

## Η αντιπηκτική αγωγή στην κοιλιακή μαρμαρυγή

Τα επιδημιολογικά δεδομένα της μελέτης Framingham έχουν δείξει ότι η κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου περιφερικής εμβολής. Για το λόγο αυτό, διεξήχθησαν κλινικές μελέτες με σκοπό την αξιολόγηση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε αυτή την ομάδα ασθενών. Από τις διεξαχθείσες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες προκύπτει ότι για κάθε 1.000 θεραπευόμενους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά προλαβαίνουν 30 αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ η ασπιρίνη είναι λιγότερο αποτελεσματική και προλαβαίνει 18 εγκεφαλικά επεισόδια, ετησίως. Αν και δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες, με σκοπό τον προσδιορισμό του επιθυμητού επιπέδου αντιπηκτικής αγωγής, από τα υπάρχοντα δεδομένα προκύπτει ότι τιμές INR 2,0–3,0 εξασφαλίζουν τον άριστο συνδυασμό αντιθρομβωτικής δράσης και αιμορραγικού κινδύνου. Η ανάπτυξη συστημάτων διαστρωμάτωσης του εμβολιακού κινδύνου που διατρέχουν οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, δίνει τη δυνατότητα στον κλινικό γιατρό να εντοπίσει εκείνους τους ασθενείς που θα ωφεληθούν περισσότερο από την αντιπηκτική αγωγή. Ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας >48 ωρών, οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε ηλεκτρική ή φαρμακευτική ανάταξη της αρρυθμίας, πρέπει να τίθενται σε αντιπηκτική αγωγή για τρεις εβδομάδες πριν από την ανάταξη και για τέσσερις εβδομάδες μετά από την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Παρόμοια τακτική απαιτείται και για τους ασθενείς με κοιλιακό πτερυγισμό.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι συνήθης αρρυθμία, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>1</sup> Από τα στοιχεία της μελέτης Framingham,<sup>2</sup> ο επιπολασμός της αρχίζει να αυξάνει μετά την ηλικία των 40 ετών και παρουσιάζει κατακόρυφη αύξηση μετά την ηλικία των 65 ετών. Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι ιδιαίτερα συχνή στους ηλικιωμένους<sup>2</sup> (συχνότητα εμφάνισης 7–14%) και είναι πιο συχνή στο ανδρικό φύλο.<sup>1</sup> Όμως, επειδή οι γυναίκες είναι περισσότερες στις μεγάλες ηλικίες, ο απόλυτος αριθμός των γυναικών με κοιλιακή μαρμαρυγή είναι περίπου ίσος με αυτόν των ανδρών.<sup>2</sup> Η συχνότητα ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή υπολογίζεται στο 5% ετησίως.<sup>3</sup> Προϊούσης της ηλικίας, αυξάνεται και η συχνότητα της κοιλιακής μαρμαρυγής ως αιτίου εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>1</sup> Μετά την ηλικία των 80 ετών, η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι ο

Γ.Β. Ντούνης,  
Α.Ι. Καραβίδας

Τμήμα Καρδιολογίας,  
ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

Antithrombotic therapy  
in atrial fibrillation

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Αντιπηκτική αγωγή  
Κλινικές δοκιμές  
Κοιλιακή μαρμαρυγή

Υποβλήθηκε 29.6.1999  
Εγκρίθηκε 1.12.1999

μόνος καρδιαγγειακός παράγοντας που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>2</sup>

### 2. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Την τελευταία δεκαετία έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες,<sup>4–15</sup> που αξιολογούν την αντιθρομβωτική αγωγή για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης συνοπτικά.

Η μελέτη AFASAK 1<sup>4</sup> ήταν τυχαίοποιημένη μελέτη, η οποία συνέκρινε τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και την ασπιρίνη έναντι του placebo. Οι ασθενείς που έλαβαν αντιπηκτικά (επίπεδα INR 2,8–4,2) είχαν συχνότητα εμβολών 2,7%, έναντι 6,2% της ομάδας placebo (σχετική μείωση 56%, P<0,05), ενώ οι ασθενείς που

**Πίνακας 1.** Συνοπτική παρουσίαση των κυρίων μελετών αντιθρομβωτικής αγωγής στην κοιλιακή μαρμαρυγή.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών παρακολούθησης (έτη)	Διάρκεια (έτη)	Συγκρινόμενες ομάδες	Ετήσια συχνότητα εμβολικών επεισοδίων (%)				Παρατηρήσεις
				Κουμαρινικά	Ασπιρίνη	Κουμαρινικά + ασπιρίνη	Ομάδα ελέγχου	
1. AFASAK 1	1.007	1,2	Αντιπηκτικά (INR 2,8–4,2), έναντι 75 mg ασπιρίνης, έναντι placebo	2,7	5,2	–	6,2	P<0,05 Τα 75 mg ασπιρίνης δεν απέδωσαν στατιστικά σημαντική μείωση έναντι του placebo
2. SPAF 1	1.330	1,3	α. Ασθενείς δυνάμενοι να λάβουν κουμαρινικά αντιπηκτικά (INR 2,8–4,5), έναντι 325 mg ασπιρίνης, έναντι placebo β. Ασθενείς μη δυνάμενοι να λάβουν αντιπηκτικά, έναντι ασπιρίνης, έναντι placebo	2,3	–	–	7,4	P=0,01
3. BAATAF	420	2,2	Αντιπηκτικά (INR 1,5–2,7), έναντι placebo	0,4	–	–	3	P=0,02
4. CAFA	383	1,3	Αντιπηκτικά (INR 2,0–3,0), έναντι placebo	3,4	–	–	4,6	P=0,25
5. SPINAF	525	1,8	Αντιπηκτικά (INR 1,4–2,8), έναντι placebo	0,9	–	–	4,3	P=0,001
6. EAFT	1.007	2,3	Αντιπηκτικά (INR 2,5–4,0), έναντι 300 mg ασπιρίνης, έναντι placebo	8,5	15,5	–	16,5	P=0,001
7. SPAF 2	1.100	2,7	Αντιπηκτικά (INR 2,0–4,5), έναντι 325 mg ασπιρίνης	1,3	1,9	–	–	≤75 ετών, P=0,24 >75 ετών, P=0,39
8. SPAF 3	Υψηλού κινδύνου ασθενείς 1.044	1,1	Αντιπηκτικά (INR 2,0–3,0), έναντι του συνδυασμού ασπιρίνη 325 mg + αντιπηκτικά (INR 1,2–1,5)	1,9	–	7,9	–	P<0,0001 Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα, καθώς ο συνδυασμός ασπιρίνης + χαμηλής δόσης κουμαρινικών ήταν αναποτελεσματικός
	Χαμηλού κινδύνου ασθενείς 892	2,0	Ασπιρίνη 325 mg	–	2,2	–	–	Το σκέλος αυτό αποσκοπούσε στην αξιολόγηση του συστήματος διαστρωμάτωσης, που ανέπτυξε η ομάδα SPAF
9. AFASAK 2	677	–	Αντιπηκτικά (INR 2,0–3,0), έναντι 300 mg ασπιρίνης, έναντι του συνδυασμού ασπιρίνη 300 mg+ουαρφαρίνη 1,25 mg, έναντι ουαρφαρίνης 1,25 mg	3,4	2,7	3,2	–	P=ns
10. ESPS-2	429 (με κοιλιακή μαρμαρυγή)	1,1	ασπιρίνη 300 mg+ουαρφαρίνη 1,25 mg, 50 mg ασπιρίνης, έναντι placebo	3,9 (χαμηλή δόση ουαρφαρίνης)	13,8	–	20,7	P=0,16
11. SIFA	916	1,0	Αντιπηκτικά (INR 2,0–3,0), έναντι 400 mg indobufen ημερησίως	9	–	10,6	–	P=0,47

