

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ  
ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΤΗΡΗΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ  
ΟΔΗΓΙΩΝ (2020) – ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΧΕΛΜΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ**

**ΑΘΗΝΑ  
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2022**

## ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

### ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Χέλμη Χριστίνας

#### Εξεταστική Επιτροπή

- Τούσουλης Δημήτριος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούτουζας Κωνσταντίνος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας. Χέλμη Χριστίνας, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κας. Χέλμη Χριστίνας, με τίτλο **«ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΤΗΡΗΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ (2020) – ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ»** είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους ..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης(Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους ..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

#### Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Τούσουλης Δημήτριος, Επιβλέπων (Υπογραφή) \_\_\_\_\_
- Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή) \_\_\_\_\_
- Τούτουζας Κωνσταντίνος (Υπογραφή) \_\_\_\_\_

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θέλω να ευχαριστήσω τους κ. Δημήτριο Τούσουλη και κ. Κωνσταντίνο Τούτουζα, όπως και όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για τις πραγματικά πολύτιμες γνώσεις που μου μετέδωσαν.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ελένη Κυρίτση για τη συνεχή επίβλεψη και καθοδήγησή της κατά τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας, όπου θα ήταν ανέφικτο να φτάσω στον επιθυμητό στόχο μου χωρίς την πολύτιμη βοήθειά της.

Θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» για την αμέριστη στήριξή τους.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα την οικογένειά μου και το σύζυγό μου που σε όλη μου αυτήν την προσπάθεια ήταν πάντα δίπλα μου με τη συμπαράστασή τους. Η αγάπη και η ηθική τους στήριξη με βοήθησαν να κάνω τα όνειρά μου πραγματικότητα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον καρδιολόγο κ<sup>ο</sup> Φώτιο Τσάκαλη που πίστεψε σε εμένα, υποστηρίζοντας με και προσφέροντας την επαγγελματική κατάρτιση και τη βοήθειά του ανιδιοτελώς.

Αφιερώνεται

Στην οικογένειά μου και στον σύζυγό μου.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	8
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	10
<b>ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ</b> .....	11
Επιδημιολογία .....	11
Ιστορική αναδρομή .....	12
Ορισμός.....	13
Διάγνωση .....	14
Κατηγοριοποίηση .....	14
Γενετική.....	15
Παθοφυσιολογία .....	15
1. Αναδιαμόρφωση του κολπικού ιστού.....	15
2. Ηλεκτροφυσιολογικοί μηχανισμοί κολπικής μαρμαρυγής .....	16
2α. Εστιακή έναρξη και διατήρηση κολπικής μαρμαρυγής .....	16
2β. Θεωρία των πολλαπλών κυμάτων.....	16
Κλινικοεργαστηριακή ανίχνευση κολπικής μαρμαρυγής .....	16
Λοιπός κλινικοεργαστηριακός έλεγχος .....	17
Το φορτίο της αρρυθμίας .....	18
Κλινικά χαρακτηριστικά κολπικής μαρμαρυγής .....	18
Ταξινόμηση συμπτωμάτων κολπικής μαρμαρυγής κατά EHRA score .....	19
Φυσική εξέταση .....	19
Αναστρέψιμοι προδιαθεσικοί παράγοντες .....	19
<b>ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ</b> .....	25
<b>A. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ/ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b> .....	26
Απόλυτη αντένδειξη στα από του στόματος αντιπηκτικά .....	28
Θεραπείες πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου .....	28
Διαχείριση του αιμορραγικού κινδύνου που οφείλεται στην αντιπηκτική αγωγή .....	31
Λήψη αποφάσεων για την αποφυγή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων .....	32
<b>B. ΒΕΛΤΙΣΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ</b> .....	33
1. Στρατηγική ελέγχου συχνότητας.....	33

1.1 Αντιαρρυθμική αγωγή .....	33
1.2 Έλεγχος καρδιακής συχνότητας σε οξείες καταστάσεις .....	34
1.3 Κατάλυση κολποκοιλιακού κόμβου και βηματοδότηση .....	34
2. Στρατηγική ελέγχου ρυθμού .....	34
2.1.Καρδιομετατροπή-Άμεση καρδιομετατροπή/ Εκλεκτική καρδιομετατροπή.....	34
2.2. Χειρουργική αντιμετώπιση κολπικής μαρμαρυγής .....	36
Διαχείριση κινδύνου πρόκλησης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς που υπόκεινται σε παρεμβάσεις ελέγχου ρυθμού .....	36
Μακροχρόνια χορήγηση αντιαρρυθμικής αγωγής για τον έλεγχο ρυθμού ..	37
Μη αντιαρρυθμικά φάρμακα με αντιαρρυθμικές ιδιότητες.....	39
<b>Γ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ .....</b>	<b>40</b>
ΚΜ και αιμοδυναμική αστάθεια .....	40
Οξέα στεφανιαία σύνδρομα, διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση και χρόνια στεφανιαία σύνδρομα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή .....	40
Οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ενδοκράνια αιμορραγία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή .....	41
Διαχείριση και αναστροφή της ενεργούς αιμορραγίας υπό αντιπηκτική θεραπεία.....	42
Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια .....	43
Βαλβιδοπάθειες σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή .....	43
Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και κολπική μαρμαρυγή .....	44
Ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή .....	44
Ασθενείς με ενδοκρινικές διαταραχές και κολπική μαρμαρυγή .....	44
Γαστρεντερικές διαταραχές και κολπική μαρμαρυγή .....	44
Ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές και κολπική μαρμαρυγή .....	45
Τρίτη ηλικία και κολπική μαρμαρυγή .....	45
Ασθενείς με γνωστικές διαταραχές/ άνοια και κολπική μαρμαρυγή .....	46
Ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή .....	46
Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, κληρονομικές καρδιομυοπάθειες και κληρονομικά πρωτοπαθή αρρυθμικά σύνδρομα.....	46
Εγκυμοσύνη και κολπική μαρμαρυγή .....	47

Επαγγελματικός αθλητισμός και κολπική μαρμαρυγή .....	47
Μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή .....	47
<b>ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΚΜ .....</b>	<b>49</b>
<b>ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΟ</b>	
<b>ΦΥΛΟ .....</b>	<b>49</b>
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>50</b>
<b>ΣΚΟΠΟΣ .....</b>	<b>52</b>
<b>ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ .....</b>	<b>52</b>
<b>Δείγμα της μελέτης .....</b>	<b>52</b>
<b>Μεθοδολογία .....</b>	<b>52</b>
<b>ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....</b>	<b>52</b>
<b>ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ .....</b>	<b>52</b>
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>54</b>
<b>Περιγραφικά αποτελέσματα .....</b>	<b>54</b>
<b>Στατιστικά αποτελέσματα .....</b>	<b>55</b>
<b>ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ .....</b>	<b>58</b>
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>68</b>
<b>ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....</b>	<b>73</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ .....</b>	<b>74</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ .....</b>	<b>75</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ.....</b>	<b>76</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>77</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....</b>	<b>104</b>

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), είναι καρδιακή πάθηση που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, άνοιας, καρδιακής ανεπάρκειας και αυξημένη θνησιμότητα και είναι η πιο κοινή καρδιακή αρρυθμία στους ενήλικους κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες. Αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιβάρυνσης για τους ασθενείς, τους ιατρούς και το παγκόσμιο σύστημα υγείας, καθώς παρουσιάζει αύξηση της επίπτωσης, του επιπολασμού και της θνησιμότητας στον γηράσκοντα πληθυσμό.<sup>1,2</sup>

Γίνεται συστηματική προσπάθεια για την απόκτηση περισσότερων και λεπτομερών πληροφοριών για τον υποκείμενο μηχανισμό πρόκλησης ΚΜ και της θεραπείας της. Η πολυπλοκότητα της πάθησης απαιτεί δομημένη, οργανωμένη και ολιστική διαχείριση από τους ιατρούς με απαραίτητη την ενεργή συμμετοχή των ασθενών. Στόχο αποτελεί η βέλτιστη παροχή υγείας και ποιότητας ζωής των ασθενών. Μελέτες έχουν αναδείξει πολλαπλούς παράγοντες που τροποποιούν το κολπικό υπόστρωμα, οδηγώντας σε ΚΜ.<sup>3</sup> Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης ΚΜ ποικίλουν, με πιο κοινό για την παραγωγή έκτοπων συστολών την επέκταση και ύπαρξη μυοκαρδιακών κυττάρων («μυοκαρδιακά μανίκια») από τον αριστερό κόλπο στις πνευμονικές φλέβες.<sup>4</sup>

Οι πολλαπλοί παραγόντων κινδύνου που πυροδοτούν την αναδιαμόρφωση των κόλπων και συνδέονται άρρηκτα με πρόκληση ΚΜ, είναι η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), η βαλβιδοπάθεια, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ), η αποφρακτική άπνοια ύπνου, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η αυξανόμενη ηλικία, η παχυσαρκία, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η αθηροσκλήρωση, το λιπιδαιμικό προφίλ, οι φλεγμονώδεις διαδικασίες, οξεία νοσήματα, οι χειρουργικές επεμβάσεις, η απουσία άσκησης, το άρρεν φύλο και η εθνότητα.<sup>5</sup>

Η επιθετική αλλαγή αυτών, σε συνδυασμό με τον υγιεινό τρόπο ζωής, εμφανίζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αναστροφή της επιδεινούμενης ΚΜ, στη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού, τη μείωση των νοσηλειών, λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες.<sup>6</sup>

Βάση της ύπαρξης συμπτωμάτων κατηγοριοποιείται σε συμπτωματική και ασυμπτωματική ΚΜ. Με βάση τη διάρκεια, την παρουσίαση και τον αυτόματο



τερματισμό των συμπτωμάτων διακρίνεται σε πρωτοδιαγνωσμένη, παροξυσμική, εμμένουσα, μακροχρόνια εμμένουσα και μόνιμη ΚΜ. <sup>5</sup>

Η τυπική συμπτωματολογία της ΚΜ περιλαμβάνει αίσθημα παλμών, δύσπνοια, κόπωση, μη αντοχή στην άσκηση, θωρακικό άλγος και ζάλη. <sup>7</sup>

Η διαχείριση της ΚΜ ακολουθεί πλέον τις τρεις βασικές αρχές (κατά το πρότυπο ABC (Atrial fibrillation Better Care): Αντιπηκτική Αγωγή/ Αντιμετώπιση θρομβοεμβολικού κινδύνου, Βέλτιστο έλεγχο συμπτωμάτων και Παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και συνοδών νοσημάτων. <sup>5</sup>

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Κοινότητας που αναθεωρήθηκαν το έτος 2020, εμφανίζουν την πρόοδο που έχει διενεργηθεί σε σχέση με αυτές του 2016, ωστόσο αναδεικνύουν και την ύπαρξη πολλών κενών ακόμα στην κατανόηση και διαχείριση της ΚΜ, καθιστώντας απαραίτητη την εντατικοποίηση των ερευνητικών μελετών. Στοχεύουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με ΚΜ και τη μείωση της οικονομικής επιβάρυνσης του συστήματος υγείας, παρόλα αυτά η τήρησή τους δεν εφαρμόζεται ευρέως από την ιατρική κοινότητα και τους λοιπούς επαγγελματίες υγείας.

**Σκοπός** της παρούσας εργασίας είναι η εκτίμηση της έκβασης ασθενών με κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με την τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2020.

Η παρούσα εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος όπου γίνεται εννοιολογική προσέγγιση του θέματος με αναφορά στις βασικές σχετικές έννοιες και τους βασικούς ορισμούς, την επιδημιολογία, τους αιτιολογικούς παράγοντες την παθοφυσιολογία, παθογένεια και τις διαθέσιμες θεραπευτικές μεθόδους.

Στο ειδικό μέρος παρατίθεται ο σκοπός της μελέτης, το υλικό και η μέθοδος, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα.

Στο τέλος παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, η βιβλιογραφία και το παράρτημα στο οποίο περιλαμβάνονται το δελτίο καταγραφής των στοιχείων και η άδεια εκπόνησης της εργασίας

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

### **Επιδημιολογία**

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο συχνή παρατεταμένη καρδιακή αρρυθμία στους ενήλικους, καθώς αφορά το 2-4% του πληθυσμού. Το 2016 υπολογίστηκε ότι πάσχουν περισσότεροι από 43 εκατομμύρια ενήλικες, με αυξημένη επίπτωση και επιπολασμό στις ανεπτυγμένες χώρες.<sup>8</sup> Η βελτιστοποίηση της διαγνωστικής διαδικασίας, καθώς και το αυξανόμενο προσδόκιμο επιβίωσης, αναμένονται να οδηγήσουν, εντός 40ετίας, σε υπερδιπλασιασμό του πληθυσμού ασθενών με ΚΜ, με ηλικία αναφοράς το 55ο έτος της ηλικίας.<sup>9</sup>

Ως το 2030 αναμένονται 14–17 εκατομμύρια ασθενείς με ΚΜ στην Ευρωπαϊκή Ένωση, εκ των οποίων οι 120.000–215.000 θα είναι νεοδιαγνωσμένοι.<sup>10</sup> Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι πάσχουν 3 με 6 εκ. ασθενείς, ενώ αναμένεται τριπλασιασμός των ασθενών ως το 2050.<sup>11</sup> Σε ανθρώπους κάτω των 55 ετών ο επιπολασμός της ΚΜ είναι 0.1%, ενώ σε ανθρώπους άνω των 80 ετών φτάνει στο 9%, αναδεικνύοντας ότι η πάθηση σχετίζεται με την ηλικία.<sup>12</sup> Η προσαρμοσμένη στην ηλικία επίπτωση, ο επιπολασμός και ο κίνδυνος κολπικής μαρμαρυγής, κατά τη διάρκεια της ζωής, είναι χαμηλότερα σε γυναίκες και σε μη Καυκάσιους.<sup>13</sup>

Η ΚΜ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης πολλών δυσμενών εκβάσεων. Αυξάνει τη θνητότητα από 50 ως 250%, σχετίζεται με το 20 - 30% των ισχαιμικών και 10% των κρυπτογενών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), το 20-30% των ασθενών παρουσιάζουν ΚΑ, ενώ αυξάνει ως 60% την πιθανότητα αγγειακής αιτιολογίας άνοια, ανεξαρτήτως ΑΕΕ.

Η ΚΜ επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής, ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων, με το 16-20% των ασθενών να παρουσιάζουν κατάθλιψη (χωρίς να παραγνωρίζεται η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής ΚΜ).<sup>5</sup> Ετησίως, το 10–40% των ασθενών με ΚΜ χρήζει ενδονοσοκομειακής νοσηλείας.<sup>8</sup> Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής υπολογίζεται ότι το άμεσο και έμμεσο κόστος, που προκύπτει από την εμφάνιση ΑΕΕ ως επιπλοκή της αρρυθμίας, θα ανέλθει στα \$300 δισεκατομμύρια ως το 2050, καθώς το ΑΕΕ που συνδέεται με ΚΜ, οδηγεί σε μακροχρόνια ανικανότητα συγκριτικά με ΑΕΕ που προκύπτουν από άλλες αιτιολογίες.<sup>9,12</sup>

## Ιστορική αναδρομή

Η σφυγμολογία ως η θεωρία του ρυθμού αναπτύχθηκε στην Αρχαία Ελλάδα, κάτι το οποίο μαρτυρά τη σημαντικότητα του ανώμαλου ρυθμού. Επίσης εμφανίζεται και στην Κίνα από αρχαιοτάτων χρόνων. Ο Ιπποκράτης είχε ήδη αναφέρει τη διαταραγμένη ακολουθία των παλμών και τις κλινικές επιπτώσεις που τις συνοδεύουν<sup>14</sup>. Περί το 1.187 μ.Χ. ο Εβραϊκής καταγωγής ιατρός και φιλόσοφος Moses Maimonides έγραψε γνωμικά για τον ανθρώπινο παλμό, περιγράφοντας ένα μη φυσιολογικό ρυθμό, πιθανότατα την ΚΜ.<sup>15</sup> Ο William Harvey (1578-1657), ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την αρρυθμία αυτή στα ζώα και ήταν αυτός, που ανακάλυψε το κυκλοφορικό σύστημα και την ανατομική λειτουργία της καρδιάς.<sup>16,17</sup>

Ο Γάλλος ιατρός Jean Baptist de Sénac (1693-1770), επιβεβαίωσε τις αναφορές του William Harvey και επιπλέον μέσα από δικές του αναλύσεις ανακάλυψε ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της ανωμαλίας του ρυθμού, της εμφάνισης ΚΑ, της στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας και της υπερτροφίας της καρδιάς. Έδωσε τον όρο «palpitation rebellis» στον μη φυσιολογικό αυτό ρυθμό, το 1783.<sup>16,18</sup>

Ο σκωτσέζος Ser James Mackenzie (1853-1925) κατασκεύασε έναν πολύγραφο, με τον οποίο ανέλυε ταυτόχρονα τις φλεβικές και αρτηριακές κυματομορφές παλμού. Μέσω αυτού διαπίστωσε ότι κατά τη διάρκεια του μόνιμου ακανόνιστου ρυθμού ή «pulsus irregularis perpetuus», δεν εμφανίζεται προσυστολικό κύμα (κύμα α) στο σφαγιτιδικό κύμα παλμού, ενώ δυο χρόνια αργότερα αναφέρει ότι στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ασθενούς με ΚΜ δεν εμφανίζεται κύμα Ρ. Ο Arthur Cushman (1866–1926) ήταν ο πρώτος που διαπίστωσε ότι οι αρτηριακές κυματομορφές σε ανθρώπους με ΚΜ και σε σκύλους συμπίπτουν σε μεγάλο βαθμό.

