία σχετικά με το όφελος της αντιπηκτικής αγωγής όταν η βαλβιδική νόσος επιπλέκεται με κολπική μαρμαρυγή, θρομβοεμβολικό επεισόδιο ή θρόμβο στον αριστερό κόλπο.^{44,45}

13. Η αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό πρέπει να ακολουθεί τις ίδιες αρχές με την κολπική μαρμαρυγή (1Γ).

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό. Ωστόσο, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου (risk ratio 1,4, 95%, CI: 1,35-1,46) και θανάτου (hazard-ratio 1,9, 95%, CI: 1,2-3,1) σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό είναι σημαντικός.⁴⁶ Επίσης, πολλοί από τους ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό θα εμφανίσουν κολπική μαρμαρυγή.⁴⁷⁻⁴⁹

14. Η ηλικία του ασθενούς δεν αποτελεί αντένδειξη για την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Και οι ηλικιωμένοι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή εάν δεν υπάρχει αντένδειξη (1Α).

Στην μελέτη BAFTA, 973 ασθενείς με ηλικία ≥ 75 έτη και κολπική μαρμαρυγή τυχαίοποιήθηκαν σε αγωγή με ασπιρίνη 75 mg άπαξ ημερησίως ή βαρφαρίνη (με στόχο εύρος INR 2,0-3,0) και παρακολούθηθηκαν για 2,7 έτη. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού/ συστηματικής εμβολής ήταν 1,8% ανά έτος στην ομάδα της βαρφαρίνης και 3,8% στην ομάδα της ασπιρίνης (hazard-ratio 0,48, 95%, CI: 0,28-0,80) χωρίς σημαντική διαφορά στον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (1,9% έναντι 2,2% αντίστοιχα).⁵⁰

Σε μια μετα-ανάλυση 10 μελετών που αφορούσε τη χορήγηση νταμπιγκαντράνης, ριβαροξαμπάνης και απιξαμπάνης και η οποία εξέτασε την υποομάδα των ηλικιωμένων ασθενών (≥ 75 έτη) διαπιστώθηκε ότι σε

25.031 ηλικιωμένους ασθενείς ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοιος μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ένα από τα παραπάνω φάρμακα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ ο κίνδυνος εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής ήταν μικρότερος.⁵¹

Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και στην μελέτη ENGAGE-AF, όπου οι ηλικιωμένοι (≥ 75 έτη) ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν εντοξαμπάνη εμφάνισαν παρόμοιο αριθμό εγκεφαλικών ή συστηματικής εμβολής (hazard-ratio 0,83, 95%, CI: 0,66-1,04), αλλά μικρότερο αριθμό μείζονων αιμορραγιών σε σχέση με την βαρφαρίνη (hazard-ratio 0,83, 95%, CI: 0,70-0,99).⁵²

15. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα πρέπει να χορηγείται ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη). Οι ασθενείς πρέπει να προβαίνουν σε τακτικό έλεγχο του INR (τουλάχιστον άπαξ μηνιαίως) και τιτλοποίηση της δόσης με στόχο εύρος INR 2,5-3,5 ανάλογα με τον τύπο και τη θέση της βαλβίδας καθώς και την παρουσία προηγούμενου θρομβοεμβολικού επεισοδίου (1Α).

Σε μια μετα-ανάλυση 46 μελετών που συμπεριέλαβε 13.088 ασθενείς με μηχανική καρδιακή βαλβίδα και διάρκεια παρακολούθησης 53.647 ανθρωπο-έτη διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος μείζονος εμβολής ήταν 4 επεισόδια ανά 100 ανθρωπο-έτη επί απουσίας αντιθρομβωτικής αγωγής, 2,2 επεισόδια ανά 100 ανθρωπο-έτη υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και 1 επεισόδιο ανά 100 ανθρωπο-έτη υπό αναστολείς της βιταμίνης Κ.⁵³

16. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα, αντενδείκνυται η χορήγηση νταμπιγκαντράνης (1Β).