ελάμβαναν 75 mg ασπιρίνης ημερησίως είχαν συχνότητα εμβολών 5,2% (σχετική μείωση έναντι του placebo 16%,  $P=ns$ ).

Στη μελέτη SPAF 1,<sup>5</sup> οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ανάλογα με το αν μπορούσαν να λάβουν αντιπηκτικά (ομάδα 1) ή όχι (ομάδα 2). Οι ασθενείς της ομάδας 1 τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες κουμαρινικών, ασπιρίνης και placebo, ενώ οι ασθενείς της ομάδας 2 σε ομάδες ασπιρίνης και placebo. Κατά την παρακολούθηση των ασθενών, η ασπιρίνη πέτυχε μείωση των εμβολικών επεισοδίων κατά 42% (3,6% έναντι 6,3% της ομάδας placebo,  $P=0,02$ ). Στην υποομάδα των ασθενών που μπορούσαν να λάβουν αντιπηκτικά, τα κουμαρινικά μείωσαν τη συχνότητα εμβολών στο 2,3% έναντι 7,4% της ομάδας placebo (σχετική μείωση 67%,  $P=0,01$ ). Αξίζει να σημειωθεί ότι, μετά τα 1,13 έτη παρακολούθησης, οι ασθενείς της ομάδας 1 δεν κατατάσσονταν σε ομάδα placebo.

Οι μελέτες BAATAF,<sup>6</sup> CAFA<sup>7</sup> και SPINAF<sup>8</sup> ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες συνέκριναν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά έναντι του placebo. Τόσο η μελέτη BAATAF όσο και η μελέτη SPINAF έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση των εμβολών (πίν. 1). Η μελέτη CAFA διακόπηκε πρόωρα, όταν δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα των μελετών AFASAK 1 και SPAF 1, επειδή θεωρήθηκε ότι ήταν ηθικά ανεπίτρεπτη η περαιτέρω ένταξη ασθενών στη μελέτη. Στη μελέτη CAFA, τα συμβάματα μειώθηκαν από 4,6% σε 3,4% ετησίως (σχετική μείωση 26%,  $P=0,25$ ).

Η μελέτη EAFT<sup>9</sup> συμπεριέλαβε ασθενείς με πρόσφατο (εντός 3 μηνών) παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ελαφρό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε ομάδα 1 (κατάλληλοι για αντιπηκτική αγωγή) και ομάδα 2 (ακατάλληλοι για αντιπηκτική αγωγή). Η μελέτη αυτή είχε επαρκές μέγεθος για την αξιόπιστη σύγκριση των κουμαρινικών με την ασπιρίνη και προσέφερε τις πρώτες άμεσες ενδείξεις για τη μεγαλύτερη ωφέλεια των κουμαρινικών έναντι της ασπιρίνης για την πρόληψη εμβολών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Στη μελέτη EAFT, η επίσημη επίπτωση εγκεφαλικών επεισοδίων μειώθηκε από το 12% στο 4% (σχετική μείωση 67%, διάστημα εμπιστοσύνης 43–80%), στους ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτικά.

Η μελέτη SPAF 2<sup>10</sup> συμπεριέλαβε τους ασθενείς της μελέτης SPAF 1 καθώς και 419 νέους ασθενείς (οι περισσότεροι άνω των 75 ετών). Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκαν τα κουμαρινικά με την ασπιρίνη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών και σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών. Στους ασθενείς ηλικίας <75 ετών τα κουμαρινικά μείωσαν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισο-

δίου κατά 33%, ενώ στους ασθενείς >75 ετών ο κίνδυνος μειώθηκε κατά 27% (και οι δύο διαφορές δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές).