Ο August Desiré Waller (1856–1922), θεωρείται ο ιδρυτής της ηλεκτροκαρδιογραφίας.<sup>16</sup> Βέβαια με την ανάπτυξη της ηλεκτροκαρδιογραφίας από τον Ολλανδό ιατρό Willem Einthoven (1860–1927) το 1902, χρησιμοποιώντας το γαλβανόμετρο χορδής, δόθηκε η τελική ακριβής διάγνωση και αποτύπωση της ΚΜ. Ο ίδιος έλαβε το Νόμπελ Ιατρικής το 1924. Η σύνδεση της ανωμαλίας του ρυθμού με την ΚΜ, έγινε από τους δυο Βιεννέζους ιατρούς Carl Julius Rothberger and Heinrich Winterberg το 1909.<sup>6,17,18</sup>

Ο Willem Einthoven ήταν σε διαρκή επικοινωνία με τον Sir Tomas Lewis (1881–1945), τον πατέρα της σύγχρονης ηλεκτροκαρδιογραφίας και κλινικής

καρδιακής ηλεκτροφυσιολογίας. Μάλιστα ο Lewis έκανε πολλές παρατηρήσεις για την ΚΜ στους ανθρώπους, καθώς και πειράματα, ώστε να αντιληφθεί το μηχανισμό με τον οποίο αυτή προκαλείται.<sup>16,17</sup> Υποστήριξε ότι η επανείσοδος είναι ο μηχανισμός πρόκλησης της ΚΜ. Το 1914 ο Karel Frederick Wenckenbach (1864–1940), περιέγραψε τη δράση της κινίνης στην ΚΜ, την οποία εξάλειψε χορηγώντας 1gr της ουσίας σε ασθενή, επαναφέροντας το φυσιολογικό ρυθμό. Το 1918 ο Walter Frey, χρησιμοποίησε το στερεοϊσομερές της κινίνης, την κινιδίνη, για την αντιμετώπιση της αρρυθμίας και απέδειξε ότι είναι το πιο δραστικό ισομερές.<sup>17</sup>

Σημαντική είναι και η συνεισφορά του Gordon Moe (1915–1989), που εισήγαγε τη θεωρία των πολλαπλών κυμάτων (Multiple Wavelet Theory), την οποία επιβεβαίωσε και ο ηλεκτροφυσιολόγος Maurits Allessie. Ο Moe υποστήριξε τη θεωρία της επανείσοδου του Lewis και κατέληξε στο ότι υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που ευθύνονται για την πρόκληση της ΚΜ, όπως μια ή περισσότερες έκτοπες εκφορτισμένες εστίες αλλά και τυχαίες κυκλικές μη ελεγχόμενες κινήσεις.<sup>15</sup>

Η θεωρία της Ηλεκτρικής Αναδιαμόρφωσης, αποτελεί σταθμό της έρευνας για την ΚΜ. Το πιο σημαντικό στοιχείο του φαινομένου αυτού αποτελεί πως «η ΚΜ γεννά ΚΜ».<sup>16</sup> Μελετητές παρατήρησαν ότι σε επεισόδιο ΚΜ πέραν του ενός μήνα, οι ινωτικές αλλαγές στον ιστό των κόλπων οδηγούν σε κολπική μαρμαρυγή και όχι το αντίθετο. Παράλληλα προκύπτουν και ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές, όπως η ενδοκυττάρια αύξηση του ασβεστίου, η οποία απειλεί τη βιωσιμότητα των κυττάρων.<sup>17</sup>

### **Ορισμός**

Η ΚΜ αποτελεί μια υπερκοιλιακή (ταχυ)αρρυθμία, που χαρακτηρίζεται από την άναρχη ηλεκτρική δραστηριότητα των κόλπων, με αποτέλεσμα την αναποτελεσματική μηχανική λειτουργία τους. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), χαρακτηρίζεται από πλήρως ακανόνιστα R-R διαστήματα (επί απουσίας διαταραχής της κολποκοιλιακής αγωγής), την απουσία διακριτών, επαναλαμβανόμενων κυμάτων P και την ακανόνιστη κολπική διέγερση.<sup>19</sup> Ο κολποκοιλιακός κόμβος (ΚΚΚ), βομβαρδίζεται συνήθως από εξαιρετικά μεγάλης συχνότητας κολπικά ερεθίσματα, με αποτέλεσμα την πλήρως άρρυθμη κοιλιακή ανταπόκριση, καθώς η εκπόλωση διαδίδεται κατά ακανόνιστα διαστήματα μέσω του δεματίου του His. Τα συμπλέγματα QRS έχουν φυσιολογική μορφολογία, εφόσον η διαβίβαση των ερεθισμάτων προς και διαμέσου των κοιλιών ακολουθεί

τη φυσιολογική διαδρομή.<sup>20, 21</sup>

### **Διάγνωση**

Η μονοκάναλη ή 12κάναλη ΗΚΓ καταγραφή αρρυθμίας που χαρακτηρίζεται από πλήρως ακανόνιστα R-R διαστήματα (επί απουσίας διαταραχής της κολποκοιλιακής αγωγής), την απουσία διακριτών, επαναλαμβανόμενων κυμάτων P και την ακανόνιστη κολπική διέγερση, διάρκειας τουλάχιστον 30 δευτερολέπτων, ορίζει ένα επεισόδιο ΚΜ.<sup>22</sup>

### **Κατηγοριοποίηση**

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν προταθεί διαφορετικές προσεγγίσεις κατηγοριοποίησης της ΚΜ, κυρίως με βάση τη διάρκεια, την παθοφυσιολογία, και τη συμπτωματολογία. Ωστόσο έχει επικρατήσει η ταξινόμηση σε πέντε κατηγορίες, και διακρίνονται με βάση τη διάρκεια, την παρουσίασή τους και τον αυτόματο τερματισμό τους σε:

- *Πρωτοδιαγνωσμένη ΚΜ* ορίζεται η ΚΜ, που δεν έχει διαγνωστεί νωρίτερα, ανεξάρτητα της διάρκειάς της ή της ύπαρξης και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΚΜ.
- *Παροξυσμική ΚΜ* ορίζεται η ΚΜ η οποία τερματίζεται εντός 7 ημερών, αυτόματα ή μετά από παρέμβαση.
- *Εμμένουσα ΚΜ* ορίζεται η ΚΜ που παραμένει συνεχόμενα πέρα από τις 7 ημέρες. Επιπλέον ως επεισόδια εμμένουσας ΚΜ χαρακτηρίζονται και αυτά που τερματίζονται με ηλεκτρική ή φαρμακευτική ανάταξη μετά τις 7 ημέρες.
- *Μακροχρόνια εμμένουσα ΚΜ* ορίζεται ως η ΚΜ που έχει διάρκεια μεγαλύτερη από 12 μήνες, οπότε αποφασίζεται η στρατηγική ελέγχου του ρυθμού.
- *Μόνιμη ΚΜ* ορίζεται ως η ΚΜ στην οποία ασθενής και ιατρός έχουν αποφασίσει, ότι δε θα γίνει προσπάθεια ανάταξης σε φλεβοκομβικό ρυθμό, ανεξάρτητα από τη διάρκειά της. Η μόνιμη ΚΜ αντιπροσωπεύει μια θεραπευτική στάση ασθενούς - ιατρού κι όχι μια εγγενή παθοφυσιολογική κατηγοριοποίηση της. Είναι αντιφατικό να χρησιμοποιείται ως όρος κατά τη χρήση αντιαρρυθμικής αγωγής (ή προγραμματισμό παρέμβασης) στα πλαίσια στρατηγικής ελέγχου του

ρυθμού. Εάν υιοθετηθεί μια τέτοια στρατηγική, η ΚΜ επαναταξινομείται ως (μακροχρόνια) εμμένουσα.<sup>5</sup>

### **Γενετική**

Η ΚΜ, ειδικότερα η πρώιμα εμφανιζόμενη, έχει κληρονομικό χαρακτήρα, ανεξάρτητα από συνακόλουθες καρδιαγγειακές παθήσεις. Πολλοί νέοι ασθενείς πάσχουν από κληρονομικές μυοκαρδιοπάθειες ή διαταραχές που αφορούν τις αντλίες μεταφοράς ιόντων, νόσοι οι οποίες προκαλούνται από γενετικές μεταλλάξεις. Το 1/3 των ασθενών φέρουν γενετικές παραλλαγές, που προδιαθέτουν την ΚΜ, με μικρό κίνδυνο. Τουλάχιστον 14 γενετικές παραλλαγές - νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί - αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης εμμένουσας ΚΜ. Οι πιο σημαντικοί από αυτούς βρίσκονται κοντά στο γονίδιο Pitx2 (paired- like homeodomain transcription factor 2), του χρωμοσώματος 4q25. Αυτές οι παραλλαγές 7πλασιάζουν τον κίνδυνο για εμφάνιση ΚΜ. Πολλές από αυτές τις παραλλαγές προκαλούν καρδιοεμβολικά και ισχαιμικά ΑΕΕ.<sup>8, 23</sup>

### **Παθοφυσιολογία**

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης ΚΜ ποικίλουν, ενώ δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Αυτοί είναι η αναδιαμόρφωση του κοιλιακού ιστού, οι αλλαγές στα κανάλια ιόντων καλίου, καθώς και οι μηχανισμοί επανεισόδου.

#### **1. Αναδιαμόρφωση του κοιλιακού ιστού**

Η ΚΜ προκαλείται από δομικές και/ή ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες του ιστού του κόλπου, οι οποίες προάγουν το σχηματισμό και τη διάδοση του ανώμαλου ρυθμού. Οι ανωμαλίες αυτές οφείλονται σε διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Είναι το αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης αναδιαμόρφωσης του κόλπου, που εκτός των παραπάνω ανωμαλιών στον ιστό του κόλπου, οφείλεται σε μεταβολικές αλλαγές, στην πρόοδο της υποκείμενης καρδιακής νόσου, σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.<sup>25</sup> Η εναπόθεση λιπιδίου ιστού μεταξύ μυοκαρδίου και περικαρδίου προκαλώντας φλεγμονώδεις διεργασίες ενοχοποιείται για πρόκληση ΚΜ μέσω της πρόκλησης φλεγμονής, αλλά και διήθησης του μυοκαρδίου, επηρεάζοντας έτσι την αγωγιμότητα. Έχει μελετηθεί ο ρόλος των βιοδεικτών (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνη I, παράγοντας νέκρωσης όγκου) στη γένεση και διαίωση της ΚΜ,

αλλά και άλλων βιοδεικτών (νατριουρητικό πεππίδιο, καρδιακή τροπονίνη, παράγοντες πήξης) στη διαχείριση της ΚΜ. <sup>2, 4, 8, 24</sup>

## **2. Ηλεκτροφυσιολογικοί μηχανισμοί ΚΜ**

Η ΚΜ προκαλεί μείωση της ανερέθιστης περιόδου του κόλπου και επιμήκυνση του κύκλου της ΚΜ κατά τις πρώτες μέρες της αρρυθμίας. Αυτό συμβαίνει λόγω της ρύθμισης της εισόδου των ρευμάτων  $Ca^{2+}$  προς τα κάτω, και της ρύθμισης της εισόδου των ρευμάτων  $K^+$  προς τα πάνω. Αντίθετα, η δομική καρδιακή νόσος τείνει να επιμηκύνει την ανερέθιστη περίοδο του κόλπου. Φαίνεται επομένως ότι υπάρχει ετερογένεια ανάμεσα στους μηχανισμούς που προκαλούν την ΚΜ. Η υπερφωσφοριλίωση των διαφόρων πρωτεϊνών που σχετίζονται με το  $Ca^{2+}$ , πιθανόν να συμβάλουν στην ενίσχυση της αυτόματης απελευθέρωσης  $Ca^{2+}$  και να ενεργοποιούν την ΚΜ. <sup>8</sup>

### **2<sup>α</sup>. Εστιακή έναρξη και διατήρηση της ΚΜ**

Ο Haissaguerre με την ομάδα του παρατήρησαν, ότι μια εστιακή πηγή στις πνευμονικές φλέβες μπορεί να πυροδοτήσει την ΚΜ. Η κατάλυση αυτής της εστίας μπορεί να καταστείλει την επαναλαμβανόμενη ΚΜ. Ο μηχανισμός αυτός μπορεί να περιλαμβάνει την πυροδοτούμενη δραστηριότητα και εντοπισμένη επανείσοδο. <sup>8</sup>

### **2<sup>β</sup>. Θεωρία των πολλαπλών κυμάτων**

Οι Moe και Abildskov πρότειναν τη θεωρία ότι η ΚΜ μπορεί να διαιωνιστεί από τη συνεχή αγωγή πολλών ανεξάρτητων κυμάτων επανεισόδου, που διαδίδονται μέσω του κοιλιακού μυός με έναν φαινομενικά χαώδη τρόπο. Όσο ο αριθμός αυτών των κυμάτων δεν μειώνεται κάτω από ένα συγκεκριμένο επίπεδο, θα διατηρείται η αρρυθμία <sup>8</sup>. Ο αριθμός των κυμάτων σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, εξαρτάται από την ταχύτητα αγωγιμότητάς τους στους κόλπους, την ανερέθιστη περίοδο και τη μυϊκή μάζα του μυοκαρδίου. Η διαιώνιση της ΚΜ απαιτεί την ύπαρξη ενός ελάχιστου αριθμού κυμάτων και ευνοείται από την καθυστέρηση της αγωγής, τις μικρότερες σε διάρκεια ανερέθιστες περιόδους και την αυξημένη κοιλιακή μάζα. <sup>26</sup> Η πορεία των κυμάτων αυτών δεν είναι ανατομικά προδιαγεγραμμένη και συμβάλλει, ώστε να μην αλληλοσυγκρούονται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διαίρεση, την κατάργηση, ή τη μετατροπή του μεγέθους και της ταχύτητάς τους. <sup>27</sup>

## **Κλινικοεργαστηριακή ανίχνευση ΚΜ**

Είναι γνωστή στο ευρύ κοινό η ενημερωτική «νιώσε τον παλμό σου» με



στόχο την πρώιμη ανίχνευση αρρυθμιών και ειδικότερα της ΚΜ. Στα πλαίσια της πρώιμης ανίχνευσης σε οικιακές συνθήκες, τόσο το πιεσόμετρο όσο και το οξύμετρο έχουν μια αξιόλογη θέση.

Η καταγραφή ρυθμού (Holter), από 24 ώρες ως 7 ημέρες ή οι καταγραφείς συμβάντων (event recorders), όπως το Zio Patch και το CardioPAL SAVI, αποτελούν επιπρόσθετα διαγνωστικά εργαλεία για την ΚΜ. Επιπλέον μόνιμα εμφυτευμένες συσκευές (απινιδωτές, βηματοδότες), με δυνατότητα καταγραφής και ανάλυσης αρρυθμιών, όπως η ΚΜ συμβάλουν στη διάγνωση της αρρυθμίας.

14, 20

Ωστόσο ειδικό βάρος έχουν αποκτήσει τα τελευταία χρόνια φορητές συσκευές ανίχνευσης ΚΜ. Υπάρχουν περισσότερες από 400 συσκευές και τουλάχιστον 100,000 εφαρμογές σχετικές με την ανίχνευση ΚΜ. Συνεπώς απαραίτητη είναι η προσεκτική αξιολόγησή τους.<sup>5</sup>

Οι μελέτες Apple<sup>28</sup> and Huawei<sup>29</sup> Heart Studies με περίπου 420.000 και 188.000 συμμετέχοντες αντίστοιχα, ανέδειξαν την αξία των συγκεκριμένων συσκευών στη διαδικασία ανίχνευσης ΚΜ. Σε περίπτωση όπου η ανίχνευση αρρυθμίας με φορητές συσκευές συνοδεύεται από ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή τουλάχιστον 30 δευτερολέπτων, με την τεχνική της φωτοπληθυσμογραφίας, η εκτίμηση της καταγραφής από έναν ειδικό στην ΚΜ είναι επαρκής να θέσει τη διάγνωση.