Στην μελέτη RE-ALIGN, 252 ασθενείς με μηχανική καρδιακή βαλβίδα τυχαίοποιήθηκαν σε νταμπιγκαντράνη ή βαρφαρίνη. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα εξαιτίας της αύξησης των θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών συμβαμάτων στην ομάδα της νταμπιγκαντράνης. Συγκεκριμένα, ισχαιμικό εγκεφαλικό συνέβη στο 5% των ασθενών υπό νταμπιγκαντράνη

έναντι κανενός υπό βαρφαρίνη. Μειζων αιμορραγία συνέβη στο 4% των ασθενών υπό νταμπιγκαντράνη και στο 2% των ασθενών υπό βαρφαρίνη, αντίστοιχα. Όλες οι περιπτώσεις μειζονος αιμορραγίας αφορούσαν αιμοπερικάρδιο.⁵⁴

17. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα δεν ενδείκνυται η χορήγηση ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης ή εντοξαμπάνης (2Γ).

Δεν υπάρχουν αξιόπιστες τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες να μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης ή εντοξαμπάνης σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα. Στις τυχαιοποιημένες μελέτες της νταμπιγκαντράνης, ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης και εντοξαμπάνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η παρουσία προσθετικών βαλβίδων αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού.^{31, 34, 36, 38}

18. Σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα και ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο συνέβη πριν την τοποθέτηση της βαλβίδας και στους οποίους δεν υπάρχει ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής συστήνεται η χορήγηση 100 mg άπαξ ημερησίως ασπιρίνης έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (1B).

Σε συστηματική ανασκόπηση μελετών αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα διαπιστώθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι καλύτερη σε ασθενείς υπό ασπιρίνη έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.⁵⁵

19. Σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα και ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο συνέβη μετά την τοποθέτηση της βαλβίδας και υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ με στόχο εύρος INR 2-3 (2Γ).

Ο κίνδυνος υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με βιοπροσθετική βαλβίδα και θρομβοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι υψηλός. Αν και τα σχετικά δεδομένα είναι ιδιαίτερα περιορισμένα, σε ασθενείς με βιοπροσθετική βαλβίδα και θρομβοεμβολικό

εγκεφαλικό υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα μπορούσε να προτιμηθεί η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, με στόχο εύρος INR: 2-3.

20. Συστήνεται η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο οι οποίοι δεν είναι περπατητικοί και στους οποίους το όφελος της μείωσης του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής ξεπερνά την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας (1Α).

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή μείωσε τον κίνδυνο συμπτωματικής πνευμονικής εμβολής (odds-ratio 0,69, 95%, CI: 0,49-0,98) και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (odds-ratio 0,21, 95%, CI: 0,15-0,29), αυξάνοντας ωστόσο τον κίνδυνο της ενδοκράνιας (odds-ratio 1,68, 95%, CI: 1,11 - 2,55) και της εξωκράνιας (odds-ratio 1,65, 95%, CI: 1,00-2,75) αιμορραγίας.⁵⁶ Στην ίδια μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους έναντι της κλασικής ηπαρίνης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (odds-ratio 0,55, 95%, CI: 0,44-0,70), ενώ αύξησε τον κίνδυνο μειζονος εξωκράνιας αιμορραγίας (odds-ratio 3,79, 95%, CI: 1,30-11,03). Τα παραπάνω δεδομένα συνεκτιμούνται μαζί με την μεγαλύτερη ευκολία χορήγησης της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε σύγκριση με την κλασική ηπαρίνη (μόνο μία υποδόρια ένεση ημερησίως), την αντίστοιχη μικρότερου βαθμού δυσφορία του ασθενούς, το μικρότερο κόστος νοσηλείας, αλλά το μεγαλύτερο φαρμακευτικό κόστος και τους κινδύνους χορήγησης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.⁵⁶ Για λεπτομερείς συστάσεις σχετικά με την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, παραπέμπουμε στο θεραπευτικό πρωτόκολλο του Ελληνικού Οργανισμού Φαρμάκου για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.⁵⁷

21. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο στο πλαίσιο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με παρουσία τοιχωματικού θρόμβου στην αριστερά κοιλία ή ακινησία/υποκινησία του τοιχώματος της αριστε-