Στη μελέτη SPAF 3, των ασθενών υψηλού κινδύνου,<sup>11</sup> οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που είχαν τουλάχιστον έναν παράγοντα θρομβοεμβολικού κινδύνου (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή κλάσμα θράκυνσης της αριστερής κοιλίας  $\leq 25\%$ , ιστορικό εμβολής, συστολική αρτηριακή πίεση  $>160$  mmHg κατά την είσοδο στη μελέτη ή γυναίκες  $>75$  ετών) τυχαιοποιήθηκαν είτε σε αντιπηκτικά (INR 2,0–3,0), είτε στο συνδυασμό ασπιρίνης και χαμηλής δόσης αντιπηκτικών (INR 1,2–1,5). Η μελέτη αυτή διακόπηκε πρόωρα, όταν διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης και χαμηλής δόσης κουμαρινικών ήταν αναποτελεσματικός (η συχνότητα εμβολών ήταν 7,9% ετησίως για το συνδυασμό και μόνο 1,9% για τα κουμαρινικά,  $P<0,0001$ ). Η μελέτη SPAF 3, των ασθενών χαμηλού κινδύνου,<sup>12</sup> συμπεριέλαβε ασθενείς χωρίς κάποιον από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς αυτοί ελάμβαναν ασπιρίνη και παρακολούθηθηκαν προοπτικά, με σκοπό την αξιολόγηση του σχήματος διαστρωμάτωσης κινδύνου που πρότειναν οι ερευνητές της μελέτης SPAF.

Η μελέτη AFASAK 2<sup>13</sup> εξέταζε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού χαμηλής δόσης αντιπηκτικών και ασπιρίνης έναντι των αντιπηκτικών. Ο σχεδιασμός της μελέτης περιελάμβανε 4 ομάδες ασθενών (πίν. 1). Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα τον Οκτώβριο του 1996, όταν ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της SPAF 3. Τα αποτελέσματα της AFASAK 2 δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά.

Η μελέτη ESPS 2<sup>14</sup> συμπεριέλαβε ασθενείς με πρόσφατο παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε 4 ομάδες: (α) ασπιρίνης 50 mg/ημέρα, (β) διπυριδαμόλης 400 mg/ημέρα, (γ) διπυριδαμόλης 400 mg και ασπιρίνης 50 mg/ημέρα και (δ) ομάδα placebo. Στους ασθενείς της μελέτης που είχαν κολπική μαρμαρυγή η συχνότητα εμβολών ήταν 13,8%, έναντι 20,7% της ομάδας ελέγχου (σχετική μείωση 33%,  $P=0,16$ ).

Στην ιταλική μελέτη SIFA,<sup>15</sup> 916 ασθενείς με πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (έως και 15 ημερών) τυχαιοποιήθηκαν είτε σε κουμαρινικά είτε σε indobufen (αναστολέας της κυκλοοξυγονάσης). Η επίσημη συχνότητα εμβολής, εμφράγματος μυοκαρδίου ή θανάτου από αγγειακά συμβάματα ήταν 9% στην ομάδα των κουμαρινικών και 10,6% στην ομάδα indobufen ( $P<0,025$ ). Τα αιμορραγικά συμβάματα ήταν μόνο 0,6% στην ομάδα της indobufen, έναντι 5,1% στην ομάδα των κουμαρινικών ( $P<0,01$ ).

Συμψηφίζοντας τα αποτελέσματα όλων των μελετών (εκτός της EAFT), η επίσια συχνότητα εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν 4,5% για τους ασθενείς των ομάδων ελέγχου και 1,4% για τους ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτικά [μείωση κινδύνου 68%, διάστημα εμπιστοσύνης (95%) 50–79%].<sup>12</sup>

Όσον αφορά την ασπιρίνη, τα αποτελέσματα των AFASAK 1, EAFT και ESPS 2 έδειξαν στατιστικώς μη σημαντική μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων, ενώ η μελέτη SPAF 1 έδειξε σημαντική μείωση κατά 41%. Τα στοιχεία από τις AFASAK 1, EAFT και SPAF 1 δείχνουν ότι η ασπιρίνη μειώνει κατά 21% τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (από 8,1% σε 6,3%,  $P=0,05$ ), ενώ όταν συνδυαστούν και με τα αποτελέσματα της ESPS 2, προκύπτει ότι η ασπιρίνη προκαλεί στατιστικώς σημαντική μείωση του κινδύνου εμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου στην κολπική μαρμαρυγή.<sup>16</sup>

Συμπερασματικά, από το σύνολο των μελετών προκύπτει ότι για κάθε 1000 θεραπευόμενους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά προλαβαίνουν 30 αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ η ασπιρίνη 18 εγκεφαλικά επεισόδια, ετησίως.

### 3. ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΕΠΙΣΟΔΙΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Από τις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί, προκύπτει ότι τα κουμαρινικά είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη

μείωση του κινδύνου εμβολής, αλλά ταυτόχρονα σχετίζονται με σοβαρές αιμορραγίες και απαιτούν προσεκτική παρακολούθηση, δυσχεραίνοντας τη ζωή του ασθενούς. Ο προσδιορισμός του κινδύνου εμβολής σε κάθε ασθενή θα επιτρέψει την επιλογή της βέλτιστης αγωγής και θα αποτρέψει την ανώφελη ταλαιπωρία των ασθενών.

Έχουν δημοσιευθεί δύο σχήματα<sup>12,17</sup> διαστρωμάτωσης του κινδύνου εμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη ρευματικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή (πίν. 2). Οι ασθενείς με ιστορικό εμβολής αναγνωρίζονται ως υψηλού κινδύνου και από τα δύο σχήματα. Η ομάδα AFI διαπίστωσε αύξηση του κινδύνου στις μεγάλες ηλικίες, ενώ οι ερευνητές της SPAF βρήκαν αυξημένο κίνδυνο στις ηλικιωμένες γυναίκες άνω των 75 ετών (μελέτη ασθενών υψηλού κινδύνου). Φαίνεται λογικό, λοιπόν, να θεωρούμε ως υψηλού κινδύνου όλους τους ασθενείς ηλικίας >75 ετών. Η ομάδα SPAF έδειξε ότι οι ασθενείς με αρτηριακή πίεση >160 mmHg κατά την είσοδο στη μελέτη είχαν αυξημένο κίνδυνο εμβολής, ενώ εκείνοι με ιστορικό υπέρτασης (αλλά αρτηριακή πίεση <160 mmHg κατά την είσοδο στη μελέτη) είχαν ενδιάμεσο κίνδυνο. Στην ανάλυση της AFI, το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για εμβολή. Η ομάδα AFI διαπίστωσε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου, ενώ η ομάδα SPAF όχι. Η ομάδα της SPAF βρήκε ότι η επηρεασμένη αριστερή κοιλία αυξάνει τον κίνδυνο εμβολικού επεισοδίου, ενώ η ομάδα AFI, αν και διαπίστωσε ότι το ιστορικό καρδιακής

**Πίνακας 2.** Σχήματα διαστρωμάτωσης εμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με μη ρευματικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή.