### **Λοιπός κλινικοεργαστηριακός έλεγχος ΚΜ**

Η ακτινογραφία θώρακος, αναδεικνύει την καρδιακή διάταση και νόσους των πνευμόνων. Η ηχοκαρδιογραφία διερευνά τη συσπαστικότητα και τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, σημεία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, σημεία εμφράγματος στο μυοκάρδιο και βαλβιδοπαθειών, ενώ παράλληλα μελετά το μέγεθος του αριστερό κόλπου. Το διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα μελετά την ύπαρξη θρόμβων, που γεννώνται λόγω της ΚΜ. Η εξέταση των ηλεκτρολυτών, της κρεατινίνης, της γλυκόζης του ορού, της αιμοσφαιρίνης και των θυρεοειδικών δεικτών, ενδείκνυται σε ασθενείς με ΚΜ. Η δοκιμασία κόπωσης εκτιμά τον αποτελεσματικό έλεγχο του ρυθμού, σε συμπτωματικούς ασθενείς με χρόνια ΚΜ και ικανοποιητική καρδιακή συχνότητα στην ηρεμία, ανιχνεύει την ισχαιμία και οδηγεί στην επιλογή της κατάλληλης αντιαρρυθμικής αγωγής.<sup>30</sup>

Η απεικόνιση εγκεφάλου και καρδιακού σχηματισμού, με αξονική ή

μαγνητική τομογραφία/αγγειογραφία, μπορούν να συμβάλλουν καθοριστικά στην αξιολόγηση του ασθενούς, καθώς μπορεί να προκύψουν σημαντικές πληροφορίες σε ότι αφορά την παθοφυσιολογία και την επίπτωση της ΚΜ. <sup>5</sup>

### **Το φορτίο της αρρυθμίας (ΚΜ)**

Το φορτίο της νόσου προσδιορίζεται συνήθως από το χρονικό πρότυπο, όπως αναφέρεται στην κατηγοριοποίηση παραπάνω, <sup>31</sup> καθώς και τη διαλείπουσα παρακολούθηση του ρυθμού<sup>32</sup>, που ωστόσο δεν αντιστοιχεί επαρκώς με τα αποτελέσματα μακροχρόνιας παρακολούθησης. Το φορτίο της ΚΜ μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ΚΑ<sup>33</sup>, θνητότητας από κάθε αιτία<sup>34</sup>, ενώ η συσχέτιση με την ποιότητα ζωής είναι πολύπλοκη, με τη σχετιζόμενη νοητική βλάβη να δυσχεραίνει περαιτέρω την αξιολόγηση<sup>35</sup>. Τα δεδομένα τυχαίοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης (RCT=Randomized clinical trial)<sup>33,34,36,37</sup>, έδειξαν σταθερά σημαντικά χαμηλότερο θρομβοεμβολικό κίνδυνο μεταξύ των ασθενών, υπό αντιπηκτική αγωγή, με παροξυσμική έναντι επίμονης ΚΜ. Ομοίως, σε ασθενείς χωρίς αντιπηκτική αγωγή, ο κίνδυνος ΑΕΕ ήταν χαμηλότερος σε ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ.<sup>33</sup> Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση του ποσοστού θρομβοεμβολικών επεισοδίων με συνολικό φορτίο της ΚΜ (ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα <sup>38</sup> κι όχι με το μεγαλύτερης διάρκειας επεισόδιο ΚΜ. Η παρουσία >6 ωρών ΚΜ ανά εβδομάδα (ειδικά όταν εξελίσσεται σε>24 ώρες την εβδομάδα) συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα, ειδικά στις γυναίκες <sup>39</sup>.

### **Κλινικά χαρακτηριστικά ΚΜ**

Η ΚΜ μπορεί να είναι συμπτωματική ή ασυμπτωματική. Μπορεί να εμφανίζεται με αίσθημα παλμών, προκάρδια δυσφορία, δύσπνοια, ζάλη, αδυναμία, περιφερική εμβολή. Η ΚΜ (συνήθως με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση) μπορεί να προκαλέσει στηθάγχη, πνευμονικό οίδημα ή υπόταση, λόγω της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης που δημιουργεί. Η συγκοπή, αποτελεί σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή επιπλοκή της ΚΜ, που οφείλεται σε δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου, ή σε άλλες παθήσεις, όπως η στένωση αορτής ή η υπερτροφική μυκαρδιοπάθεια. Επιπλέον, πολλές φορές το ΑΕΕ αποτελεί την πρώτη διάγνωση της νόσου. Σπανιότερα παρουσιάζεται οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και πνευμονική εμβολή. Η παροξυσμική ΚΜ, στις περισσότερες περιπτώσεις είναι συμπτωματική, ενώ η χρόνια ΚΜ δεν εμφανίζει τόσο ειδικά συμπτώματα. Τα συμπτώματα επηρεάζονται

από παράγοντες, όπως η υποκείμενη κατάσταση της καρδιάς, η απώλεια κολπικής συστολής και η άρρυθμη και ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση. Η ασυμπτωματική ΚΜ διαγιγνώσκεται τυχαία, συνήθως κατά την κλινική εξέταση σε εξέταση ρουτίνας, τον προεγχειρητικό έλεγχο, ή πριν την έναρξη επαγγελματικής ή αθλητικής δραστηριότητας.<sup>27, 40</sup>

### **Ταξινόμηση συμπτωμάτων ΚΜ με βάση το EHRA SCORE (European Heart Rhythm Association Symptom Scale)**

**EHRA score I:** Απουσία συμπτωμάτων – Η ΚΜ δεν προκαλεί κανένα σύμπτωμα.

**EHRA score IIa:** Ήπια συμπτώματα – Η καθημερινή δραστηριότητα δεν επηρεάζεται από την αρρυθμία, η οποία γίνεται αντιληπτή.

**EHRA score IIb:** Μέτριας βαρύτητας συμπτώματα – Η καθημερινή δραστηριότητα δεν επηρεάζεται από τη συμπτωματολογία, αλλά ο πάσχων δυσκολεύεται στην καθημερινότητά του.

**EHRA score III:** Σοβαρά συμπτώματα – Η καθημερινή δραστηριότητα περιορίζεται, λόγω της αρρυθμίας.

**EHRA score IV:** Τα συμπτώματα προκαλούν ανικανότητα – Ο πάσχων δεν μπορεί να επιτελέσει καμία δραστηριότητα, λόγω των συμπτωμάτων.<sup>5</sup>

### **Φυσική εξέταση**

Από τη φυσική εξέταση, προκύπτει ακανόνιστος σφυγμός (ψηλάφηση σφαγίτιδας ή περιφερικά), διακύμανση στην ένταση του πρώτου καρδιακού τόνου, διακύμανση στη συστολική αρτηριακή πίεση. Κατά την ακρόαση ή ψηλάφηση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, ο αριθμός των καρδιακών συστολών δε συνάδει πάντα με τον αριθμό των κερκιδικών σφυγμών (έλλειμα σφυγμού), διότι δεν είναι όλες οι συστολές δυνατές, ώστε να διανοίξουν την αορτική βαλβίδα ή να μεταδώσουν το κύμα αρτηριακής πίεσης στην περιφέρεια. Επιπλέον μπορεί να υπάρχουν σημεία ΚΑ, βαλβιδοπάθειας ή διάτασης της αριστερής κοιλίας, αναλόγως των προδιαθεσικών παραγόντων.<sup>27,30</sup>

### **Αναστρέψιμοι προδιαθεσικοί παράγοντες**

**Αρτηριακή υπέρταση:** Αποτελεί τον επικρατέστερο, ενδεχομένως ευρέως τροποποιήσιμο, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου της ΚΜ. Η ΑΥ σχετίζεται με την

υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, με τη μειωμένη κοιλιακή πλήρωση, με την μεγέθυνση του αριστερού κόλπου και τη μείωση της ταχύτητας της αγωγής στους κόλπους. Αυτές οι δομικές αλλαγές συνηγορούν υπέρ της ανάπτυξης της ΚΜ και αυξάνουν τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Στους ασθενείς με ΚΜ, η ΑΥ αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ 2 ως 3 φορές σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.<sup>41</sup>

*Καρδιακή ανεπάρκεια:* Η ΚΜ και η ΚΑ είναι παθήσεις που συνυπάρχουν σε πολλούς ασθενείς. Έχουν παρόμοιους παράγοντες κινδύνου και κοινή παθοφυσιολογία, όπως η δομική καρδιακή αναδιαμόρφωση, η ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών και η λειτουργική βλάβη της αριστερής κοιλίας που σχετίζεται με το ρυθμό. Υπολογίζεται πως το 34% ασθενών με ΚΜ πάσχουν και από ΚΑ και το 42% των ασθενών με ΚΑ πάσχουν και από ΚΜ. Ήδη η θνησιμότητα των δυο παθήσεων ξεχωριστά είναι υψηλή, ενώ όταν συνυπάρχουν επιδεινώνουν τη θνητότητα. Όσον αφορά τη γενική διαχείριση των ασθενών με ΚΜ δίνεται έμφαση στη χορήγηση αντιπηκτική αγωγής για την πρόληψη του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου. Ασθενείς με ΚΑ που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης ( $\alpha$ -ΜΕΑ) ή με αναστολείς των υποδοχέων αγγιοτενσίνης II (ΑΥΑ II), έχουν μικρότερη επίπτωση εμφάνισης ΚΜ, σε σύγκριση με αυτούς που λαμβάνουν placebo αγωγή. Επιπλέον μειώνουν τις υποτροπές της ΚΜ σε σύγκριση με τη θεραπεία με  $\beta$  – αποκλειστές ή με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, σε ασθενείς με υπερτροφία αριστερής κοιλίας.<sup>8,42</sup>

*Βαλβιδοπάθειες:* Οι βαλβιδοπάθειες αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα πρόκλησης ΚΜ. Περίπου το 30% των ασθενών με ΚΜ έχουν κάποια μορφή βαλβιδοπάθειας. Σχετίζονται με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, επομένως και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Ειδικά η στένωση και η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, οδηγούν σε αύξηση της πίεσης στον αριστερό κόλπο ή σε υπερφόρτωση όγκου. Στο παρελθόν η διάκριση σε «βαλβιδική» και «μη βαλβιδική» ΚΜ είχε επικρατήσει. Ως «βαλβιδική ΚΜ» ορίζεται η ΚΜ που σχετίζεται με ρευματική βαλβιδική νόσο (τουλάχιστον μετρίου βαθμού στένωση μιτροειδούς) ή η ΚΜ ασθενών με μηχανική βαλβίδα. Οστόσο ο όρος «μη βαλβιδική» ΚΜ έχει αντικατασταθεί, κυρίως διότι οδηγεί σε σύγχυση ασθενείς αλλά και μη ειδικούς στην ΚΜ, χρησιμοποιείται πλέον η υποκείμενη αιτία πρόκλησης της ΚΜ.<sup>8</sup>

*Σακχαρώδης διαβήτης:* Αποτελεί πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολισμό, σε ασθενείς με ΚΜ. Ένας στους επτά ασθενείς με ΚΜ νοσούν

και από ΣΔ. Ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης ΚΜ κατά 28%, καθώς προκαλεί δομικές και ηλεκτρομηχανικές αλλαγές, αλλά και αλλαγές στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, οι οποίες προάγονται από το οξειδωτικό στρες, τα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης και από τις αλλαγές στον συνδετικό ιστό. Ο προδιαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης ΚΜ κατά 20%, ενώ αύξηση του σακχάρου αίματος κατά 20 mg/dl αυξάνει τον κίνδυνο κατά 12%. Επίσης αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ για όσους δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, ΑΥ, στεφανιαίας νόσου, ΚΑ και υπερτροφίας αριστερής κοιλίας, τα οποία προδιαθέτουν σε ΚΜ. Μελέτες δείχνουν ότι ο ΣΔ μέσω των δομικών μεταβολών του αριστερού κόλπου με τη μορφή της διάταξης και ίνωσης, οδηγεί σε αναδιαμόρφωση των ιόντων, ενδοκοιλιακή καθυστέρηση της αγωγής και αρρυθμίες.<sup>8, 43</sup>

*Παχυσαρκία και μεταβολή σωματικού βάρους:* Η παχυσαρκία αποτελεί ένα σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΚΜ, καθώς αύξηση του βάρους (και του Δείκτη μάζα Σώματος: ΔΜΣ), αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης της αρρυθμίας. Ο μηχανισμός πρόκλησης δεν είναι σαφής. Τροποποιήσιμοι δείκτες, άμεσα σχετιζόμενοι με την παχυσαρκία, που αυξάνουν την πιθανότητα εκδήλωσης ΚΜ, αποτελούν η διαστολική λειτουργία, η φλεγμονή και το περικαρδιακό λίπος. Το εναποθούμενο λίπος έρχεται σε επαφή με τον αριστερό κόλπο, συμβάλλοντας στην πρόκληση ΚΜ. Μεγαλύτερος όγκος και πάχυνση του περικαρδιακού λίπους, οδηγούν σε αύξηση του επιπολασμού της παροξυσμικής και της εμμένουσας ΚΜ. Επιπλέον φαίνεται ότι παρακρινικοί παράγοντες της επικαρδιακής συσσώρευσης λίπους, συμμετέχουν στην αναδιαμόρφωση και ίνωση του αριστερού κόλπου, δημιουργώντας ένα αρρυθμογόνο υπόβαθρο πρόκλησης ΚΜ, διαμορφώνοντας το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ). Ωστόσο ο ΔΜΣ και η παχυσαρκία, φαίνονται να επηρεάζουν διαφορετικά την εκδήλωση ΚΜ, σε διαφορετικές εθνικότητες και φυλές. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, φάνηκε ότι λευκοί μη ισπανικής καταγωγής εμφάνισαν μεγαλύτερο κίνδυνο πρόκλησης ΚΜ, σε σχέση με τους μαύρους και ισπανικής καταγωγής, με ΔΜΣ πάνω από 25 έως και πάνω από 40. Η βραχυπρόθεσμη πρόσληψη βάρους με ΔΜΣ >25 kg/m<sup>2</sup> σχετίζεται με ουσιαστικό κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ. Επιπλέον, κάθε αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 μονάδες, αυξάνει επιπροσθέτως τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ κατά 19 - 29%, κατά 10% μετεγχειρητικά και κατά 13% μετά από κατάλυση.<sup>44, 45</sup>

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, έρχεται το «παράδοξο της παχυσαρκίας», όπου μελέτες δείχνουν, ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας υπέρβαρων και παχύσαρκων

ασθενών με ΚΜ, σε σύγκριση με αυτούς που διαθέτουν φυσιολογικό ΔΜΣ, σχετίζεται με σημαντικά μικρότερο ποσοστό θνησιμότητας από όλα τα αίτια. Οι πιθανοί μηχανισμοί που οδηγούν στο παράδοξο αυτό είναι η μη σκόπιμη απώλεια βάρους, τα μεγαλύτερα μεταβολικά αποθέματα, οι προστατευτικές κυτοκίνες, η μειωμένη καχεξία, η προηγούμενη ύπαρξη ΚΜ, η εξασθενημένη ικανότητα απάντησης του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, καθώς η υψηλή αρτηριακή πίεση, που οδηγεί στη λήψη περισσότερων καρδιολογικών φαρμάκων, η αυξημένη μυϊκή μάζα και ισχύ, καθώς και επιπλοκές λόγω παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος. Ωστόσο το παράδοξο αυτό αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό, καθώς φαίνεται πως προκύπτουν προβλήματα στη επιλογή των συμμετεχόντων και στον τρόπο διεξαγωγής των μελετών.<sup>45</sup>

Η απώλεια βάρους ωφελεί στην πρόληψη της ΚΜ, επηρεάζοντας άμεσα και έμμεσα την καρδιακή δομή και λειτουργία, καθώς και τους παράγοντες κινδύνου πρόκλησης καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον φαίνεται ότι μειώνεται η εναπόθεση επικαρδιακού λίπους.<sup>43</sup> Η μελέτη LEGACY<sup>46</sup> ανέδειξε ότι η απώλεια βάρους  $\geq 10\%$ , σε ασθενείς με  $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 27 \text{ kg/m}^2$  που διατήρησαν το βάρος σε διάρκεια 5 ετών, οδήγησε σε 6πλάσια πιθανότητα επιβίωσης χωρίς αρρυθμία, σε σύγκριση με ασθενείς όπου είχαν απώλεια βάρους από 3 – 9% και  $< 3\%$ .

*Αναπνευστικές παθήσεις:* Η ΧΑΠ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου πρόκλησης ΚΜ. Η ύπαρξή της, προμηνύει δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα, καθώς και εμφάνιση ΚΜ. Η μειωμένη οξυγόνωση, η υπερκαπνία, η πνευμονική υπέρταση, η διαστολική δυσλειτουργία, το οξειδωτικό stress, η φλεγμονή, οι αλλαγές του μεγέθους του κόλπου, λόγω αλλαγών στη φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος, οδηγούν σε αύξηση της αρρυθμογέννεσης. Επιπλέον η υποκαλιαιμία, αποτελεί την πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στη ΧΑΠ, λόγω χρήσης κορτικοστεροειδών ή  $\beta$ -αναστολέων, οδηγώντας σε μεταβολές του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης και αυξάνοντας τη διάρκεια το κύματος P, το οποίο προδιαθέτει σε ΚΜ. Σε μελέτη που έγινε σε ασθενείς με ΧΑΠ, διαπιστώθηκε 4.41 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος πρόκλησης ΚΜ σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον από τους ασθενείς με ΚΜ, ΧΑΠ συνυπήρχε σε ποσοστό 10-15%. Η επίπτωση της ΚΜ σχετίζεται αντιστρόφως με το δυναμικά εκπνεόμενο όγκο αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1 – forced expiratory volume in one second). Η ΚΜ επικρατεί στη σοβαρή ΧΑΠ, σε σχέση με την ήπια ή μέτρια ΧΑΠ. Μάλιστα, ο κίνδυνος νοσηλείας λόγω ΚΜ, ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με χαμηλότερο

FEV1, ειδικά όταν FEV1 <60%. Η συνύπαρξη ΧΑΠ σε ασθενείς με ΚΜ συμβάλλει στην αύξηση της θνησιμότητας από όλα τα αίτια.<sup>10, 47</sup>

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ), συνυπάρχει σε μεγάλο ποσοστό σε ασθενείς με ΚΜ, αποτελώντας έναν επιπλέον ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν την επίδραση της συστηματικής φλεγμονής, οδηγώντας σε μυοκυτταρική διάσπαση και ίνωση στους κόλπους, αύξηση της πίεσης των καρδιακών τοιχωμάτων, λόγω των αναπνευστικών προσπαθειών, οδηγώντας έτσι σε διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς, δομική αλλαγή στον αριστερό κόλπο και συνοδό πρόκληση ΚΜ. Τέλος ως πιθανός μηχανισμός αναφέρεται και η ανισορροπία στο ΑΝΣ, που προκύπτει κατά την αποφρακτική υπνική άπνοια.<sup>48</sup>