ράς κοιλίας προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης K για τρεις μήνες και στόχο εύρος INR 2,5 (2,0-3,0) (1A). Η απόφαση για τη συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πρέπει να λαμβάνει υπόψη διάφορους παράγοντες, όπως ο τύπος του εμφράγματος του μυοκαρδίου, η τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης και ο τύπος αυτής, η ηλικία του ασθενούς και οι συννοσηρότητες (2Γ).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι στο 15% των ασθενών με πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου διαπιστώνεται τοιχωματικός θρόμβος στην αριστερά κοιλία. Χωρίς αντιπηκτική αγωγή, ο κίνδυνος εμβολής εντός των τριών πρώτων μηνών είναι 10-20%.^{58,59} Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, 3.630 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αγωγή με βαρφαρίνη, ασπιρίνη ή το συνδυασμό τους για 4 έτη. Το τελικό σημείο του θανάτου, υποτροπής του εμφράγματος ή θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού παρατηρήθηκε στο 16,7% στην ομάδα της βαρφαρίνης, στο 20% στην ομάδα της ασπιρίνης και στο 15% στην ομάδα του συνδυασμού. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 0,68% ανά έτος στην ομάδα της βαρφαρίνης έναντι 0,17% στην ομάδα της ασπιρίνης⁶⁰ και 0,57% στην ομάδα του συνδυασμού.

Ο κίνδυνος δημιουργίας τοιχωματικού θρόμβου και επακόλουθης εμβολής σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι υψηλότερος στις πρώτες 1-2 εβδομάδες μετά το έμφραγμα και έπειτα μειώνεται σταδιακά. Μετά από τους 3 πρώτες μήνες, ο θρόμβος οργανώνεται, μετατρέπεται σε ινώδη ιστό και προσκολλάται στο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος αποκόλλησης και εμβολής να είναι μειωμένος.⁶¹

22. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή ανεπάρκεια με φλεβοκομβικό ρυθμό (με κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$) και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής παρά αντιπηκτικής (2B).

Σε μια μετα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων μελετών και 3.681 ασθενών στις οποίες ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβοκομβικό ρυθμό τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν βαρφαρίνη ή ασπιρίνη. Σε σχέση με την

ασπιρίνη, η βαρφαρίνη μείωσε τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (relative risk: 0,50, 95%, CI: 0,41-0,85, number-needed-to-treat: 61), αλλά ταυτόχρονα διπλασίασε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (relative risk: 1,95, 95%, CI: 1,37-2,76, number-needed-to-harm: 34). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην θνητότητα (relative risk: 1,95, 95%, CI: 0,88-1,13) ή στις ενδοκράνιες αιμορραγίες (relative risk: 2,17, 95%, CI: 0,76 - 6,24).⁶²

23. Σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και ανοικτό ωοειδές τρήμα και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι της αντιπηκτικής αγωγής (1B).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και ανοικτό ωοειδές τρήμα έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο υποτροπής του εγκεφαλικού μεταξύ της αντιαιμοπεταλιακής και της αντιπηκτικής αγωγής (risk difference 2% υπέρ της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, 95%, CI: -21% έως 25%).⁶³

24. Σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο υποτροπιάζει υπό αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να διερευνάται η αιτιολογία της υποτροπής (1Γ).

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες σχετικά με τη βέλτιστη προσέγγιση για τη χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο που βρίσκονται ήδη υπό αντιθρομβωτική αγωγή. Συγκεκριμένα, δεν υπάρχουν δεδομένα κατά πόσον η αλλαγή του αντιθρομβωτικού φαρμάκου υπερτερεί σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έναντι της επιλογής της παραμονής στο ίδιο αντιθρομβωτικό φάρμακο στην ίδια ή μεγαλύτερη δόση ή έναντι της προσθήκης ενός δεύτερου αντιθρομβωτικού.

Σε μια ανάλυση της μελέτης PROFESS σε ασθενείς με υποτροπή εγκεφαλικού επεισοδίου διαπιστώθηκε ότι ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός της υποτροπής ήταν διαφορετικός από τον μηχανισμό του πρώτου εγκεφαλικού σε ποσοστό $> 50\%$.⁶⁴