	Atrial fibrillation investigators		SPAF investigators	
Παράγοντες υψηλού κινδύνου	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ιστορικό ΠΑΕΕ ή εμβολικού ΑΕΕ</li> <li>- Ιστορικό υπέρτασης</li> <li>- Σακχαρώδης διαβήτης</li> <li>- Μεγάλη ηλικία</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ιστορικό ΠΑΕΕ ή εμβολικού ΑΕΕ</li> <li>- Συστολική ΑΠ &gt;160 mmHg</li> <li>- Επηρεασμένη αριστερή κοιλία*</li> <li>- Γυναίκες &gt;75 ετών</li> </ul>	
	Κατάταξη κινδύνου	Επίσια συχνότητα εμβολής (%)	Κατάταξη κινδύνου	Επίσια συχνότητα εμβολής (%)
Σχήματα κατάταξης	<65 ετών, όχι ΠΥΚ	1,0	Όχι ΠΥΚ, όχι ιστορικό υπέρτασης (ασθενείς υπό ασπιρίνη)	1,1
	<65 ετών, ≥1 ΠΥΚ	4,9		
	65–75 ετών, όχι ΠΥΚ	4,3	Όχι ΠΥΚ, ιστορικό υπέρτασης (ασθενείς υπό ασπιρίνη)	3,6
	65–75 ετών, ≥1 ΠΥΚ	5,7		
	>75 ετών, όχι ΠΥΚ	6,5	≥1 ΠΥΚ	7,9
	>75 ετών, ≥1 ΠΥΚ	8,1		

\* Κλινική εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας κατά τους προηγούμενους 3 μήνες ή κλασματική βράχυνση <25% στο διαθωρακικό υπερηχογράφημα  
 ΠΥΚ: Παράγοντες υψηλού κινδύνου  
 ΠΑΕΕ: Παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο  
 ΑΠ: Αρτηριακή πίεση

ανεπάρκειας προκαλούσε αύξηση του κινδύνου εμβολής, εντούτοις δεν την αναγνώρισε ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Αντίθετα, η υπερηχογραφικώς αποδεικνυόμενη πτωχή λειτουργία της αριστερής κοιλίας αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ομάδα AFI,<sup>18</sup> ενώ η σχέση του διατεταμένου αριστερού κόλπου με τα εμβολικά επεισόδια υπήρξε ασθενής και ασταθής.<sup>18</sup>

#### 4. ΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΤΙΜΕΣ INR ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Το ιδεώδες επίπεδο αντιπηκτικής αγωγής στην κοιλιακή μαρμαρυγή είναι εκείνο που προλαβαίνει αποτελεσματικά τα εμβολικά επεισόδια, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει όσο το δυνατό λιγότερο τον κίνδυνο αιμορραγίας και ιδίως της εγκεφαλικής αιμορραγίας.

Από τις μελέτες της αντιπηκτικής αγωγής, μόνο η SPAF 3<sup>11</sup> και η πρόωρα διακοπή AFASAK 2<sup>13</sup> περιελάμβαναν διαφορετικά σχήματα αντιπηκτικής αγωγής. Στη μελέτη SPAF 3 διαπιστώθηκε ότι επίπεδα INR 1,2–1,5 ήταν αναποτελεσματικά, παρά το ότι συνδυάζονταν με λήψη 325 mg ασπιρίνης ημερησίως.

Από τις υπόλοιπες τυχαίοποιημένες μελέτες, στις ΒΑΑΤΑΦ<sup>6</sup> και SPINAF<sup>8</sup> χρησιμοποιήθηκαν λιγότερο επιθετικά σχήματα αντιπηκτικής αγωγής, που αντιστοιχούν σε INR 1,5–2,8, τα οποία αποδείχθηκαν εξίσου αποτελεσματικά με τα περισσότερο επιθετικά σχήματα των υπολοίπων τυχαίοποιημένων μελετών (πίν. 1).

Από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης SPAF 3, προκύπτει σαφής μείωση της αποτελεσματικότητας της αντιπηκτικής αγωγής για τιμές INR < 1,5. Οι ερευνητές της EAFT διαπίστωσαν μείωση της αποτελεσματικότητας της αντιπηκτικής αγωγής για επίπεδα INR < 2,0.<sup>19</sup> Σε άλλη μελέτη<sup>20</sup> φάνηκε ότι ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου αυξανόταν σε τιμές INR < 2,0: ο κίνδυνος διπλασιαζόταν σε INR 1,7 και τριπλασιαζόταν σε τιμές INR < 1,5, σε σχέση με τιμές INR > 2,0. Η συγκεκριμένη μελέτη<sup>20</sup> συνέστησε τιμές INR 2,0–3,0.