*Χρόνια νεφρική νόσος:* Η ΧΝΝ σχετίζεται με κίνδυνο πρόκλησης διαφόρων σοβαρών επιπλοκών. Μελέτες δείχνουν ότι η βλάβη της νεφρικής λειτουργίας σε συνδυασμό με την αλβουμινουρία, έχει ισχυρό συσχετισμό με την πρόκληση ΚΜ, ανεξαρτήτως από τους άλλους παράγοντες κινδύνου.<sup>10</sup> Η ΚΜ αποτελεί προγνωστικό δείκτη επιδείνωσης της ΧΝΝ και είναι πολύ συχνή, κάτι που οφείλεται στους παράγοντες κινδύνου της αρρυθμίας (μεγαλύτερη ηλικία, υπερτασική και ισχαιμική καρδιοπάθεια, αιμοδυναμικές βαλβιδικές διαταραχές).<sup>49</sup>

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, φαίνεται ότι η εμφάνιση ΚΜ αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου για πρόκληση νεφρικής βλάβης τελικού σταδίου (NBTΣ). Μάλιστα ο κίνδυνος αυτός φαίνεται ότι είναι διπλάσιος σε αυτούς τους ασθενείς, σε μελέτη η οποία περιλάμβανε ασθενείς χωρίς ΚΜ, αλλά με ΧΝΝ κατά την έναρξη της συμμετοχής τους. Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης NBTΣ, λόγω ΚΜ, αποτελούν η μειωμένη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, που μέσω καρδιακών αιμοδυναμικών αλλαγών, οδηγούν σε νεφρικές αιμοδυναμικές αλλαγές και επιδείνωση ΧΝΝ, η νεφρική ίνωση λόγω μυοκαρδιακής ίνωσης καθώς επίσης η φλεγμονή, αλλά και η πρόκληση νεφρικών μικροεμφράκτων, λόγω της θρομβογόνου φύσης της ΚΜ.<sup>50</sup>

*Λοιποί παράγοντες κινδύνου:* Άλλοι αναστρέψιμοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν το κάπνισμα, η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας αλκοόλ, η άσκηση, τα έντονα συναισθήματα, καθώς επίσης ο υπερθυρεοειδισμός, το έμφραγμα μυοκαρδίου (η ΚΜ εμφανίζεται στο 6–21% των ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου), η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (προκύπτει στο 20–40% των ασθενών μετεγχειρητικά) και η περιφερική αρτηριοπάθεια (η ύπαρξή της αυξάνει

τον κίνδυνο κατά 31%). Μη αναστρέψιμοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η αυξανόμενη ηλικία, το αρρεν φύλο (αύξηση της επίπτωσης από 5 – 7% σε γυναίκες ηλικίας 45 – 64 ετών, σε 10 – 12% σε γυναίκες ηλικίας 65 – 84 ετών και από 4 – 7% σε άνδρες ηλικίας 45 – 64 ετών, σε 12 – 14% ηλικίας 65 – 84 ετών), καθώς και η λευκή φυλή.<sup>10, 51-56</sup> Έχει προηγηθεί ειδική αναφορά σε ότι αφορά τη γενετική προδιάθεση.



## ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΜ

Η διαχείριση ασθενούς με ΚΜ αποτελεί σημαντική πρόκληση για την ιατρική κοινότητα. Η συγκροτημένη, πολύπλευρη, ανθρωποκεντρική, προσέγγιση αποτελεί κύριο στόχο των αναθεωρημένων, από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία κατευθυντήριων οδηγιών της ΚΜ. Η συμμετοχή και η εκπαίδευση του ασθενούς με ΚΜ, με σεβασμό στις επιθυμίες και τους προβληματισμούς του, είναι μείζονος σημασίας, καθώς μέσω της ενθάρρυνσης για αυτοδιαχείριση της ΚΜ, αναγνώρισης των παραγόντων κινδύνου και βελτίωσης της διαχείρισης της νόσου, οδηγείται σε βελτίωση της ποιότητας ζωής του. Επιπλέον η διεπιστημονική ομάδα (καρδιολόγος, οικογενειακός ιατρός, εξειδικευμένη νοσηλεύτρια), η επικοινωνία (μετά από έγκριση) με τον φροντιστή ή συγγενικό/οικογενειακό περιβάλλον, τα τεχνολογικά εργαλεία διάγνωσης και παρακολούθησης της ΚΜ και η πρόσβαση σε όλες τις θεραπευτικές επιλογές (αλλαγές στις καθημερινές συνήθειες, αντιθρομβωτική αγωγή, αγωγή ελέγχου καρδιακού ρυθμού και συχνότητας, επεμβατικές τεχνικές), πλαισιώνουν την ολιστική διαχείριση της ΚΜ, μειώνοντας τις ανάγκες ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και τη θνησιμότητα. Επιπλέον υψίστης σημασίας είναι η αποφυγή της πολυφαρμακείας, φαινόμενο που ανευρίσκεται πολύ συχνά στους ασθενείς με ΚΜ, καθώς η νόσος είναι πολυπαραγοντική.

Στα πλαίσια μιας δομημένης αντιμετώπισης, η διαχείριση της ΚΜ ακολουθεί τις τρεις βασικές αρχές (κατά το πρότυπο ABC (Atrial fibrillation Better Care/ΑΒΓ):

- A) Αντιπηκτική Αγωγή/ Αντιμετώπιση θρομβοεμβολικού κινδύνου
- B) Βέλτιστος έλεγχος συμπτωμάτων
- Γ) Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και συνοδά νοσήματα: ανίχνευση και διαχείριση.<sup>5</sup>

## **A. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ/ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Ο κίνδυνος ΑΕΕ συνολικά πενταπλασιάζεται, χωρίς ωστόσο να έχει μια ομοιογενή επίδραση στον πληθυσμό. Η αξιολόγηση και αντιμετώπιση του θρομβοεμβολικού κινδύνου στοχεύει σε μια εξατομικευμένη χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής. Παρά τη μείωση του κινδύνου, ΑΕΕ μπορεί να προκληθεί στους ασθενείς με ΚΜ, ανεξαρτήτως της επαρκούς αντιθρομβωτικής αγωγής.

Η ΚΜ σχετίζεται με σοβαρότερα ΑΕΕ και μεγαλύτερης διάρκειας παροδικά ισχαιμικά ΑΕΕ, σε σχέση με την καρωτιδική νόσο, πιθανώς λόγω εμβολισμού μεγαλύτερων πλακών.<sup>57</sup> Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με ΚΜ εμφανίζουν μεγαλύτερη ανικανότητα και θνησιμότητα, σε σχέση με αυτούς που εμφανίζουν ισχαιμικό ΑΕΕ, χωρίς συνύπαρξη ΚΜ.<sup>58,59</sup> Η πρόληψη των ΑΕΕ αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση της ΚΜ, αν και ΑΕΕ μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση ΚΜ. Η επιτυχής διαχείριση επιτυγχάνεται συνήθως με τη χρήση από του στόματος αντιπηκτικών (ΟΑCs: oral anticoagulants), η οποία είναι ανεξάρτητη της συμπτωματολογίας ή της στρατηγικής ελέγχου ρυθμού/ συχνότητας.<sup>59</sup> Τα ΟΑCs μειώνουν το κίνδυνο ΑΕΕ κατά 64%.<sup>11</sup>

Η αντιμετώπιση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και οι οδηγίες που αφορούν την αντιπηκτική αγωγή καθορίζονται από τις ακόλουθες παραμέτρους (οι οδηγίες δεν αφορούν ΚΜ σε σοβαρή στένωση μιτροειδούς ή μηχανική βαλβίδα).

- *Αξιολόγηση κινδύνου πρόκλησης ΑΕΕ:* Η αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου γίνεται μέσω δεικτών, όπως ο δείκτης CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.<sup>5</sup> Ο δείκτης περιλαμβάνει τις ακόλουθες παραμέτρους: καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, αγγειακή νόσος (στεφανιαία νόσος ή περιφερική αγγειοπάθεια), ηλικία (65–74 έτη), θήλυ γένος, η καθεμία από τις οποίες αντιπροσωπεύει 1 βαθμό. Η ηλικία 75 ετών και άνω και η ύπαρξη προηγούμενου εγκεφαλικού ή θρομβοεμβολικού επεισοδίου δίνουν έκαστες 2 βαθμούς.<sup>60</sup>

Ο δείκτης αυτός αναγνωρίζει τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου ΑΕΕ (0 για τους άντρες και 1 για τις γυναίκες), όπου σε αυτήν την περίπτωση το ποσοστό εκδήλωσης επεισοδίου (ΑΕΕ ή θανάτου) είναι λιγότερο από 1%. Οι ασθενείς αυτοί δε χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής.

Επομένως με το δεδομένο αυτό, τα οφέλη της χρήσης των αντιπηκτικών έχουν ένδειξη για δείκτη CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$ , (να μην αντιστοιχεί στον παράγοντα του γυναικείου φύλου) και η πρώτη επιλογή στην πρόληψη του ΑΕΕ πρέπει να είναι η χρήση των από του στόματος αντιπηκτικών.<sup>5,8,49</sup> Επομένως οι άνδρες ασθενείς με σκορ  $\geq 1$  και οι γυναίκες με σκορ  $\geq 2$  φαίνεται ότι επωφελούνται από τη λήψη αγωγής από του στόματος αντιπηκτικά.<sup>5,8</sup> Η απόφαση για τη χρήση θρομβοπροφυλακτικής θεραπείας πρέπει να αξιολογεί τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού και αιμορραγίας (κυρίως της εγκεφαλικής αιμορραγίας), που αποτελεί την πιο επίφοβη επιπλοκή της χρήσης των αντιπηκτικών.<sup>61</sup>

Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι παράγοντες κινδύνου του δείκτη δεν είναι ισότιμοι απέναντι στον κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ. Οι άνδρες ασθενείς με 1 παράγοντα κινδύνου, βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ, όταν ο δείκτης αυτός είναι η ηλικία 65 – 74 έτη ή ο ΣΔ. Ομοίως, το ίδιο ισχύει και για τις γυναίκες με δείκτη CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 2. Επιπλέον η ύπαρξη αγγειοπάθειας, χωρίς συνύπαρξη άλλων παραγόντων, οδηγεί σε σημαντική αύξηση του κινδύνου πρόκλησης ΑΕΕ, τόσο στους άντρες, όσο και στις γυναίκες. Ομοίως η ένδειξη χρήσης OACs είναι ισχυρή για άνδρες ασθενείς με δείκτη CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  και για γυναίκες  $\geq 3$ .<sup>5,8,62</sup>

Άλλοι δείκτες αξιολόγησης του κινδύνου για ΑΕΕ, όπως οι βιοδείκτες τροπονίνη, νατριουρητικό πεπτίδιο, αναπτυσσιακός παράγοντας διαφοροποίησης 15, παράγοντας von Willenbrand φαίνονται αρκετά χρήσιμοι στην αξιολόγηση, αλλά και στην πρόβλεψη τόσο του κινδύνου ΑΕΕ όσο και πρόκλησης αιμορραγίας.<sup>5</sup>

- *Αξιολόγηση αιμορραγικού κινδύνου:* Ο δείκτης HAS – BLED προκύπτει ως ο πιο ενδεδειγμένος στην αξιολόγηση του αιμορραγικού κινδύνου. Περιλαμβάνει τις παραμέτρους της ΑΥ, του εγκεφαλικού, του ασταθούς INR (international normalized ratio), της ηλικίας άνω των 65, που δίνουν από 1 βαθμό, της λήψης φαρμάκων ή/και αλκοόλ και της μη φυσιολογικής λειτουργίας νεφρών και ήπατος, που δίνουν από 1 ως 2 βαθμούς και του αιμορραγικού ιστορικού ή της προδιάθεσης για αιμορραγία, που δίνουν 2 βαθμούς<sup>7</sup>. Σκορ  $\geq 3$  είναι ενδεικτικό προσοχής στη χορήγηση αντιπηκτικών και διόρθωσης των αναστρέψιμων παραγόντων πρόκλησης αιμορραγίας. Ωστόσο δεν είναι ανασταλτικό για

τη χορήγηση αντιπηκτικών. Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν επαναξιολόγηση των μη αναστρέψιμων παραγόντων αιμορραγικού κινδύνου σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς, πρωιμότερα (στις 4 εβδομάδες αντί για τους 4-6 μήνες) και συχνότερα.<sup>5, 61</sup>

### **Απόλυτη αντένδειξη στα από του στόματος αντιπηκτικά (Oral Anticoagulants – OACs)**

Οι απόλυτες αντενδείξεις στα OACs περιλαμβάνουν την ενεργό σοβαρή αιμορραγία (όπου πρέπει άμεσα να εντοπιστεί η πηγή και να θεραπευτεί), σχετιζόμενες συννοσηρότητες (σοβαρή θρομβοπενία <50 αιμοπετάλια/ μL, σοβαρή αναιμία υπό διερεύνηση), ή ένα πρόσφατο αιμορραγικό συμβάν υψηλού κινδύνου, όπως ενδοκράνια αιμορραγία (intracranial haemorrhage ICH). Σε όλες τις αναφερόμενες καταστάσεις δε θα πρέπει να χορηγούνται OACs.<sup>5</sup>

### **Θεραπείες πρόληψης ΑΕΕ**

*Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ:* Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKAs: Vitamin K antagonists): παράγωγα της κουμαρίνης (βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη) ή της ινδαδιόνης (φαιινιδιόνη). Αποτέλεσαν την πρώτη ομάδα αντιπηκτικών στην ΚΜ. Μειώνουν τον κίνδυνο ΑΕΕ κατά 64% και τη θνησιμότητα κατά 26%, συγκρινόμενα με την ομάδα ελέγχου ή placebo.<sup>63</sup> Η χρήση τους περιορίζεται από το στενό θεραπευτικό τους εύρος και τη συχνή παρακολούθηση για την προσαρμογή της δόσης. Η χρήση τους σε ασθενείς με ΚΜ και ρευματική μιτροειδή βαλβιδοπάθεια και/ ή μηχανική προσθετική βαλβίδα έχει καθιερωθεί ως η πιο ασφαλής θεραπεία. Επί επαρκούς χρόνου θεραπευτικού εύρους (Time in therapeutic range >70%), είναι αποτελεσματικά και ασφαλή.<sup>8, 64, 65</sup>

*Νέα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACS: NON – VITAMIN K ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANTS):* Τα NOACs διακρίνονται σε:

*Εκλεκτικός αναστολέας της θρομβίνης: δαβιγατράνη*

*Άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα: απιξαμπάνη, ριβαροξαβάνη, εδοξαμπάνη.*

Τα νεότερα αντιπηκτικά σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ δεν υπολείπονται σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα, και σε κάποιες περιπτώσεις υπερτερούν αυτής των VKAs, μειώνοντας τον κίνδυνο ΑΕΕ/ θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΚΜ, ενώ μειώνουν τον κίνδυνο

επανεκδήλωσης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Επιπλέον σε σύγκριση με τη θεραπεία με βαρφαρίνη, σχετίζονται με παρόμοιο ή μικρότερο κίνδυνο κλινικά μείζονος (και ήσσονος) σημασίας αιμορραγία. Τα νεότερα αντιπηκτικά δεν απαιτούν τακτική παρακολούθηση της δράσης τους. Έχουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, καθώς και με τη διατροφή. Ωστόσο η δράση και η ασφάλειά τους επηρεάζεται από παράγοντες, όπως η ηλικία, η νεφρική λειτουργία, το σωματικό βάρος, αλλά και η παρουσία συννοσηροτήτων.<sup>5, 60</sup>

**Δαβιγατράνη:** Η δόση των 110 mg δις ημερησίως σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό μικρότερο ποσοστό αιμορραγιών, σε σχέση με τη βαρφαρίνη, χωρίς να είναι κατώτερη στην πρόληψη των ΑΕΕ και του συστηματικού θρομβοεμβολισμού. Η δόση των 150 mg δις ημερησίως, μειώνει τα ΑΕΕ και το θρομβοεμβολισμό κατά 35%, έναντι των VKAs, ωστόσο είχε παρόμοια συχνότητα αιμορραγιών επιπλοκών. Επιπλέον μειώνει τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 12%, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα κατά 50%. Και οι 2 δόσεις σχετίζονται με μείωση των εγκεφαλικών αιμορραγιών συγκριτικά με τη βαρφαρίνη.<sup>8, 66, 67</sup>

**Απιξαμπάνη:** Η δόση των 5 mg δις ημερησίως σχετίζεται με στατιστικά σημαντική μείωση των μείζονων αιμορραγιών (31%), σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Μειωμένη ήταν και η εμφάνιση εγκεφαλικών αιμορραγιών, ισχαιμικών επεισοδίων και των συστηματικών θρομβοεμβολισμών κατά 21%. Μειωμένος εμφανίζεται ο κίνδυνος θνησιμότητας από όλα τα αίτια (κατά 11%). Ο κίνδυνος πρόκλησης γαστρεντερικής αιμορραγίας κατά τη λήψη και των 2 κατηγοριών, είναι παρόμοιος.<sup>8, 68</sup> Αποτελεί το μόνο NOAC που έχει μελετηθεί και συγκριθεί με τη χρήση ασπιρίνης σε ασθενείς με ΚΜ. Υπερέχει στη μείωση ΑΕΕ ή συστηματικού θρομβοεμβολισμού κατά 55%. Η υπεροχή αφορούσε σε συμβάματα εκτός των μείζονων ή εγκεφαλικών αιμορραγιών.<sup>8, 69</sup>