Δήλωση συμφερόντων

- **Γ. Ντάιος:** Έχει λάβει χρηματοδότηση για έρευνα από την Pfizer. Έχει συμμετάσχει στις κλινικές μελέτες NAVIGATE-ESUS, RECOVERY-VTE, GLORIA-AF. Έχει λάβει τιμητική αμοιβή για ομιλίες από τις Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Galenica, Elpen, Bayer, Winmedica, BMS/Pfizer. Έχει συμμετάσχει σε advisory board των Amgen, Boehringer-Ingelheim, Galenica.
- **Γ. Ανδρικόπουλος:** Ουδέν
- **Ε. Αρναούτογλου:** Ουδέν
- **Ε. Βαβουρανάκης:** Ουδέν
- **Γ. Γεροτζιάφας:** Ουδέν
- **Ε. Κορομπόκη:** Ουδέν
- **Μ. Ματσάγκας:** Ουδέν
- **Χ. Μηλιώνης:** Έχει συμμετάσχει σε συνέδρια, ημερίδες, εκπαιδευτικές διαλέξεις, ομιλίες, honoraria, συμβουλευτικά σώματα, και κλινικές μελέτες που επιχορηγήθηκαν από τις φαρμακευτικές εταιρείες, Amgen, Angelini, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Menarini, MSD, Mylan, Novartis, Vianex.
- **Β. Παπαβασιλείου:** Ουδέν
- **Α. Πλωμαρίτογλου:** Έχει συμμετάσχει στη μελέτη CHARISMA ως clinical adjudicator.
- **Δ. Ρίχτερ:** Έλαβε αμοιβή για συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα, δορυφορικές ομιλίες ή advisory boards από AstraZeneca, Bayer, Sanofi, Pfizer, Vianex, MSD, Unilever, Boehringer Ingelheim, Novartis, Abbott, Galenica, Amgen, Specifar, Menarini, Merck, Pharmaswiss, Winmedica, Unipharma.
- **Σ. Σουρμελής:** Ουδέν
- **Κ. Σπέγγος:** Έχει λάβει αμοιβές για ομιλίες και συμμετοχή σε advisory boards από την Boehringer-Ingelheim. Συμμετέχει ως ερευνητής στην NAVIGATE-ESUS.
- **Κ. Τάκης:** Ουδέν
- **Κ. Τζιόμαλος:** Έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια και συμμετείχε σε advisory boards και κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από την Amgen, Angelini, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, ELPEN, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis και Βιανέξ.
- **Α. Τσελέπης:** Έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια και συμμετείχε σε advisory boards και κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από την Amgen, Angelini, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, ELPEN, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis και Βιανέξ.
- **Α. Χατζητόλιος:** Έχει λάβει τιμητική αμοιβή για διαλέξεις, honoraria ή έχει συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες ή έχει λάβει υποστήριξη για συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις Bayer, Boehringer-Ingelheim, GAP
- **Κ. Βέμμος:** Έχει λάβει τιμητική αμοιβή για διαλέξεις, honoraria ή έχει συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες ή έχει λάβει υποστήριξη για συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Sanofi, Elpen, Galenica.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: Advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics: The journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2011, 8: 319-329
2. Ntaios G, Faouzi M, Ferrari J, Lang W, Vemmos K, Michel P. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: The astral score. *Neurology*. 2012, 78: 1916-1922
3. Ntaios G, Lambrou D, Cuendet D, Michel P. Early major worsening in ischemic stroke: Predictors and outcome. *Neurocritical care*. 2013
4. 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
5. Ntaios G, Papavasileiou V, Michel P, Tatlisumak T, Strbian D. Predicting functional outcome and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke: A glimpse into the crystal ball? *Stroke: A journal of cerebral circulation*. 2015, 46: 899-908
6. Ntaios G, Spengos K, Vemmou AM, Savvari P, Koroboki E, Stranjalis G, et al. Long-term outcome in posterior cerebral artery stroke. *European journal of neurology: The official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011, 18: 1074-1080
7. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, et al. The athens stroke registry: Results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovascular diseases*. 2000, 10: 133-141
8. Lichtman JH, Naert L, Allen NB, Watanabe E, Jones SB, Barry LC, et al. Use of antithrombotic medications among elderly ischemic stroke patients. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2011, 4: 30-38
9. Wettermark B, Persson A, von Euler M. Secondary prevention in a large stroke population: A study of patients' purchase of recommended drugs. *Stroke: A journal of cerebral circulation*. 2008, 39: 2880-2885
10. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an american college of chest physicians task force. *Chest*. 2006, 129: 174-181
11. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002, 324: 71-86
12. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Archives of internal medicine*. 1999, 159: 1248-1253
13. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009, 373: 1849-1860
14. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The dutch tia trial study group. *The New England journal of medicine*. 1991, 325: 1261-1266
15. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). Caprie steering committee. *Lancet*. 1996, 348: 1329-1339
16. Li X, Zhou G, Zhou X, Zhou S. The efficacy and safety of aspirin plus dipyridamole vs. aspirin in secondary prevention following tia or stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the neurological sciences*. 2013, 332: 92-96
17. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD, Lago A, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: The tacip study: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke. A journal of cerebral circulation*. 2003, 34: 840-848
18. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Dominguez R, Abiusi G, Famulari A, et al. Triflusal vs. aspirin for prevention of cerebral infarction: A randomized stroke study. *Neurology*. 2004, 62: 1073-1080