Δεν υπάρχουν προς το παρόν βιβλιογραφικά δεδομένα, τα οποία να τροποποιούν αυτό το θεραπευτικό εύρος στους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς (> 75 ετών), που έχουν αυξημένο κίνδυνο τόσο για αιμορραγία όσο και για εμβολή. Οι απόψεις για το συγκεκριμένο θέμα περιλαμβάνουν είτε ένα επίπεδο INR 2,5 (εύρος 2,0–3,0), με πολύ στενή παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής,<sup>20</sup> είτε INR 2,0 (εύρος 1,6–2,5).<sup>21,22</sup>

#### 5. ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ–ΛΟΙΠΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Από παρατηρήσεις σε μεγάλες σειρές ασθενών έχει βρεθεί ότι ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται δραματικά για τιμές INR > 4,0–5,0.<sup>20,23</sup> Στις μελέτες όπου συγκρίθηκε η

αντιπηκτική αγωγή με ομάδα ελέγχου ή placebo, ο κίνδυνος αυτός φάνηκε να είναι μικρός (SPINAF και EAFT 0%, ΒΑΑΤΑΦ 0,2%, AFASAK 1 0,3%, CAFA 0,4% και SPAF 1 0,8%). Στη μελέτη SPAF 2, όμως, ο κίνδυνος αυτός φάνηκε σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς ηλικίας > 75 ετών και έφθανε το 1,8% επίσης, έναντι 0,8% για τους ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη. Αντίθετα, οι ασθενείς > 75 ετών, στις προηγούμενες μελέτες είχαν επίσης επίπτωση εγκεφαλικής αιμορραγίας μόνο 0,3%, δηλαδή το 1/6 αυτής που παρατηρήθηκε στη SPAF 2. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου της μελέτης SPAF 3 (μέση ηλικία 71 έτη) ο κίνδυνος ήταν 0,5% επίσης. Οι λόγοι για τους οποίους η SPAF 2 παρουσίασε αυτή τη διαφορά δεν είναι γνωστοί, αν και οι ασθενείς της μελέτης ήταν οι πλέον ηλικιωμένοι (μέση ηλικία 80 έτη) και η αντιπηκτική αγωγή ισχυρή (INR 2,0–4,5). Σε πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων της μελέτης,<sup>24</sup> η ηλικία (P=0,006), ο αυξημένος αριθμός συνταγογραφούμενων φαρμάκων (P=0,007) και η ισχύς της αντιπηκτικής αγωγής (P=0,02) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία (με οποιαδήποτε εντόπιση) στους ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτικά.

#### 6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΟΥΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

α. *Παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή.* Οι τυχαίοποιημένες μελέτες συμπεριέλαβαν μικρό αριθμό ασθενών με παροδικά επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής και ως εκ τούτου τα συμπεράσματα που προκύπτουν έχουν περιορισμένη αξία. Φαίνεται όμως ότι η παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, όταν λαμβάνονται υπόψη οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς με παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή είναι συνήθως νεότεροι και έχουν λιγότερο συχνά υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο, με αποτέλεσμα η συχνότητα εμβολών να είναι χαμηλή.

β. *Κοιλιακή μαρμαρυγή και υπερθυρεοειδισμός.* Οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό είχαν αποκλειστεί από τις τυχαίοποιημένες μελέτες της κοιλιακής μαρμαρυγής. Υπάρχουν όμως βιβλιογραφικές αναφορές αυξημένης συχνότητας εμβολών σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και υπερθυρεοειδισμό,<sup>25,26</sup> αν και σε μία μελέτη<sup>27</sup> δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά εμβολικών επεισοδίων σε σχέση με ασθενείς που είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι δημοσιευμένες σειρές δεν δίνουν επαρκή στοιχεία για τον κίνδυνο εμβολής σε νεαρής ηλικίας υπερθυρεοειδικούς ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου.

γ. *Η αντιπηκτική αγωγή στα πλαίσια ηλεκτρικής καρδιομετατροπής των υπερκοιλιακών αρρυθμιών (κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλικός περυσισμός, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία).* Η συγχρονισμένη ηλεκτρική εκκέ-

νώση εισήχθη από τον Lown το 1962 για την άμεση διακοπή κοιλιακών και κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Η εμβολή στη συστηματική κυκλοφορία αποτελεί την πλέον επίφοβη επιπλοκή αυτής της θεραπευτικής πράξης, χωρίς όμως να είναι γνωστή και η ακριβής συχνότητα εμφάνισής της.

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η αρρυθμία που σχετίζεται συχνότερα με αυτή την επιπλοκή και το μεγαλύτερο μέρος της κλινικής εμπειρίας για την αντιπηκτική αγωγή σχετίζεται με αυτή. Σε προοπτική μελέτη,<sup>28</sup> η ηλεκτρική καρδιομετατροπή χωρίς αντιπηκτική αγωγή επιπλέχθηκε στο 5,3% των περιπτώσεων με επεισόδιο εμβολής, ενώ το ποσοστό αυτό ήταν μόνο 0,8% στους ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτικά. Αν και η μελέτη δεν ήταν τυχαίοποιημένη, τα αποτελέσματα είναι πειστικά, γιατί οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτικά ήταν άτομα σαφώς υψηλότερου κινδύνου. Όσον αφορά στη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής πριν από την ανάταξη, θεωρείται ότι ο θρόμβος χρειάζεται δύο εβδομάδες μετά το σχηματισμό του για να οργανωθεί και να προσκολληθεί σταθερά στο τοίχωμα του κόλπου, έτσι ώστε να μην αποκολληθεί με τις κοιλιακές συστολές όταν αποκατασταθεί ο φλεβοκομβικός ρυθμός. Στην περίοδο μετά την αποκατάσταση του ρυθμού, η αποκατάσταση της μηχανικής ισχύος της κοιλιακής συστολής μπορεί να καθυστερήσει έως και 4 εβδομάδες<sup>29</sup> μετά την ηλεκτροκαρδιογραφική εμφάνιση του φυσιολογικού ρυθμού (κοιλιακό stunning). Για το λόγο αυτό, θεωρείται ότι τα αντιπηκτικά θα πρέπει να χορηγούνται για 4 εβδομάδες μετά από επιτυχή ηλεκτρική ανάταξη κοιλιακής μαρμαρυγής.