**Ριβαροξαβάνη:** Η πρόκληση αιμορραγιών ήταν παρόμοια με αυτές που προκαλούνται από τη βαρφαρίνη. Δεν μειώνει τα ποσοστά θνησιμότητας, ισχαιμικών ΑΕΕ σε σύγκριση με τα VKAs. Η χρήση της σε σχέση με τη βαρφαρίνη, οδηγεί σε μικρότερα ποσοστά αιμορραγικών εγκεφαλικών και ενδοκράνιων αιμορραγιών. Δεν υπερέχει της βαρφαρίνης στην πρόληψη ΑΕΕ και συστηματικού θρομβοεμβολισμού σε μελέτες ανάλυσης πρόθεσης χορήγησης θεραπείας με ριβαροξαβάνη, ενώ σε ασθενείς που ήδη τη λαμβάνουν, εμφανίζουν 21% μείωση ΑΕΕ και εμβολισμών, σε σχέση με τη λήψη βαρφαρίνης. Αυξάνει σημαντικά την

πρόκληση γαστρεντερικών αιμορραγιών. Έναντι των προηγούμενων νεότερων αντιπηκτικών η συμμόρφωση ίσως υπερέχει λόγω της μιας δόσης (έναντι δύο) ημερησίως, ενώ αξίζει να σημειωθεί πως ήταν το πρώτο σκεύασμα των NOACs.<sup>8, 70, 71</sup>

**Εδοξαμπάνη:** Ο νεότερος παράγοντας της κατηγορίας, ανεξαρτήτως της δόσης των 30 mg ή 60 mg ημερησίως, μειώνει σημαντικά το ποσοστό των μείζονων αιμορραγιών σε σχέση με τη βαρφαρίνη (κατά 20% και 53% αντίστοιχα). Ανεξαρτήτως δόσης εμφανίζεται μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά συμβάματα, σε σχέση με τη χορήγηση βαρφαρίνης. Η δόση των 60 mg ημερησίως μειώνει τα ΑΕΕ και το συστηματικό θρομβοεμβολισμό, ενώ η δόση των 30 mg δεν υπερέχει της χρήσης βαρφαρίνης. Μόνο η δόση των 60 mg έχει εγκριθεί για την πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ.<sup>8,72</sup>

Ωστόσο σε μελέτη μετανάλυσης φάσης III δεν έδειξε σημαντική διαφορά, ενώ άλλες μελέτες δείχνουν ότι η απιξαμπάνη, εμφανίζει ποσοστά αιμορραγίας από το γαστρεντερικό μικρότερα σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Σε αυξημένες δόσεις τα NOACs φαίνεται ότι μειώνουν τα ΑΕΕ και τα επεισόδια συστηματικού θρομβοεμβολισμού κατά 19% σε σχέση με τη βαρφαρίνη, μειώνοντας κυρίως τα αιμορραγικά ΑΕΕ. Η θνησιμότητα μειώνεται κατά 10% από τη χρήση NOACs και η ενδοκράνια αιμορραγία μειώνεται κατά το ήμισυ. Μελέτη μετανάλυσης των NOACs αναφέρει ότι σχετίζονται με μεγαλύτερο ποσοστό πρόκλησης γαστρεντερικών αιμορραγιών σε σχέση με τη βαρφαρίνη, με παρόμοια αποτελέσματα ακόμα και στις ελάχιστες δόσεις.<sup>8, 73, 74</sup>

**Άλλα αντιθρομβωτικά φάρμακα:** Φαίνεται ότι η αντιαιμοπεταλιακή μονοθεραπεία είναι αναποτελεσματική έναντι της πρόληψης ΑΕΕ και πιθανόν βλαπτική, ενώ η σύγκριση διπλή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και αγωγής με OACs αναδεικνύει παρόμοιο αιμορραγικό κίνδυνο. Επομένως η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ΚΜ για πρόληψη ΑΕΕ.<sup>5, 63, 75</sup>

**Συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής:** Η ένδειξη για συνδυαστική θεραπεία για την πρόληψη ΑΕΕ στην ΚΜ είναι περιορισμένη. Φαίνεται αναποτελεσματική στη μείωση ΑΕΕ, εμφράγματος μυοκαρδίου ή θνησιμότητας, ενώ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας και ΙCH.<sup>5,63, 75</sup>

**Σύγκλιση ωτίου αριστερού κόλπου:** Η σύγκλιση ωτίου του αριστερού κόλπου δεν υπερέχει της αγωγής με VKAs ως θεραπεία πρόληψης ΑΕΕ, ενώ

πιθανότατα προκαλεί λιγότερα αιμορραγικά συμβάματα. Σε ασθενείς με αντένδειξη στα OACs και υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ενδέχεται να προκαλεί μείωση του κινδύνου ΑΕΕ. Ωστόσο απαιτείται συνεχής έρευνα για να αξιολογήσει τις συσκευές και τις τεχνικές σύγκλεισης του ωτίου.<sup>5, 76-78</sup>

Το αριστερό ωτίο εμπεριέχει θρόμβους σε ποσοστό 57% των ασθενών με ΚΜ που πάσχουν από μέτρια - σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας ή φέρουν προσθετική βαλβίδα και 90% σε αυτούς που δεν πάσχουν, αποτελώντας κύρια εστία εμβόλων. Το 2015 εγκρίθηκε η χρήση της συσκευής Watchman για τη διαδερμική σύγκλειση του αριστερού ωτίου σε ασθενείς που δεν πάσχουν από μέτρια - σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας. Στις μελέτες PROTECT AF<sup>79</sup> (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF trial) και PREVAIL<sup>80</sup> (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy trial), η σύγκλειση του αριστερού ωτίου δεν υπερέιχε της χρήσης VKAs, ως προς την πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς μετρίου κινδύνου, ωστόσο φαίνεται ότι πιθανώς μείωσε τα ποσοστά αιμορραγιών στους ασθενείς που παρακολούθηθηκαν μετά τη σύγκλειση. Η τοποθέτηση μπορεί να προκαλέσει πολλές επιπλοκές (περικαρδιακό επιπωματισμό, ΑΕΕ οφειλόμενο στη διαδικασία της τοποθέτησης, εμβολισμό της συσκευής και άλλες αγγειακές επιπλοκές. Η σύγκλειση του ωτίου μπορεί να γίνει και κατά τη χειρουργική επέμβαση καρδιάς (αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας), ή κατά τη διάρκεια θωρακοσκοπικής επέμβασης, ή κατάλυσης, μειώνοντας τον κίνδυνο ΑΕΕ<sup>5,8, 81</sup>

*Μακροχρόνια θεραπεία με OACS σε σύγκριση με το φορτίο ΚΜ και στρατηγική ελέγχου συμπτωμάτων:* Η κατηγοριοποίηση της ΚΜ και η στρατηγική ελέγχου των συμπτωμάτων δε θα πρέπει να αποτελούν κριτήριο χορήγησης αγωγής μακροχρονίως. Η επιλογή για μακροχρόνια θεραπεία καθορίζεται από την παρουσία παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ.<sup>5</sup>

### **Διαχείριση του αιμορραγικού κινδύνου που οφείλεται στην αντιπηκτική αγωγή**

Η επιλογή σωστής θεραπευτικής κατηγορίας και δόσης είναι μείζονος σημασίας. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω πρέπει να γίνεται συχνή και πρώιμη αξιολόγηση των αιμορραγικών παραγόντων κινδύνου, ώστε να αναγνωρίζονται οι ασθενείς υψηλού κινδύνου. Επιπρόσθετα πρέπει να αποφεύγεται η συν χορήγηση

μη στεροειδών αντιφλεγμονοδών φαρμάκων και αντιαιμοπεταλιακών. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου (ηλικιωμένοι άνω των 90 ετών, ασθενείς με μειωμένη γνωσιακή λειτουργία/ άνοια ή ηπατική βλάβη, πρόσφατη αιμορραγία, προηγούμενη ICH, τελικού σταδίου νεφρικής νόσου, καρκινοπαθείς), δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς και ενδεχομένως να ωφελούνται από τη χρήση OACs. Στους ασθενείς με πρόσφατο αιμορραγικό συμβάν πρέπει να διερευνείται η υποκείμενη παθολογία που το προκαλεί και να γίνεται επανέναρξη OACs εγκαίρως.<sup>5</sup>

### **Λήψη αποφάσεων για την αποφυγή ΑΕΕ**

Οι παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες συνηγορούν υπέρ της στρατηγικής πρόληψης ΑΕΕ βάση των παραγόντων κινδύνου και όχι της επικέντρωσης στους παράγοντες που καθιστούν τους ασθενείς «υψηλού κινδύνου». Η εφαρμογή του δείκτη CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc καταδεικνύει την αναγκαιότητα ή μη χορήγησης OACS.

Ολοκληρώνοντας την πρώτη αρχή της διαχείρισης της ΚΜ (Αντιπηκτική αγωγή/ Αντιμετώπιση θρομβοεμβολικού κινδύνου), το πρώτο βήμα στη λήψη αποφάσεων αποτελεί η ανίχνευση των ατόμων χαμηλού κινδύνου για πρόκληση ΑΕΕ, τα οποία δε χρήζουν αντιθρομβωτικής αγωγής, το δεύτερο βήμα είναι η χορήγηση αγωγής στα άτομα βάση ενδείξεων ( $\geq 1$  παράγοντες κινδύνου πρόκλησης ΑΕΕ εκτός γυναικείου φύλου), ενώ το τρίτο βήμα είναι η σωστή επιλογή του τύπου αντιπηκτικής αγωγής (OACs ή VKAs).<sup>5</sup>



## **B. ΒΕΛΤΙΣΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ**

### **1. Στρατηγική ελέγχου συχνότητας**

Η στρατηγική ελέγχου συχνότητας αποτελεί βασικό τμήμα της διαχείρισης της ΚΜ και συνήθως βελτιώνει τη συμπτωματολογία. Οι οδηγίες συνιστούν καρδιακή συχνότητα ηρεμίας <110 σφίξεις ανά λεπτό ως αρχικό στόχο κατά τη θεραπεία ελέγχου ρυθμού.

#### **1.1 Αντιαρρυθμική αγωγή**

Αναστολείς β – αδρενεργικών υποδοχέων (βισοπρολόλη, καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη, νεμπιβολόλη, εσμολόλη): αποτελούν συνήθως τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με κλάσμα εξώθηση (ΚΕ) >40%. Προκαλούν κεφαλαλγία, υπνηλία, περιφερικό οίδημα, συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, ζάλη και γαστρεντερικά ενοχλήματα. Σπάνια είναι η εμφάνιση βρογχόσπασμου και σε περίπτωση άσθματος συνιστώνται οι αναστολείς των β1 αδρενεργικών υποδοχέων. Αντενδείκνυνται σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρό βρογχόσπασμο. Η χρήση τους σε ασθενείς με ΚΕ<40% ενδείκνυται.

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (διλτιαζέμη, βεραπαμίλη): Αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ΚΕ >40%. Βελτιώνουν τη συμπτωματολογία λόγω της αρρυθμίας, σε σύγκριση με τους αναστολείς β – αδρενεργικών υποδοχέων. Προκαλούν ζάλη, δυσφορία, υπνηλία, κεφαλαλγία, ερυθρότητα, οίδημα και γαστρεντερικά ενοχλήματα. Συνιστάται προσεκτική χρήση σε συγχορήγηση με αναστολείς β – αδρενεργικών υποδοχέων. Οι θεραπευτικές δόσεις χορηγούνται μειωμένες επί ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας. Αντενδείκνυνται σε αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με πνευμονική συμφόρηση ή ΚΕ <40%.

Καρδιακές γλυκοσίδες (διγοξίνη, διγιτοξίνη): Η χρήση τους μειώνεται σταθερά τα τελευταία 15 έτη. Προκαλούν ζάλη, θόλωση της όρασης και γαστρεντερικά ενοχλήματα, κεφαλαλγία και εξάνθημα. Σε τοξικά επίπεδα διγοξίνης (>2 ng/ml), έχει προαρρυθμιόγONO δράση και επιδεινώνει την ΚΑ, ειδικά όταν συνυπάρχει υποκαλιαιμία. Υψηλά επίπεδα πλάσματος αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου.

Αμιωδαρόνη: Χρησιμοποιείται ως τελευταία επιλογή, όπου ο συνδυασμός των ανωτέρω έχει αποτύχει, σε ασθενείς που δεν έχουν ένδειξη για μη φαρμακευτικό έλεγχο συχνότητας (κατάλυση κολποκοιλιακού κόμβου/βηματοδότηση). Προκαλεί υπόταση, βραδυκαρδία, ναυτία, παράταση του

διαστήματος QT, πνευμονική τοξικότητα, αποχρωματισμό δέρματος, θυρεοειδική δυσλειτουργία, διαταραχές στον κερατοειδή χιτώνα και εξαγγειώσεις.<sup>5,8</sup>

### **1.2 Έλεγχος καρδιακής συχνότητας σε οξείες καταστάσεις**

Η επιλογή της σωστής αγωγής για την οξεία ρύθμιση της συχνότητας συνδέεται με την υποκείμενη αιτία πρόκληση της αύξησής της (ενδοκρινολογική απορρύθμιση, λοίμωξη, πνευμονική εμβολή, αναιμία), τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, το κλάσμα εξώθησης και την ύπαρξη ΚΑ, τη συμπτωματολογία, την αιμοδυναμική σταθερότητα, τις συνοσηρότητες και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι αναστολείς β – αδρενεργικών υποδοχέων και διαύλων ασβεστίου (διλτιαζέμη, βεραπαμίλη) προτιμώνται σε σχέση με τη διγοξίνη, λόγω της ταχείας δράσης και αποτελεσματικότητά τους. Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς συνιστάται η επείγουσα καρδιομετατροπή.<sup>5,8</sup>

### **1.3 Κατάλυση κολποκοιλιακού κόμβου και βηματοδότηση**

Η κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου/ δεματίου His και η τοποθέτηση βηματοδότη, συμβαίνουν όταν δεν επιτυγχάνεται ρύθμιση με τη φαρμακευτική αγωγή. Εμφανίζουν μικρό ποσοστό επιπλοκών και μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας μακροχρονίως, ιδιαίτερα σε εμφύτευση του βηματοδότη μερικές εβδομάδες πριν τη διενέργεια κατάλυσης και τη βηματοδότηση στις 70–90 σφίξεις/λεπτό μετά από αυτήν.<sup>5, 81-84</sup>

## **2. Στρατηγική ελέγχου ρυθμού**

Η επαναφορά και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού είναι υψίστης σημασίας. Ο έλεγχος του ρυθμού φαίνεται ότι βελτιώνει τη συμπτωματολογία, και βελτιώνει την ποιότητα ζωής. Μπορεί να αποτελεί συνδυασμό θεραπευτικών προσεγγίσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν την καρδιομετατροπή, την αντιαρρυθμική αγωγή, την κατάλυση, τη ρύθμιση της συχνότητας, την αντιπηκτική αγωγή, την προφυλακτική θεραπεία καρδιαγγειακών συμβαμάτων (συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών τρόπου ζωής και της διαχείρισης της υπνικής άπνοιας).

### **2.1.Καρδιομετατροπή-Άμεση καρδιομετατροπή/ Εκλεκτική καρδιομετατροπή**

Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς που χρήζουν άμεσου ελέγχου του ρυθμού δίνεται η επιλογή επείγουσας καρδιομετατροπής (συγχρονισμένη καρδιομετατροπή), ενώ οι σταθεροί αιμοδυναμικά ασθενείς μπορούν να λάβουν είτε φαρμακευτική είτε ηλεκτρική καρδιομετατροπή. Η εκλεκτική καρδιομετατροπή,

μπορεί να προγραμματιστεί σε κοντινό χρονικό διάστημα του επεισοδίου. Ωστόσο κάποιες μελέτες δε δείχνουν βελτίωση της ποιότητας ζωής ή αναστολή της προόδου της νόσου, βέβαια οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτές δεν είχαν λάβει προ της εκλεκτικής καρδιομετατροπής αντιαρρυθμική αγωγή.<sup>5,85</sup>

*Ηλεκτρική καρδιομετατροπή:* Ενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία αιμοδυναμική αστάθεια, με στόχο τη βελτίωση της καρδιακής παροχής. Η λήψη αντιαρρυθμικών δισκίων προ της ηλεκτρικής καρδιομετατροπής αυξάνει την πιθανότητα επιτυχίας.

*Φαρμακευτική καρδιομετατροπή:* Ενδείκνυται σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς. Σε ΚΜ προσφάτου ενάρξεως είναι περισσότερο αποτελεσματική. Η επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής εξαρτάται από τον τύπο και τη σοβαρότητα της καρδιακής νόσου.

-Φλεκαϊνίδη και Προπafenόνη: Έχουν αποτελεσματική δράση σε ασθενείς χωρίς σημαντική υπερτροφία ή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, όμως η χρήση τους αντενδείκνυται σε ασθενείς με δομική καρδιοπάθεια και στεφανιαία νόσο. Επιτυγχάνουν ανάταξη του ρυθμού σε φλεβόκομβο σε ποσοστό >50%.

-Ιβουτιλιδίη: Αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης torsades de pointes, ενώ έχει ένδειξη στον κολπικό πτερυγισμό.

-Βερνακαλάντη: Χορηγείται σε ασθενείς με ήπια ΚΑ (NYHA, New York Heart Association I/ II) και ισχαιμική καρδιοπάθεια, δεδομένου ότι δεν εμφανίζουν υπόταση ή σοβαρή αορτική στένωση. Αποτελεί το πιο ταχύ καρδιομετατροπικό φάρμακο, ενώ είναι αποτελεσματικότερο της αμιωδαρόνης ή της φλεκαϊνίδης.