19. Alvarez-Sabin J, Quintana M, Santamarina E, Maistera O. Triflusal and aspirin in the secondary prevention of atherothrombotic ischemic stroke: A very long-term follow-up. *Cerebrovascular diseases*. 2014, 37: 181-187
20. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin vs. aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine*. 2006, 354: 1706-1717
21. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (match): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004, 364: 331-337
22. Investigators SPS, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *The New England journal of medicine*. 2012, 367: 817-825
23. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40,000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the cast and ist collaborative groups. *Stroke. A journal of cerebral circulation*. 2000, 31: 1240-1249
24. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet*. 2004, 363: 768-774
25. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008, 359: 1317-1329
26. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2013, 369: 11-19
27. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. 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
28. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007, 146: 857-867
29. 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
30. Investigators A, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009, 360: 2066-2078
31. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009, 361: 1139-1151
32. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, 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
33. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, 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
34. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011, 365: 883-891
35. 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 sub-

- group analysis of rocket af. *Lancet neurology*. 2012, 11: 315-322
36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011, 365: 981-992
 37. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, 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
 38. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013, 369: 2093 -2104
 39. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-k-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke. A journal of cerebral circulation*. 2012, 43: 3298-3304
 40. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 esc guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacts: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (esc)developed with the special contribution of the european heart rhythm association (ehra) of the endorsed by the european stroke organisation (eso). *European heart journal*. 2016
 41. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015, 17: 1467-1507
 42. Carter AB. Prognosis of cerebral embolism. *Lancet*. 1965, 2: 514-519
 43. Daley R, Mattingly TW, Holt CL, Bland EF, White PD. Systemic arterial embolism in rheumatic heart disease. *American heart journal*. 1951, 42: 566-581
 44. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, Society of Cardiovascular A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Thoracic S, Bonow RO, et al. Acc/aha 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease): Developed in collaboration with the society of cardiovascular anesthesiologists: Endorsed by the society for cardiovascular angiography and interventions and the society of thoracic surgeons. *Circulation*. 2006, 114: e84-231
 45. Silaruks S, Thinkhamrop B, Tantikosum W, Wongvipaporn C, Tatsanavivat P, Klungboonkrong V. A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002, 39: 886-891
 46. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: A systematic review. *Heart*. 2015;101:1446-1455
 47. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, Proclemer A, Verlato R, Coro L, et al. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: Clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart*. 2004, 90: 59-63
 48. Seara JG, Roubin SR, Gude Sampedro F, Barreiro VB, Sande JM, Manero MR, et al. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2014, 103: 543 - 552
 49. Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemin T, et al. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: Impact of af history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014, 25: 813-820

50. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study, bafta): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007, 370: 493-503
51. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014, 62: 857-864
52. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the engage af-timi 48 trial. *Journal of the American Heart Association*. 2016, 5
53. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994, 89: 635-641
54. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine*. 2013, 369: 1206-1214
55. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH, American College of Chest P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012, 141: e576S-600S
56. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P, Organisation FfES. European stroke organisation (eso) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2016, 1: 6-19
57. Γεροτζιάφας Γ, Βέμμος Κ, Τσελέπης Α, http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_l_id=14016&folderId=34749&name=DLE-1130.pdf.
58. Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, Klein J, Schuger C, Medina A, et al. Natural history of left ventricular thrombi: Their appearance and resolution in the post-hospitalization period of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990, 15: 790-800
59. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993, 22: 1004-1009
60. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2002, 347: 969-974
61. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012, 141: e637S-668S
62. Kumar G, Goyal MK. Warfarin versus aspirin for prevention of stroke in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: The official journal of National Stroke Association*. 2013, 22: 1279-1287
63. Messe SR, Gronseth G, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2016, 87: 815-821
64. Toni D, Di Angelantonio E, Di Mascio MT, Vinisko R, Bath PM, Group PRS. Types of stroke recurrence in patients with ischemic stroke: A substudy from the profess trial. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2014, 9: 873-878