Στις περιπτώσεις όπου η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι πρόσφατης έναρξης, η συνήθης κλινική πράξη είναι να μη χορηγείται αντιπηκτική αγωγή για διάρκεια επεισοδίου <48 ωρών, με το σκεπτικό ότι η διάρκεια είναι πολύ μικρή για να σχηματιστεί θρόμβος μέσα στους κόλπους. Παρά ταύτα, αναφέρεται συχνότητα εμβολών 1% σε ασθενείς που ανατάχθηκαν είτε αυτόματα είτε μετά από φαρμακευτική ή ηλεκτρική παρέμβαση εντός 48 ωρών.<sup>30</sup>

Για την ανάταξη ασθενών με χρονία κοιλιακή μαρμαρυγή ή άγνωστης έναρξης κοιλιακή μαρμαρυγή, έχει μελετηθεί από τον Manning<sup>31</sup> η εφαρμογή του διοισοφαγικού υπερηχοκαρδιογραφήματος (ΤΕΕ). Από 230 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΤΕΕ, οι 34 είχαν θρόμβο στον αριστερό κόλπο, ενώ οι υπόλοιποι 196 όχι. Οι τελευταίοι υποβλήθηκαν σε ανάταξη της αρρυθμίας χωρίς να προηγηθεί μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή. Δεν παρατηρήθηκε κανένα εμβολικό επεισόδιο μετά την ανάταξη της αρρυθμίας. Από τους 230 ασθενείς, οι 211 ελάμβαναν ηπαρίνη ενδοφλεβίως πριν από τη διενέργεια του ηχοκαρδιογραφήματος. Για την ακριβή αξιολόγηση του ρόλου του ΤΕΕ στην καθοδήγηση της αντιπηκτικής αγωγής κατά την ανάταξη κοιλιακής

μαρμαρυγής, σχεδιάστηκε η μελέτη ACUTE. Στην πιλοτική φάση της μελέτης,<sup>32</sup> συμπεριελήφθησαν 126 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας >48 ωρών. Από τους 62 ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν στο σκέλος της διοισοφαγικής μελέτης, οι 56 υποβλήθηκαν σε ΤΕΕ και σε 7 βρέθηκε θρόμβος. Από τους 45 ασθενείς, που υποβλήθηκαν τελικά σε καρδιομετατροπή, η ανάταξη του ρυθμού ήταν επιτυχής στους 38, ενώ δεν παρατηρήθηκαν εμβολικά επεισόδια. Το μέγεθος της πιλοτικής μελέτης δεν επέτρεψε την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Αναμένονται τα αποτελέσματα της κύριας φάσης της μελέτης ACUTE.<sup>33</sup>

Έχουν δημοσιευθεί αρκετές εργασίες σχετικά με τον κίνδυνο εμβολής μετά από ανάταξη κοιλιακού πτερυγισμού,<sup>34-36</sup> αλλά παραμένει άγνωστο αν οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν και επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής ή αυτόματη ηχοαντίθεση.<sup>36</sup> Επίσης, έχει περιγραφεί καθυστερημένη αποκατάσταση της κοιλιακής συστολής μετά από ανάταξη και του κοιλιακού πτερυγισμού.<sup>37</sup> Αυτά τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο εμβολικού επεισοδίου κατά την ανάταξη κοιλιακού πτερυγισμού.<sup>38</sup>

Στις περιπτώσεις υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας, τόσο η σπανιότητα των εμβολικών επεισοδίων κατά την ηλεκτρική ανάταξη της αρρυθμίας, όσο και το γεγονός ότι η ανάταξη διενεργείται πολύ σύντομα μετά την εγκατάσταση αυτής δεν δικαιολογούν την αντιπηκτική αγωγή.<sup>1</sup>

Τέλος, σε περιπτώσεις όπου απαιτείται επείγουσα ηλεκτρική ανάταξη μιας κοιλιακής ταχυαρρυθμίας (λόγω αιμοδυναμικής απορρυθμίσσης του ασθενούς ή εμφάνισης στηθάγχης), η αντιπηκτική αγωγή (ηπαρίνη ενδοφλεβίως και ακολούθως κουμαρινικά) θα μπορούσε να χορηγηθεί σε περιπτώσεις όπως (α) ασθενείς που έχουν κοιλιακή μαρμαρυγή για διάστημα ολίγων ημερών, (β) ασθενείς στους οποίους η αρρυθμία πιθανότατα θα υποτροπιάσει και (γ) ασθενείς που παρουσιάζουν αυτόματη ηχοαντίθεση στον αριστερό κόλπο ή στο ωτίο μετά την ανάταξη της αρρυθμίας.<sup>1</sup>

δ. *Φαρμακευτική ανάταξη κοιλιακής μαρμαρυγής.* Στην περίπτωση της φαρμακευτικής ανάταξης της κοιλιακής μαρμαρυγής αναφέρεται<sup>39</sup> συχνότητα εμβολών 1,5% και για το λόγο αυτόν είναι φρόνιμο να χορηγούνται αντιπηκτικά και σε αυτές τις περιπτώσεις όπως και σε ηλεκτρική ανάταξη.

## 7. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ 5ου ΣΥΝΑΙΝΕΤΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΤΟΥ ACCP ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Τα κουμαρινικά μειώνουν σημαντικά (κατά 68%) τον κίνδυνο εμβολικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (βαθμός Α1).\* Η ασπιρίνη μειώνει σημαντικά (κατά 21%) τον κίνδυνο

εμβολικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, αλλά σε μικρότερο βαθμό απ' ό,τι τα κουμαρινικά (βαθμός A1).

Όλοι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που είναι υψηλού κινδύνου για εμβολή πρέπει να τίθενται σε αντιπηκτική αγωγή (στόχος INR 2,5, εύρος 2,0–3,0). Στους ασθενείς αυτούς προτείνεται η χρήση κουμαρινικών έναντι της ασπιρίνης, λόγω του αναμενόμενου μεγάλου οφέλους (βαθμός A1). Ως υψηλού κινδύνου θεωρούνται οι ασθενείς με:

- Ιστορικό παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής
- Πτωχή απόδοση της αριστερής κοιλίας (κλινικά ή ηχοκαρδιογραφικά)
- Ηλικία >75 ετών
- Υπέρταση.