-Αμιωδαρόνη: Χορηγείται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ισχαιμική καρδιοπάθεια. Παρουσιάζει περιορισμένο και καθυστερημένο αποτέλεσμα, ενώ επιβραδύνει τον ρυθμό εντός 12 ωρών. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η φλεβίτιδα, η υπόταση, η βραδυκαρδία, ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, η παράταση του διαστήματος QT. Χρησιμοποιείται σε υπερθυρεοειδισμό μόνο όταν δεν υπάρχει άλλη επιλογή, καθώς ενέχει κίνδυνο θυρεοτοξίκωσης.

-Κατάλυση με καθετήρα: Η κατάλυση ως θεραπεία είναι ασφαλής και υπερέχει της αντιαρρυθμικής αγωγής ως προς τη διατήρηση του ρυθμού και τη βελτίωση των συμπτωμάτων, όταν διενεργηθεί σε πρότυπο κέντρο. Η επιτυχία της μεθόδου διαφέρει, καθώς περί το 20–30% των ατόμων χρήζουν δεύτερης επέμβασης μετά από 12 μήνες. Αναλόγως την εμπειρία του κέντρου και του χειριστή, τα ποσοστά επιπλοκών εμφανίζονται στο 1–7%. Έχει ένδειξη σε ασθενείς

με παροξυσμική και εμμένουσα ΚΜ με παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου επανεμφάνισης ΚΜ, μετά τη διενέργεια της (μέγεθος αριστερού κόλπου, διάρκεια ΚΜ, ηλικία, νεφρική δυσλειτουργία). Δεν ενδείκνυται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Σε ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕ φαίνεται ότι βελτίωση αυτού, επιτυγχάνει τη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού, βελτιώνει την αντοχή στην άσκηση και την ποιότητα ζωής, ενώ μειώνει σημαντικά τη θνησιμότητα από οποιοδήποτε αίτιο και την εισαγωγή σε νοσοκομείο, (λόγω επιδείνωσης ΚΑ), σε σχέση με τη χρήση μόνο θεραπευτικής αγωγής.<sup>5, 87, 88, 89</sup>

## **2.2 Χειρουργική αντιμετώπιση κολπικής μαρμαρυγής**

Η επέμβαση Cox Maze<sup>90</sup>, δημιουργεί ένα ηλεκτρικό λαβύρινθο από περάσματα μέσω των οποίων η αγωγή του ερεθίσματος από το φλεβοκομβό πορεύεται στον κολποκοιλιακό κόμβο, ενώ προλαμβάνεται η μαρμαρυγή. Διενεργείται σε επεμβάσεις ανοιχτής καρδιάς. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί χρήζουν τοποθέτησης βηματοδότη.<sup>91</sup>

Η θωρακοσκοπική κατάλυση αποδεικνύεται αποτελεσματικότερη στον έλεγχο του ρυθμού σε σύγκριση με την κατάλυση με καθετήρα, ωστόσο, είναι περισσότερο επεμβατική και ενέχει περισσότερους κινδύνους επιπλοκών. Επομένως προτιμάται σε ασθενείς, όπου έχει αποτύχει η κατάλυση με καθετήρα ή με υψηλό κίνδυνο αποτυχίας της τεχνικής αυτής. Συνιστάται σε ασθενείς με συμπτωματική παροξυσμική ή εμμένουσα ΚΜ, ανθεκτική στην αντιαρρυθμική αγωγή. Επιπροσθέτως, δοκιμάζονται υβριδικές τεχνικές, οι οποίες συνδυάζουν την κατάλυση με καθετήρα και τη θωρακοσκοπική κατάλυση, ωστόσο χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για την αξιολόγησή τους.<sup>5,92,93</sup>

### **Διαχείριση κινδύνου πρόκλησης ΑΕΕ και αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς που υπόκεινται σε παρεμβάσεις ελέγχου ρυθμού**

Οι ασθενείς που προβαίνουν σε καρδιομετατροπή αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ και θρομβοεμβολισμού, ιδιαίτερα επί απουσίας χορήγησης ΟΑCs και εφόσον η ΚΜ είναι παρούσα για διάστημα  $\geq 12$  ωρών. Επί αβεβαιότητας της ακριβούς έναρξης της ΚΜ και άγνωστης διάρκειας, η αντιπηκτική αγωγή χορηγείται ως επί ύπαρξή της >12 ώρες ως 24 ώρες. Τόσο τα ΝΟΑCs όσο και η βαρφαρίνη συνιστώνται, καθώς έχουν παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Συνιστάται επίσης η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής 3 εβδομάδες προ της καρδιομετατροπής. Στην περίπτωση που χορηγούνται VKAs,

συνιστάται η χορήγηση τους για διάστημα 3 εβδομάδων προ της καρδιομετατροπής και επίτευξη INR 2.0–3.0, αλλά και διενέργεια διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος προς απόκλιση ύπαρξης καρδιακών θρόμβων. Σε ασθενείς με ΚΜ πάνω από 24 ώρες η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί για διάστημα 4 εβδομάδων και η συνέχισή της θα κριθεί από την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για πρόκληση ΑΕΕ. Ασθενείς με διάρκεια ΚΜ  $\leq$  από 24 ώρες και δείκτη CHA2DS2-VASc 0 για τους άνδρες και 1 για τις γυναίκες μπορούν να μη λάβουν αντιπηκτική αγωγή.<sup>5, 94 - 100</sup>

Κατά την κατάλυση με καθετήρα τείνει να εδραιωθεί η μη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής δεδομένου ότι η τιμή του INR είναι εντός θεραπευτικού εύρους. Σε ασθενείς που δε λαμβάνουν αγωγή, συνιστάται η χορήγηση αντιπηκτικών 3–4 εβδομάδες προ αυτής.<sup>101</sup>

Μετά τη χειρουργική αποκατάσταση της ΚΜ, αλλά και της σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου, συνιστάται η σύντομη έναρξη ΟΑCs, αξιολογώντας την πιθανότητα αιμορραγίας και του κινδύνου πρόκλησης ΑΕΕ, δεδομένης της βλάβης του ενδοθηλίου κατά τη διάρκεια της κατάλυσης.<sup>102</sup>

### **Μακροχρόνια χορήγηση αντιαρρυθμικής αγωγής για τον έλεγχο ρυθμού**

Στόχος της αντιαρρυθμικής αγωγής είναι η βελτίωση των συμπτωμάτων της ΚΜ. Σε περίπτωση αποτυχίας ενός φαρμακευτικού παράγοντα, είναι κλινικά αποδεκτή η επιλογή άλλου. Σημειώνεται ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μόνιμη ΚΜ υπό αγωγή για έλεγχο συχνότητας, οι οποίοι εμφανίζουν προχωρημένες βλάβες της αγωγιμότητας, εκτός αν οι ασθενείς αυτοί τελούν υπό βηματοδότηση σε ενδεχόμενη πρόκληση ταχυκαρδίας. Παρακάτω αναφέρονται τα αντιαρρυθμικά φάρμακα που μειώνουν την επανεμφάνιση ΚΜ.

Αμιωδαρόνη: Αποτελεί το πιο αποτελεσματικό αντιαρρυθμικό φάρμακο. Μειώνει την κοιλιακή συχνότητα και είναι ασφαλές για ασθενείς με ΚΑ, συμπεριλαμβανομένων αυτών με μειωμένο ΚΕ, όπου μειώνει την επανεμφανιζόμενη ΚΜ. Αποτελεί αγωγή δεύτερης γραμμής, λόγω των πολλαπλών εξωκαρδιακών επιπλοκών. Παρατείνει το διάστημα QT, αλλά σπανίως οδηγεί σε torsades de pointes. Επί QT>500 ms πρέπει να διακόπτεται. Αντενδείκνυται στον υπερθυρεοειδισμό. Επί συγχορήγησης με VKAs ή digitalis, η δόση των

αντιπηκτικών πρέπει να μειώνεται. Επί συγχορήγησης με στατίνες ενέχει αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης μυοπάθειας.

Δρονεδαρόνη: Είναι λιγότερο αποτελεσματική από την αμιωδαρόνη, με ελάχιστες εξωκαρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με φυσιολογική ή ήπια, αλλά σταθερή λειτουργία της αριστερής κοιλίας, σε ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο ΚΕ, ισχαιμική καρδιοπάθεια ή βαλβιδοπάθεια. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με NYHA III, IV, ή ασταθή ΚΑ, σε ασθενείς που λαμβάνουν δαβιγατράνη, φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT, ή ισχυρούς CYP3A4 αναστολείς (π.χ. βεραπαμίλη, διλτιαζέμη), με κάθαρση κρεατινίνης  $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . Δεν ενδείκνυται η χρήση σε ασθενείς με ΚΑ και εμμένουσα ΚΜ, ενώ σε συνδυασμό με τη διγοξίνη, αυξάνει τα επίπεδα της τελευταίας. Επί συγχορήγησης με β-αναστολείς, η δόση τους πρέπει να μειώνεται.

Φλεκαϊνίδα: Είναι αποτελεσματική στην πρόληψη επανεμφάνισης ΚΜ. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν φυσιολογική λειτουργία αριστερής κοιλίας, χωρίς δομική καρδιοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης ισχαιμίας μυοκαρδίου και σημαντικής υπερτροφίας αριστερής κοιλίας) προς αποφυγή πρόκλησης κοιλιακών αρρυθμιών. Δεν ενδείκνυται η χρήση επί ισχαιμικής καρδιοπάθειας, σε κάθαρση κρεατινίνης  $<35 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , σε ηπατική βλάβη. Πρέπει να διακόπτεται επί παράταση του διαστήματος QRS $>25\%$  σε σύγκριση με το ηλεκτροκαρδιογράφημα αναφοράς, σε ασθενείς με block αριστερού σκέλους ή block αγωγιμότητας  $>120 \text{ ms}$ .

Προπαφαινόνη: Δεν ενδείκνυται η χρήση της σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο, ηπατική νόσο, ισχαιμική καρδιοπάθεια, μειωμένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας, άσθμα. Πρέπει να διακόπτεται επί παράταση του διαστήματος QRS $>25\%$  σε σύγκριση με το ηλεκτροκαρδιογράφημα αναφοράς, σε ασθενείς με block αριστερού σκέλους ή block αγωγιμότητας  $>120 \text{ ms}$ . Επί συγχορήγησης με βαρφαρίνη/ ασενοκουμαρόλη και διγοξίνη, αυξάνει τη συγκέντρωσή τους.

Σοταλόλη: Αποτελεσματικό επί δοσολογίας  $>160 \text{ mg}$ . Δύναται να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία αριστερής κοιλίας, ισχαιμική καρδιοπάθεια, υπό αυστηρή επιτήρηση. Αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης torsades de pointes. Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο ΚΕ, σημαντική υπερτροφία αριστερής κοιλίας, άσθμα, υποκαλιαίμια, κάθαρση

κρεατινίνης <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> Πρέπει να διακόπτεται σε παράταση διαστήματος QT> 500 ms, ή αύξηση κατά 60ms.

Δισοπυραμίδη: Αυξάνει τη θνησιμότητα, πιθανόν λόγω πρόκλησης κοιλιακών αρρυθμιών κυρίως σε υψηλές δοσολογίες. Χρησιμοποιείται σπανίως. Δεν ενδείκνυται η χρήση της σε ασθενείς με δομική καρδιοπάθεια.<sup>5, 103</sup>

### **Μη αντιαρρυθμικά φάρμακα με αντιαρρυθμικές ιδιότητες**

A – MEA (Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης), AYA II (αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης): Η χρήση τους φαίνεται να προλαμβάνει την νεοεμφανισθείσα ΚΜ σε ασθενείς με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, υπερτροφία αριστερής κοιλίας ή υπέρταση. Τα AYA II φαίνεται ότι δε μειώνουν το φορτίο ΚΜ σε ασθενείς χωρίς δομική καρδιοπάθεια. Δεν έχουν ρόλο στη δευτερογενή (μετά την καρδιομετατροπή) πρόληψη της ΚΜ.

Ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης (MRAs, mineralcorticoid receptor antagonist): Τα MRAs, μειώνουν την πρωτοεμφανιζόμενη ΚΜ και τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΚΜ, αλλά όχι τη μετεγχειρητική ΚΜ.

B- αδρενεργικοί αναστολείς: Φαίνεται ότι έχουν ρόλο στην πρόληψη της ΚΜ και ότι μειώνουν τη συχνότητα επανεμφάνισης ΚΜ.

Στατίνες: Μελετήθηκαν λόγω της δράσης τους στη φλεγμονή, ωστόσο δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της ΚΜ.

Σημαντικό είναι να αναφερθεί η αναγκαιότητα αξιολόγησης και παρακολούθησης του κινδύνου εμφάνισης προαρρυθμίας μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή υπερηχοκαρδιογραφήματος. Η προαρρυθμία οφείλεται σε παρουσία δομικής/ ισχαιμικής καρδιοπάθειας, σχετίζεται με την ηλικία, το γενετικό υπόβαθρο του ασθενούς, το θήλυ φύλο, τη νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, την υποκαλιαιμία, την υπομαγνησισαιμία, τις υψηλές δόσεις φαρμάκων, τη γρήγορη ενδοφλέβια χορήγηση, καθώς και την παράταση και κατάσπαση του διαστήματος QT. Η αντιμετώπιση πρώτης γραμμής αφορά στη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου που προκαλεί την προαρρυθμία, και επί ενδείξεων τη βηματοδότηση.

Χάπι στην τσέπη: Επί παροξυσμικών επεισοδίων ΚΜ, η αντιμετώπιση από τον ασθενή σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον με λήψη από του στόματος φλεκαϊνίδης (200–300 mg) ή προπαφαινόνης (450–600 mg), μπορεί να τερματίσει το επεισόδιο και να επαναφέρει το φλεβοκομβικό ρυθμό.<sup>5,104-107</sup>

## **Γ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ**

### *1. Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής*

Οι παράγοντες που μπορούν να αναστραφούν ώστε να επιτευχθεί αλλαγή του τρόπου ζωής, αφορούν την καταπολέμηση της παχυσαρκίας μέσω της απώλειας βάρους, τη μείωση υπερβολικής πρόσληψης αλκοόλ και τη μετρίου έντασης εκγύμναση.

### *2. Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου/ συννοσηρότητες*

Η διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης αλλά και ο έλεγχος για την ύπαρξη αυτής, της ΚΑ, της στεφανιαίας νόσου, του ΣΔ, της υπνικής άπνοιας αποτελεί βασικό μέρος της θεραπείας της ΚΜ. Πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι η στοχευμένη θεραπεία των ανωτέρω, συμβάλει στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ και ΚΑ.<sup>5,106</sup>

### **ΚΜ και αιμοδυναμική αστάθεια**

Η οξεία αιμοδυναμική αστάθεια (συγκοπή, οξεία πνευμονική εμβολή, έμφραγμα μυοκαρδίου, συμπτωματική υπόταση, καρδιογενές σοκ) στους ασθενείς με ΚΜ και ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα. Στους ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ο έλεγχος του ρυθμού συνήθως είναι αποτυχημένος. Η αναγνώριση και θεραπεία των δευτερογενών παραγόντων που προκαλούν την αιμοδυναμική αστάθεια είναι ζωτικής σημασίας. Για τον έλεγχο της συχνότητας προτιμώνται οι β-αναστολείς σε σχέση με τις γλυκοσίδες. Καθώς όμως η συμβατική θεραπεία μπορεί να αποτυγχάνει πρέπει πάντα να αξιολογείται η διενέργεια ηλεκτρικής καρδιομετατροπής.<sup>5, 108,109</sup>

### **Οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ), διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και χρόνια στεφανιαία σύνδρομα σε ασθενείς με ΚΜ.**

Η επίπτωση της ΚΜ σε ασθενείς με ΟΣΣ κυμαίνεται από 2 – 23%, ενώ ο κίνδυνος πρωτοεμφανιζόμενης ΚΜ από 60-75%. Επιπλέον 10-15% των ασθενών με ΚΜ διενεργούν PCI προς έλεγχο στεφανιαίας νόσου.<sup>110-112</sup>

Η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή, η οποία περιλαμβάνει τα ΟΑCs (προτιμώνται τα ΝΟΑCs) και έναν αναστολέα P2Y<sub>12</sub> (προτιμάται η κλοπιδογρέλη), σχετίζεται με σημαντικά λιγότερα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια (και ΙCH), σε



σχέση με την τριπλή θεραπεία (προσθήκη και ασπιρίνης). Ωστόσο δεδομένα συνηγορούν υπέρ της μικρής διάρκειας χορήγησης τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής (<1 εβδομάδα), σε κάποιους ασθενείς με ΚΜ μετά από πρόσφατο ΟΣΣ ή PCI, ειδικά σε αυτούς που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών συμβαμάτων.<sup>5</sup>

113-114

Η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή συνιστάται για 12 μήνες μετά από PCI για ΟΣΣ και για 6 μήνες μετά από PCI για χρόνια στεφανιαία σύνδρομα. Στη συνέχεια προτείνεται η μονοθεραπεία (OACs), δεδομένου ότι δεν εμφανίστηκαν ισχαιμικά επεισόδια στο μεσοδιάστημα. Επιπλέον η μονοθεραπεία συνιστάται σε ασθενείς με σταθερή ΚΜ για ένα έτος (χωρίς εμφάνιση επεισοδίων) και χρόνια στεφανιαία νόσο, χωρίς διενέργεια PCI.<sup>5, 115-116</sup>

Στους ασθενείς με ΚΜ, οι οποίοι υπόκεινται σε χειρουργική στεφανιαία επαναγγείωση, πρέπει να γίνεται έναρξη αντιπηκτικής αγωγής, με τον έλεγχο της αιμορραγίας, ενώ πρέπει να αποφευχθεί η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης ή τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής.