Αν και δεν έχουν διεξαχθεί τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ρευματική προσβολή της μιτροειδούς ή προσθετικές βαλβίδες, συνιστάται εμφανικά οι ασθενείς αυτοί να τίθενται σε αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά (βαθμός C1).

Υψηλού κινδύνου ασθενείς, με κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι αρνούνται να λάβουν αντιπηκτικά ή δεν είναι κατάλληλοι για αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει να τίθενται σε αγωγή με ασπιρίνη (εφόσον και αυτή δεν αντενδείκνυται) (βαθμός A1). Ασθενείς <65 ετών χωρίς υποκείμενη καρδιοπάθεια θα πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη (βαθμός A1).

Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ενδιάμεσο κίνδυνο εμβολής θα πρέπει να αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα. Σε αυτή την κατηγορία υπάγονται ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος, ηλικία 65–75 έτη (σε σχέση με τους ασθενείς <65 ετών) και υπερθυρεοειδισμό. Ασθενείς με περισσότερους παράγοντες κινδύνου διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από αυτούς με έναν παράγοντα. Τα σχήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου που έχουν προταθεί από τις ομάδες SPAF και AFI μπορούν να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς να επιλέξουν μεταξύ των αντιπηκτικών και της ασπιρίνης.

\* **Βαθμός A1:** Είναι η υψηλότερη βαθμολογία που προκύπτει από ισχυρά βιβλιογραφικά δεδομένα.  
**Βαθμός B2:** Αμφισβητούμενα πορίσματα, που στηρίζονται σε καλά σχεδιασμένες μελέτες.  
**Βαθμός C1:** Τα συμπεράσματα της βιβλιογραφίας είναι σαφή, αλλά στηρίζονται σε μελέτες παρατήρησης.  
**Βαθμός C2:** Αμφισβητούμενα πορίσματα, που στηρίζονται σε μελέτες παρατήρησης.

Σε προγραμματιζόμενη ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής διάρκειας >48 ωρών, θα πρέπει να χορηγούνται κουμαρινικά για 3 εβδομάδες πριν από την ανάταξη (στόχος INR 2,5, εύρος 2,0–2,3) και να συνεχίζεται η χορήγησή τους για 4 εβδομάδες μετά την αποκατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού (βαθμός C1). Σε επιλεγμένα περιστατικά μπορεί να εφαρμοστεί πρωτόκολλο διοισοφαγικής ηχοκαρδιογραφίας (βαθμός

**Πίνακας 3.** Σύνοψη συστάσεων για την αντιπηκτική αγωγή στη μη ρευματικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή.<sup>1</sup>

Ηλικία	Παράγοντες κινδύνου	Συστάσεις
<65 έτη	Όχι	Ασπιρίνη
	Ναι	Κουμαρινικά (στόχος INR 2,5, εύρος 2,0–3,0)
65–75 έτη	Όχι	Ασπιρίνη ή κουμαρινικά
	Ναι	Κουμαρινικά (στόχος INR 2,5, εύρος 2,0–3,0)
>75 έτη		Κουμαρινικά (στόχος INR 2,5, εύρος 2,0–3,0)

*Παράγοντες κινδύνου:* Παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ιστορικό συστηματικής εμβολής, υπέρταση, πτωχή απόδοση της αριστερής κοιλίας

*Σημείωση:* Αν και το συναινετικό συνέδριο δεν κάνει συγκεκριμένη αναφορά στο θέμα, η καθιερωμένη πρακτική είναι να χορηγούνται 325 mg ασπιρίνης ημερησίως

B2). Τα κουμαρινικά θα μπορούσαν να χορηγηθούν, σε περιπτώσεις ανάταξης κολπικού πτερυγισμού, όπως και επί κολπικής μαρμαρυγής (βαθμός C2). Η αντιθρομβωτική αγωγή δεν συνιστάται σε περιπτώσεις ανάταξης υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας ή κολπικής μαρμαρυγής διάρκειας <48 ωρών (βαθμός C2).

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται συνοπτικά τα πορίσματα του ACCP.

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με μη ρευματικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή έχουν ετήσιο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου 4,5%. Από τις διεξαχθείσες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες προκύπτει ότι για κάθε 1000 θεραπευόμενους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά προλαβαίνουν 30 αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ η ασπιρίνη είναι λιγότερο αποτελεσματική και προλαβαίνει 18 εγκεφαλικά επεισόδια, ετησίως. Αν και δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με σκοπό τον προσδιορισμό του επιθυμητού επιπέδου αντιπηκτικής αγωγής, από τα υπάρχοντα δεδομένα προκύπτει ότι επίπεδα INR 2,0–3,0 εξασφαλίζουν το βέλτιστο συνδυασμό αντιθρομβωτικής δράσης και αιμορραγικού κινδύνου. Η χρήση συστημάτων

διαστρωμάτωσης του θρομβοεμβολικού κινδύνου (ομάδες AFI και SPAF) επιτρέπει τον εντοπισμό εκείνων των ασθενών με κολλική μαρμαρυγή, οι οποίοι θα ωφεληθούν τα μέγιστα από την αντιπηκτική αγωγή. Ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή διάρκειας >48 ωρών,

οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε ηλεκτρική ή φαρμακευτική ανάταξη της αρρυθμίας, θα πρέπει να τίθενται σε αντιπηκτική αγωγή για τρεις εβδομάδες πριν από την ανάταξη και για τέσσερις εβδομάδες μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

## ABSTRACT

### Antithrombotic therapy in atrial fibrillation

G.B. DOUNIS, A.I. KARAVIDAS

Department of Cardiology, General Hospital of Athens "G. Gennimatas", Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(1):35-43