Ο έλεγχος συχνότητας είναι απαραίτητος ώστε να αποφευχθεί ισχαιμία μυοκαρδίου και επιδείνωση της ΚΑ. Η χρήση β – αναστολέων ή ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου αποτελεί αποδεκτή θεραπεία, επί αιμοδυναμικής αστάθειας η άμεση καρδιομετατροπή έχει ένδειξη, ενώ δεν ενδείκνυται χρήση προπαφαινόνης, βερνακαλάντης, φλεκαϊνίδης για τον έλεγχο του ρυθμού σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο.<sup>5</sup>

### **Οξύ ΑΕΕ ή ενδοκράνια αιμορραγία σε ασθενείς με ΚΜ**

Τα ισχαιμικά ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ είναι συνήθως θανατηφόρα ή προκαλούν αναπηρία. Εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης εντός 48 ωρών–2 εβδομάδων ή μεταλλαγή σε αιμορραγία.

Επί ΑΕΕ υπό λήψης VKAs, ασθενείς με INR<1.7 και νευρολογική ένδειξη μπορούν να προχωρήσουν σε θρομβόλυση. Οι ασθενείς υπό NOACs η θρομβόλυση θεωρείται ασφαλής με την πάροδο  $\geq 48$  ωρών από την τελευταία δόση. Σε κάθε περίπτωση δε θα πρέπει να διενεργείται θρομβόλυση επί συστηματικής χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής, λόγω του αιμορραγικού κινδύνου που ελλοχεύει, ενώ ενδείκνυται η θρομβεκτομή.

Η δευτερογενής πρόληψη ΑΕΕ/ συστηματικού θρομβοεμβολισμού σε ασθενείς με ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο οφειλόμενο σε ΚΜ, περιλαμβάνει

την πρόληψη επανεμφάνισης ΑΕΕ εντός των πρώτων 2 εβδομάδων και εν συνεχεία μακροχρόνια πρόληψη αυτού. Συνιστάται η άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής, εφόσον δύναται, βάση του νευρολογικού προφίλ (συνήθως εντός 2 εβδομάδων). Τα NOACs εμφανίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη δευτερογενή πρόληψη, συγκρινόμενα με τα VKAs και μεγαλύτερη ασφάλεια έναντι των ενδοκράνιων αιμορραγιών. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η προσθήκη ασπιρίνης προλαμβάνει επόμενα ΑΕΕ, ενώ υψίστης σημασίας είναι η συστηματική λήψη των OACs στη σωστή δοσολογία.<sup>5, 117, 118</sup>

Όσον αφορά την οφειλόμενη στη λήψη αντιθρομβωτικής θεραπείας ICH, φαίνεται ότι υπάρχει εμφανής διστακτικότητα στην επανέναρξη της αγωγής, παρά τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Η απόφαση για επανέναρξη της αγωγής πρέπει να ληφθεί από τη διεπιστημονική ομάδα σε συνεργασία με τον ασθενή και το περιβάλλον του. Φαίνεται ότι η χρήση NOACs σε σύγκριση με τη χρήση VKAs, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο επεισόδιο ICH, σχετίζεται με 50% μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης ICH, ενώ δεν διαφέρουν στο μέγεθος και την έκβαση της αιμορραγίας. Στους ασθενείς που επιβίωσαν από ICH, πρέπει να προτιμάται η χρήση NOACs όπου ενδείκνυται, παρόλα αυτά δεν υπάρχει κάποια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που να αποδεικνύει την επιλογή αυτή. Τέλος δεν είναι γνωστός ο σωστός χρόνος επανέναρξης της αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από ICH. Προτείνεται η αναμονή τουλάχιστον 4 εβδομάδων, ενώ στους ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης ICH, ενδέχεται να υπάρχει ένδειξη για σύγκλιση ωτίου αριστερού κόλπου.<sup>5, 119</sup>

### **Διαχείριση και αναστροφή της ενεργούς αιμορραγίας υπό αντιπηκτική θεραπεία**

Η αξιολόγηση της αιμορραγίας κατά τη θεραπεία με αντιπηκτικά, περιλαμβάνει την ανεύρεση του σημείου που την προκαλεί, τη σοβαρότητα της αιμορραγίας και το χρόνο λήψης της τελευταίας δόσης OACs.

Οι ελάχιστονες αιμορραγίες πρέπει να αντιμετωπίζονται με υποστηρικτικά μέσα (μηχανική συμπίεση) ή χειρουργική αιμόσταση. Η διακοπή των VKAs παρουσιάζει καθυστερημένο αποτέλεσμα στην πρόοδο της αιμορραγίας, ενώ η παράλειψη δόσης NOACs, είναι αποτελεσματική εντός 12–24 ωρών από τη λήψη της τελευταίας δόσης.

Μετρίου βαθμού αιμορραγικό επεισόδιο, ενδέχεται να χρήζει μεταγγίσεων αιματολογικών παραγόντων και χορήγηση υγρών. Επί λήψης NOACs 2–4 ωρών

πριν την αξιολόγηση της αιμορραγίας, χορηγείται ενεργός άνθρακας και/ή διενεργείται πλύση στομάχου προς αναστολή περαιτέρω έκθεσης στον αντιπηκτικό παράγοντα.

Σε σοβαρή, απειλητική για τη ζωή, αιμορραγία πρέπει να γίνει άμεση αναστολή της επίδρασης των αντιπηκτικών. Επί λήψης VKAs, χορηγείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή βιταμίνη K. Επί λήψης δαβιγατράνης χρησιμοποιείται ιδارουσιζουμάμπη, ενώ για τους αναστολείς του παράγοντα Χα χρησιμοποιείται το andexanet alfa. Για την αναστροφή της δράσης της απιξαμπάνης, ριβαροξαμπάνης, εδοξαμπάνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σύμπλεγμα ανθρώπινης προθρομβίνης (4f-PCC: four factor prothrombin complex concentrates), ωστόσο οι επιστημονικές ενδείξεις είναι ελάχιστες και η χρήση βασίζεται σε πειραματικά δεδομένα.<sup>5</sup>

### **Ασθενείς με ΚΜ και ΚΑ**

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, στους ασθενείς με ΚΜ και ΚΑ, επιθυμητό στόχο συχνότητας έχουμε στις <100–110 σφίξεις/ λεπτό. Η αντιμετώπιση της συχνότητας στην ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ είναι διαφορετική από αυτής με μειωμένο ΚΑ. Στην πρώτη περίπτωση έχουν ένδειξη οι β-αναστολείς, η διλτιαζέμη, η βεραπαμίλη και η διγοξίνη, ενώ στη δεύτερη οι β- αναστολείς και η διγοξίνη. Σε οξείες περιπτώσεις έχει ένδειξη η χορήγηση αμιωδαρόνης και στις δύο περιπτώσεις ΚΑ. Επί αποτυχίας έχει ένδειξη η κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου. Σε περίπτωση αιμοδυναμικής αστάθειας ή επιδείνωσης της ΚΑ ενδείκνυται η ηλεκτρική καρδιομετατροπή. Η κατάλυση με καθετήρα βελτιώνει τη συμπτωματολογία, την ποιότητα ζωής, αλλά και το ΚΕ.<sup>5,120</sup>

### **Βαλβιδοπάθειες σε ασθενείς με ΚΜ**

Οι ασθενείς με βαλβιδοπάθεια και ΚΜ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για πρόκληση ΑΕΕ, παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θρομβοεμβολισμού. Υπολογίζεται ότι το 1/3 των ασθενών με ΚΜ πάσχουν από κάποια μορφή βαλβιδοπάθειας. Οι ασθενείς που πάσχουν από μετρίου–σοβαρού βαθμού στένωση μιτροειδούς βαλβίδας λαμβάνουν VKAs, ενώ δεν έχει ένδειξη η χρήση των NOACs σε αυτή τη μορφή βαλβιδοπάθειας, αλλά και σε ασθενείς που φέρουν προσθετική μηχανική βαλβίδα.<sup>121 - 124</sup>

### **Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και ΚΜ**

Οι ασθενείς με ΚΜ πάσχουν από ΧΝΝ σε ποσοστό 40–50%. Οι ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για πρόκληση ΑΕΕ ή θρομβοεμβολισμό. Στους ασθενείς με ήπια– έτρια ΧΝΝ (κάθαρση κρεατινίνης 30–49 mL/min), η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των ΝΟΑCs σε σχέση με τη βαρφαρίνη είναι συμβατές με τους ασθενείς που δεν πάσχουν από ΧΝΝ. Ωστόσο τα δεδομένα για ασθενείς με (κάθαρση κρεατινίνης 15–29 mL/min) είναι ακόμα ελλιπή, όπως και για αυτούς με κάθαρση <15 mL/min, όπου τα ΝΟΑCs δεν έχουν πάρει έγκριση στην Ευρώπη, όπως δεν έχουν έγκριση ούτε για χορήγηση σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.<sup>5, 125 – 129</sup>

### **Ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια (ΠΑ) και ΚΜ**

Οι ασθενείς που πάσχουν από ΚΜ, συχνά πάσχουν από αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο. Η ΠΑ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ. Οι ασθενείς με ΠΑ πρέπει να ελέγχονται για ΚΜ. Συνιστάται η χορήγηση ΟΑCs, εκτός αντένδειξης. Επί σταθερής αγγειακής νόσου (απουσία εμφάνισης νέου αγγειακού επεισοδίου εντός 12 μηνών), πρέπει να χορηγούνται μόνο ΟΑCs, καθώς η συγχορήγηση με αντιαιμοπεταλιακά δε μειώνει τον κίνδυνο ΑΕΕ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αντιθέτως αυξάνει την εκδήλωση σοβαρών αιμορραγιών, συμπεριλαμβανομένης και της ΙCH.<sup>5, 130,131</sup>

### **Ασθενείς με ενδοκρινικές διαταραχές και ΚΜ**

Οι ενδοκρινολογικές διαταραχές μπορούν να προκαλέσουν πλήθος καρδιαγγειακών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της ΚΜ. Η θυρεοειδοπάθεια, η ακρομεγαλία, το φαιοχρωμοκύτωμα, νόσοι στο φλοιό των επινεφριδίων, νόσοι των παραθυρεοειδών αδένων, ο ΣΔ, η παχυσαρκία, η υπερέκκριση νατριουρητικών πεπτιδίων, αλλά και η υπερέκκριση αγγειοτενσίνης από το σύστημα ρενίνης–αγγειοτενσίνης, μπορούν να προκαλέσουν ΚΜ. Η πρόληψη ΑΕΕ επιτυγχάνεται με τη χρήση του δείκτη CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.<sup>5,132</sup>

### **Γαστρεντερικές διαταραχές και ΚΜ**

Η ΚΜ και η θεραπεία της μπορούν να προκαλέσουν γαστρεντερικές και ηπατικές διαταραχές. Οι βλάβες στο γαστρεντερικό σωλήνα μπορούν να προκαλέσουν αιμορραγία, ενώ οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (νόσος

Crohn, ελκώδης κολίτιδα), η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, γαστρεντερικές κακοήθειες, καθώς επίσης οι ηπατικές βλάβες, όπως αλκοολικό και μη λιπώδες ήπαρ, αυξάνουν τον κίνδυνο για ΚΜ και ΑΕΕ.

Τα NOACs παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης αιμορραγιών από το γαστρεντερικό σωλήνα, ωστόσο η χρήση δαβιγατράνης 110 mg και απιξαμπάνης παρουσιάζει παρόμοιο κίνδυνο με τη βαρφαρίνη.

Οι ασθενείς με ΚΜ υπό αγωγή με βαρφαρίνη ή NOACs, αντιμετωπίζουν κίνδυνο ηπατικής βλάβης, ο σχετικός κίνδυνος όμως παρουσιάζεται μικρός.<sup>5,133–135</sup>

### **Ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές και ΚΜ**

Η αναιμία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα πρόκλησης αιμορραγίας σε ασθενείς με ΚΜ, οι οποίοι λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Επιπλέον η θρομβοκυττοπενία, η οποία εντοπίζεται στο 6–24% των ασθενών με ΚΜ, σχετίζεται με πρόκληση αιμορραγικών επεισοδίων, ενώ δεν προστατεύει από εκδήλωση ΑΕΕ. Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με αναιμία/θρομβοκυττοπενία πρέπει να προκύπτει ύστερα από διερεύνηση και διόρθωση αυτών και να αποτελεί απόφαση της διεπιστημονικής ομάδας, συμπεριλαμβανομένων των αιματολόγων.<sup>5, 136,137</sup>

### **Τρίτη ηλικία και ΚΜ**

Η επίπτωση της ΚΜ στους ασθενείς ηλικίας 60–70 ετών βρίσκεται στο 4,2%, ενώ σε ηλικία  $\geq 85$  ετών φτάνει το 17,8%. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αυξημένο αριθμό συννοσηροτήτων και λαμβάνουν πολλαπλά φαρμακευτικά σκευάσματα. Η προχωρημένη ηλικία σχετίζεται με την πρόκληση ΚΜ, αλλά και με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολισμού. Ωστόσο οι ασθενείς αυτοί δεν φαίνεται να λαμβάνουν OACs, οδηγώντας σε ένα επικίνδυνο θεραπευτικό παράδοξο, λόγω φόβου πρόκλησης ιατρογενούς βλάβης, αλλά και έλλειψης εμπιστοσύνης στις ενδείξεις, ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς ωφελούνται από τη χορήγηση της αγωγής αυτής. Η αντ αιμοπεταλιακή αγωγή δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερη ή ασφαλέστερη από τη βαρφαρίνη, ενώ μπορεί να είναι βλαπτικότερη. Τα NOACs εμφανίζουν μεγαλύτερο όφελος, έναντι κινδύνου, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Επιπλέον συνιστάται η στρατηγική ελέγχου συχνότητας. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση όλων των θεραπευτικών επιλογών στον έλεγχο του ρυθμού και της συχνότητας. Ωστόσο φαίνεται ότι η κατάλυση με καθετήρα ίσως

είναι αποτελεσματική και ασφαλής σε επιλεγμένους ασθενείς.<sup>5,138–140</sup>

### **Ασθενείς με γνωστικές διαταραχές/ άνοια και ΚΜ**

Πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η ΚΜ συμβάλλει στην παθογένεση της αγγειακής άνοιας, παρουσιάζοντας σημεία και συμπτώματα γνωστικής έκπτωσης. Φαίνεται ότι τα ΟΑCs έχουν προστατευτική δράση. Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι τα ΝΟΑCs ίσως υπερέχουν των VKAs στην πρόληψη της γνωστικής έκπτωσης.<sup>5, 141- 143</sup>

### **Ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια και ΚΜ**

Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή ίσως πρέπει να λαμβάνουν ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική διόρθωση, πάσχουν από κυάνωση, έχουν υποβληθεί σε επέμβαση Fontan, κι και έχουν ιστορικό ΚΜ, κολπικού πτερυγισμού ή ενδοκολπική ταχυκαρδία επανεισόδου. Για τις λοιπές συγγενείς καρδιοπάθειες η αντιπηκτική αγωγή καθορίζεται από την ύπαρξη ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου (δεν περιλαμβάνεται το θήλυ φύλο). Η χειρουργική αποκατάσταση της ΚΜ συνιστάται σε ασθενείς με βλάβη στο κολπικό διάφραγμα και ιστορικό συμπτωματικής κολπικής αρρυθμίας (κατά τη σύγκλιση μπορεί να διενεργηθεί κατάλυση. Η επέμβαση Cox Maze μπορεί να διενεργηθεί σε συμπτωματικούς ασθενείς με ένδειξη για διόρθωση της συγγενούς καρδιοπάθειας.