Data from the Framingham study have shown that atrial fibrillation is an independent risk factor for systemic embolism. Several clinical trials have been published, evaluating the value of antithrombotic therapy for prevention of systemic embolism in this group of patients. The pooled results of these trials revealed that for every 1000 patients treated, anticoagulants could prevent 30 strokes, while aspirin prevented 18 strokes, annually. Although no randomized trials directly comparing different intensities of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation have been published, an INR target of 2.0 to 3.0 seems appropriate. The development of risk stratification schemes to categorize the risk of stroke in patients with atrial fibrillation will help clinicians to identify those patients who will benefit the most from oral anticoagulation. Patients who have been in atrial fibrillation for more than 48 hours should be given oral anticoagulation for three weeks before elective (electrical or pharmacological) cardioversion. Oral anticoagulation should be continued until nor-

**Key words:** Antithrombotic therapy, Atrial fibrillation, Clinical trials

## Βιβλιογραφία

- LAUPACIS A, ALBERY G, DALEN J, DUNN MI, JACOBSON AK, SINGER DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998, 114(Suppl):597-589
- WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991, 22:983-988
- THE ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data of five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994, 154:1449-1457
- PETERSEN P, BOYSEN G, GODTFREDSSEN J. Placebo controlled randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989, i:175-178
- STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION STUDY. Final results. *Circulation* 1991, 84:527-539
- BOSTON AREA ANTICOAGULATION TRIAL FOR ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990, 323:1505-1511
- CONNOLLY SJ, LAUPACIS A, GENT M, ROBERTS RS, CAIRNS JA, JOYNER C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991, 18:349-355
- EZEKOWITZ MD, BRIDGERS SL, JAMES KE, CARLINER NH, COLLING CL, GORNICK CC ET AL FOR THE VETERANS AFFAIRS STROKE PREVENTION IN NONRHEUMATIC ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992, 327:1406-1412
- EAF (EUROPEAN ATRIAL FIBRILLATION TRIAL) STUDY GROUP. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993, 342:1255-1262
- STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION II STUDY. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Lancet* 1994, 343:687-691
- STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Adjusted dose warfarin versus low intensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: SPAF III randomised clinical trial. *Lancet* 1996, 348:633-638
- STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION III STUDY. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998, 279:1273-1277
- GULLOV AL, KEOFOED BG, PETERSEN P, PETERSEN TS, ANDERSEN ED, GODTFREDSSEN J ET AL. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulant Therapy Study (AFASAK 2). *Arch Intern Med* 1998, 158:1513-1521

14. DIENER HC, CUNHA L, FORBES C, SIVENIUS J, SMETS P, LOWENTHAL A ET AL. European Stroke Prevention Study (ESPS)-2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996, 143:1-13
15. MOROCUTTI C, AMABILE G, FATTAPPOSTA F, NICOLOSI A, MATTEOLI S, TRAPPOLINI M ET AL. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997, 28:1015-1021
16. THE ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 1997, 157:1237-1240
17. THE ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data of five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994, 154:1449-1457
18. THE ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Echocardiographic predictors of stroke in patients with AF: a prospective study of 1066 patients from three clinical trials. *Arch Intern Med* 1998, 158:1316-1320
19. EAFT (EUROPEAN ATRIAL FIBRILLATION TRIAL) STUDY GROUP. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995, 333:5-10
20. HYLEK EM, SKATES SJ, SHEEHAM MA, SINGER DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996, 335:540-546
21. HART RC. Intensity of anticoagulation to prevent stroke in patients with AF (letter). *Ann Intern Med* 1998, 128:408
22. SHEFFIELD JVL, LARSON EB. Intensity of anticoagulation to prevent stroke in patients with AF. *Ann Intern Med* 1998, 128:408
23. CANNegiETER SC, ROSENDAAL FR, BRIET E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994, 89:635-641
24. THE STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996, 156:409-416
25. PRESTI CF, HART RG. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation and embolism, revisited. *Am Heart J* 1989, 117:976-977
26. BAR-SELA S, EHRENFELD M, ELIAKIM M. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1981, 141:1191-1192
27. PETERSEN P, HANSEN JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988, 19:15-18
28. BJERKELUND C, ORNING O. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969, 23:208-216
29. MANNING WJ, LEEMAN DE, GOTCH PJ. Pulsed doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989, 13:617-623
30. WEIGNER MJ, CAULFIELD TA, DANIAS PG, SILVERMAN DI, MANNING WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997, 126:615-620
31. MANNING WJ, SILVERMAN DI, KEIGHLEY CS, OETTGEN P, DOUGLAS PS. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25:1354-1361
32. KLEIN AL, GRIMM RA, BLACK IW, LEUNG DY, CHUNG MK, VAUGHN SE ET AL. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study. A randomized, controlled trial. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. *Ann Intern Med* 1997, 126:200-209
33. THE ACUTE MULTICENTER STUDY. Steering and Publications Committees of the ACUTE Study. Design of a clinical trial for the assessment of cardioversion using transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1988, 81:877-883
34. SANTIAGO D, WARSHOFSKY M, LI MANDRI G, DI TULLIO M, COROMILAS J, REIFFEL J ET AL. Left atrial appendage function and thrombus formation in atrial fibrillation-flutter: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1994, 24:159-164
35. MEHTA D, BARUCH L. Thromboembolism following cardioversion of "common" atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996, 110:1001-1003
36. WOOD KA, EISENBERG SJ, KALMAN JM, DREW BJ, SAXON LA, LEE RJ ET AL. Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter. *Am J Cardiol* 1997, 79:1043-1047
37. JORDAENS L, MISSAULT L, GERMONPRE E, CALLENS B, ADANG L, VANDENBOGAERDE J ET AL. Delayed restoration of atrial function after conversion of atrial flutter by pacing or electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 1993, 71:63-67
38. LANZAROTTI CJ, OLSHANSKY B. Thromboembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:1506-1511
39. GOLDMAN MJ. The management of chronic atrial fibrillation: indications and method of conversion to sinus rhythm. *Prog Cardiovasc Dis* 1959, 2:465-479

Corresponding author:

G.B. Dounis, 18 Karatheodori street, GR-115 25 Athens, Greece