Ασθενείς που φέρουν βιοπροσθετική βαλβίδα μπορούν να λάβουν ΝΟΑCs, ενώ όπως έχει αναφερθεί παραπάνω αντενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με μηχανική βαλβίδα. Τέλος προ της καρδιομετατροπής, πρέπει να έχει διενεργηθεί διοισοφάγειο υπερηχογράφημα και χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής διάρκειας 3 εβδομάδων.<sup>5, 144</sup>

### **Ασθενείς με ΚΜ, κληρονομικές καρδιομυοπάθειες και κληρονομικά πρωτοπαθή αρρυθμικά σύνδρομα**

Οι κληρονομικές καρδιομυοπάθειες και τα κληρονομικά πρωτοπαθή αρρυθμικά σύνδρομα είναι υπεύθυνες για πρόκληση ΚΜ, λόγω γονιδιακών μεταλλάξεων που σχετίζονται με την κολπική αναδιαμόρφωση, ιστολογικές αλλαγές και τροποποίηση στη λειτουργία του κόλπου. Η θεραπεία των παθήσεων αυτών διαφέρει.<sup>145</sup>

## **Εγκυμοσύνη και ΚΜ**

Οι οδηγίες για την οξεία διαχείριση της ΚΜ στην εγκυμοσύνη αφορούν την άμεση ηλεκτρική καρδιομετατροπή επί αιμοδυναμικής αστάθειας και προϋπάρχουσας ΚΜ, ενώ καρδιομετατροπή μπορεί να διενεργηθεί σε έγκυες γυναίκες με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια και εμμένουσα ΚΜ. Η χρήση ιβουτιλίδης ή φλεκαϊνίδης ίσως έχει ένδειξη σε σταθερές ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή δομή. Στο 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο έχουν ένδειξη τα VKAs, η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Η χρήση NOACs απαγορεύεται. Για τον έλεγχο της συχνότητας προτείνεται η χρήση β-αναστολέων και επί αποτυχίας τους συνιστάται η χρήση διγοξίνης ή βεραπαμίλης. Η φλεκαϊνίδα, η προπαφαινόνη ή η σοταλόλη έχουν ένδειξη στην πρόληψη της ΚΜ, στην περίπτωση που τα φάρμακα που χορηγούνται για τον κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό αποτύχουν. Τέλος εν γένει συνιστάται ο φυσιολογικός τοκετός, αλλά επί λήψης VKAs αντενδείκνυται, λόγω του κινδύνου πρόκλησης ενδοκράνιας αιμορραγίας στο έμβρυο.<sup>5, 146</sup>

## **Επαγγελματικός αθλητισμός και ΚΜ**

Η έντονη αθλητική δραστηριότητα φαίνεται ότι προάγει τον κίνδυνο πρόκλησης ΚΜ, λόγω πρόκλησης μορφολογικών αλλαγών στην καρδιά. Δύο πιθανοί μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση ΚΜ: ο αυξημένος πνευμονογαστρικός τόνος και η ήπια διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων. Χρειάζεται προσοχή στην θεραπευτική προσέγγιση, καθώς λόγω της βραδυκαρδίας που παρουσιάζουν οι αθλητές, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα δεν είναι καλώς ανεκτά. Συνήθως επιλέγεται από τους αθλητές η κατάλυση με καθετήρα, καθώς φαίνεται να έχει τα ίδια αποτελέσματα με τον πληθυσμό που δεν αθλείται.<sup>5,</sup>

147-149

## **Μετεγχειρητική ΚΜ**

Η μετεγχειρητική ΚΜ εμφανίζεται στο 20–50% των ασθενών που διενήργησαν καρδιοχειρουργική επέμβαση, στο 10–30% των ασθενών που δε διενήργησαν καρδιοθωρακική χειρουργική επέμβαση και στο 5–10% των ασθενών που διενήργησαν αγγειοχειρουργική επέμβαση ή επέμβαση στο γαστρεντερικό σωλήνα. Κατά την καρδιοχειρουργική επέμβαση συνιστάται χορήγηση αμιωδαρόνης ή β-αναστολέων, για την πρόληψη της μετεγχειρητικής ΚΜ.

Μακροχρόνια χορήγηση OACs, συνιστάται για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ, μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, ενώ ίσως η χορήγηση έχει ένδειξη και σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση.<sup>5,152 - 158</sup>



## **ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΚΜ**

Η πρωτογενής πρόληψη στην ΚΜ περιλαμβάνει την πρόληψη των παραγόντων κινδύνου για την πρόκλησή της. Η αναγνώριση και η θεραπεία των παραγόντων που αναφέρθηκαν παραπάνω, πρέπει να γίνεται πριν αυτοί προβούν σε κολπική αναδιαμόρφωση και ίνωση.

Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού και την αποφυγή επανεμφάνισης παροξυσμικής ή εμμένουσας ΚΜ, μετά την καρδιομετατροπή. Σκοπός της είναι η βελτίωση των συμπτωμάτων και η καθυστέρηση της μεταλλαγής σε μόνιμη ΚΜ, καθώς επίσης και η πρόληψη της καρδιομυοπάθειας, λόγω ταχυκαρδίας.<sup>159</sup>

### **ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΗΣ ΚΜ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ**

Οι σχετιζόμενες με το φύλο διαφορές που υπάρχουν στην επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία, την κλινική εμφάνιση, τον μηχανισμό πρόκλησης, τη διαχείριση, την πρόγνωση και την έκβαση της ΚΜ, έχουν μελετηθεί εκτενώς.

Το γυναικείο φύλο σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ, επί παρουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου. Οι γυναίκες που εμφανίζουν ΚΜ σε μεγαλύτερη ηλικία, εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ΑΥ, βαλβιδοπάθειας και ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ, ενώ ο επιπολασμός της ΣΝ είναι μικρότερος. Η αγωγή με βαρφαρίνη μπορεί να είναι λιγότερο καλά ελεγχόμενη, ενώ η αντιαρρυθμική αγωγή σχετίζεται με απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι λιγότερο πιθανόν να προβούν σε ηλεκτρική ανάταξη, ενώ η σύσταση για κατάλυση έρχεται καθυστερημένα σε σχέση με τους άνδρες. Σε κάθε περίπτωση συστήνεται η πλήρης ενημέρωση, διαγνωστική αξιολόγηση και διαχείριση της ΚΜ και χορήγηση θεραπείας για την πρόληψη των ΑΕΕ και άλλων επιπλοκών, ενώ επί συμπτωματολογίας σε παροξυσμική ή εμμένουσα ΚΜ συνιστάται έγκαιρη εφαρμογή θεραπείας ελέγχου ρυθμού ή κατάλυση, όπου ενδείκνυται.<sup>5,160</sup>

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# **ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΤΗΡΗΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ (2020) – ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η συχνότερα εμφανιζόμενη και παρατεταμένη καρδιακή αρρυθμία στην κλινική πράξη. Επηρεάζει τους άνδρες 1,5 φορές πιο συχνά από τις γυναίκες. Ο επιπολασμός της ΚΜ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία και εμφανίζεται σε λιγότερο από το 1% του πληθυσμού ηλικίας κάτω των 50 ετών και περίπου στο 10% των ατόμων άνω των 80 ετών. Δεδομένου του γηράσκοντος γενικού πληθυσμού, της επικράτησης της ΚΜ στους ηλικιωμένους και της βελτιωμένης επιβίωσης των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο, η συχνότητά της αυξάνεται δραματικά.

Η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί σημαντική κλινική επιβάρυνση και είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας που σχετίζεται με μια αναλογία πιθανοτήτων για θάνατο 1,5 για τους άνδρες και 1,9 στις γυναίκες, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Επίσης, αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού κατά 4-5 φορές και αντιπροσωπεύει το 10%-15% όλων των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και σχεδόν το ένα τέταρτο των εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω.

Επιπλέον, συνδέεται με πολύ πιο σοβαρά εγκεφαλικά επεισόδια, με μεγαλύτερη νοσηλεία και υψηλότερη θνησιμότητα 30 ημερών σε σύγκριση με άτομα χωρίς κολπική μαρμαρυγή, όπως επίσης αυξάνει την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας που επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής, συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής λειτουργίας.<sup>161</sup>

## **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η εκτίμηση της έκβασης ασθενών με κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με την τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών του 2020.

## **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

### **Δείγμα της μελέτης**

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 85 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που προσέρχονταν για νοσηλεία και παρακολούθηση της κατάστασης υγείας τους στο Γ.Ν.Α «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

### **Μεθοδολογία**

Η συλλογή των δεδομένων έγινε με τη συμπλήρωση ειδικού κλινικού πρωτοκόλλου, που κατασκευάστηκε για τις ανάγκες της μελέτης και τα στοιχεία συλλέχθηκαν από τους φακέλους των ασθενών και από τους ίδιους τους ασθενείς.

Το είδος των δεδομένων (δημογραφικών, κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών) φαίνονται στο έντυπο καταγραφής που παρατίθεται στο παράρτημα της παρούσας εργασίας.

## **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας των συνεχών μεταβλητών (π.χ. ηλικία) με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov. Τα κατηγορικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ τα συνεχή δεδομένα παρουσιάζονται με μέσες τιμές  $\pm$  τυπικές αποκλίσεις. Η στατιστική δοκιμασία t-test χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί η ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα σε δύο ποσοτικές συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, ενώ η άνοια για περισσότερες από δύο. Το πρόβλημα των πολλαπλών ελέγχων θα ξεπεραστεί πραγματοποιώντας διόρθωση κατά Bonferroni. Επίσης εφαρμόστηκε η στατιστική δοκιμασία και  $\chi^2$ -test.

Ως στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε το επίπεδο σημαντικότητας 5%. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις θα πραγματοποιηθεί με το στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 25.

## **ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Σε κάθε επιστημονική μελέτη για να αποτραπεί κάθε πιθανότητα εμφάνισης χειρισμών που θα μπορούσαν να βλάψουν τα υποκείμενα που λαμβάνουν μέρος σε αυτήν, θα πρέπει να εφαρμόζονται και να τηρούνται αυστηρά οι αρχές

δεοντολογίας, οι οποίες διασφαλίζουν και καθορίζουν τους ηθικούς άξονες μέσα στους οποίους αναπτύσσεται και ολοκληρώνεται μια μελέτη. Στη παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που διέπουν την έρευνα σε ανθρώπους και δόθηκε η σχετική άδεια από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τον σκοπό της έρευνας.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Περιγραφικά αποτελέσματα

Συνολικά μελετήθηκαν 85 ασθενείς. Από αυτούς, το 44,7% ήταν γυναίκες και το 55,3% άνδρες. Το 35,3% είχε ηλικία <67 ετών, το 30,6% ηλικία 68-79 ετών, ενώ >80 ετών ήταν το 30,6%. Το 31,8% ανήκε στην κατηγορία φυσιολογικού ΔΜΣ (έως 25 kg/m<sup>2</sup>), το 34,1% ήταν υπέρβαροι (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>), ενώ το υπόλοιπο ποσοστό του δείγματος (34,1%) ήταν παχύσαρκοι (>30 kg/m<sup>2</sup>). Ως προς την οικογενειακή τους κατάσταση, έγγαμοι ήταν το 77,6%, σε διάσταση/ διαζευγμένοι το 3,5%, σε χηρεία το 18,8%. Επιπλέον ως προς το μορφωτικό επίπεδο, απόφοιτοι δημοτικού ήταν το 29,4%, γυμνασίου το 30,6%, λυκείου το 21,2%, ΑΕΙ-ΤΕΙ το 18,8%. Από το σύνολο του δείγματος, εργαζόμενοι ήταν το 33,5%, ενώ συνταξιούχοι το 64,7%.

Το 40% των ασθενών ήταν καπνιστές, μη καπνίζοντες ήταν το 51,8%, ενώ πρώην καπνιστές το 8,2%. Κατανάλωση αλκοόλ ανέφερε το 8,2%. Σωματική άσκηση ανέφερε το 10,6%,. Τέλος, η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής στο 31,8% έγινε σε ηλικία <60 ετών σε ηλικία μεταξύ 61-74 ετών το 40%, ενώ σε ηλικία άνω των 75 ετών διαγνώστηκε το 28,2%. Πίνακας 1.

Ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά, οικογενειακό ιστορικό ΚΜ είχε το 24,7%, ενώ οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου το 44,7%. Ως προς τις συνυπάρχουσες παθήσεις, το 84,7% έπασχε από ΑΥ, το 36,4% από ΣΝ, το 17,6% από ΣΔ και το 45,9% από ΚΑ, το 7,1% από υποθυρεοειδισμό, το 20% από υπερθυρεοειδισμό, το 65,9% από δυσλιπιδαιμία, το 23,5% από παθήσεις του αναπνευστικού, νόσοι που ενοχοποιούνται για αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ΚΜ.

Αντένδειξη στα NOACs (μέτρια ως σοβαρή στένωση μιτροειδούς ή παρουσία μηχανικής βαλβίδας) είχε το 8,2%. Στένωση αορτικής βαλβίδας εμφάνισε το 16,5%, ενώ ανεπάρκεια το 14,1%. Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας παρουσίασε το 8,2%, ανεπάρκεια το 37,6%. Από ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας έπασχε το 18,8%, ενώ ανεπάρκεια πνευμονικής βαλβίδας μόλις το 1,2%. Σε αντικατάσταση βαλβίδας είχε υποβληθεί το 7,1%. Ιστορικό χειρουργείου ανοικτής καρδιάς είχε το 10,6% του δείγματος.

Αναφορικά με την αντιπηκτική αγωγή κατ' οίκον, το 18,8% ελάμβανε VKAs, ενώ το 49,4% βρισκόταν υπό αγωγή με NOACs. Το 30,6% δεν ακολουθούσε αγωγή με OACs στο σπίτι. 1,2% ελάμβανε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Η διάρκεια μονοθεραπείας (χορήγηση μόνο αντιπηκτικής αγωγής) μετρήθηκε σε

μήνες. Μονοθεραπεία δεν ελάμβανε το 29,4%, από 1-36 μήνες ελάμβανε το 29,4%, >36 μήνες ελάμβανε το 40%. Πρώτο επεισόδιο ΚΜ καταγράφηκε σε ποσοστό 21,2%, παροξυσμική ΚΜ στο 41,2% και εμμένουσα ΚΜ εμφάνισε το 37,6%. Συμπτωματική ΚΜ παρουσίασε το 97,6% του δείγματος. Ως προς τη συμπτωματολογία το 68,2% εμφάνισε συμπτώματα κατηγορίας 2a, ενώ το 31,8% κατηγορίας 2b. Ενδονοσοκομειακά, αντιπηκτική αγωγή με VKAs έλαβε το 7,1%, με NOACs το 56,5%, με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους το 27,1%, ενώ δεν έλαβε το 9,4%.

Το 21,2% λάμβανε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. PCI επί ΟΣΣ διενεργήθηκε στο 8,2%, ενώ στο 91,8% δεν διενεργήθηκε. Ως προς τον έλεγχο της συχνότητας, στο 91,8% των ασθενών με ΚΜ διενεργήθηκε, ενώ στο 8,2% δεν διενεργήθηκε. Κατάλυση διενεργήθηκε στο 4,7% του δείγματος. «Φάρμακα στην τσέπη» χορηγήθηκαν στο 20% των ασθενών, με το 17,6% να λαμβάνει προπαφαινόνη και το 2,4% φλεκαϊνίδη.

Φαρμακευτική καρδιομετατροπή διενεργήθηκε σε ποσοστό 47,1% και ηλεκτρική καρδιομετατροπή στο 4,7%. Για τον έλεγχο του ρυθμού, φλεκαϊνίδη έλαβε το 10,6%, προπαφαινόνη το 20%, αμιωδαρόνη το 37,6%, σοταλόλη το 3,5%, ενώ δεν έλαβε αγωγή το 28,2%. Τέλος ως προς την έκβαση της ΚΜ, ΑΕΕ εμφάνισε το 4,7%, ΚΑ το 24,7%, θάνατο το 2,4%, ανάταξη και έξοδο από το νοσοκομείο το 40%, θρομβοεμβολισμό το 4,7%. Σε ΚΜ παρέμεινε το 23,5%. Οι κατευθυντήριες οδηγίες τηρήθηκαν σε ποσοστό 62,4%. Με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα, αιματοκρίτη  $\leq 36\%$  εμφάνισε το 54,1%, και κρεατινίνη  $\leq 1,3\%$  εμφάνισε το 74,1%. Πίνακας 2<sup>α</sup>, 2<sup>β</sup>, 3.

### **Στατιστικά αποτελέσματα**

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας  $\chi^2$ - test σε σχέση με την ηλικία βρέθηκε ότι συχνότερα ανάταξη ΚΜ και έξοδο από το νοσοκομείο, παρατηρήθηκε στην ηλικία <67 ετών,  $p=0,001$ , ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την τήρηση των κατευθυντηρίων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2020,  $p=0,559$ .

Σε σχέση με το φύλο, βρέθηκε μια οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά με τους άνδρες να έχουν τη χειρότερη έκβαση,  $p=0,071$ , όπως επίσης συχνότερα οι οδηγίες τηρήθηκαν στους άνδρες,  $p=0,029$ .

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην έκβαση της ΚΜ, ως προς το ΔΜΣ, αλλά συχνότερα δεν τηρήθηκαν οι οδηγίες στους παχύσαρκους,  $p=0,016$ .

Επίσης δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην έκβαση και στην τήρηση των οδηγιών σε σχέση με την οικογενειακή κατάσταση και το εκπαιδευτικό επίπεδο,  $p>0,05$ .

Τα άτομα τα οποία υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή στο σπίτι βρέθηκε ότι συχνότερα παραμένουν σε ΚΜ,  $p<0,001$ , αλλά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την τήρηση των οδηγιών. Ως προς τη διάρκεια της μονοθεραπείας σε μήνες, βρέθηκε ότι παραμονή σε ΚΜ παρατηρήθηκε στα άτομα που ελάμβαναν αγωγή για χρονικό διάστημα  $>36$  μήνες,  $p=0,001$ , χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση με την τήρηση των οδηγιών. Πίνακας 4.

Σε σχέση με την κατηγορία των αντιπηκτικών που λαμβάνονταν κατ' οίκον βρέθηκε ότι τα άτομα που παρέμεναν σε ΚΜ συχνότερα έπαιρναν NOACs,  $p<0,001$ , και στην ίδια ομάδα δεν τηρήθηκαν οι οδηγίες,  $p=0,002$ .

Στα άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό ΚΜ, ήταν χειρότερη η έκβαση,  $p=0,017$ , χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στην τήρηση των οδηγιών, με τα ίδια ευρήματα να παρατηρούνται και στα άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου,  $p=0,004$ .

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ύπαρξη ΑΥ, καρδιαγγειακής νόσου, ΣΔ, παθήσεις θυρεοειδούς αδένος, κάπνισμα, χρήση αλκοόλ, δυσλιπιδαιμία, παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, σωματική δραστηριότητα, αντένδειξη στα NOACs, αλλά βρέθηκε ότι τα άτομα που έπασχαν από ΚΑ συχνότερα είχαν δυσμενέστερη έκβαση,  $p<0,001$ , χωρίς να υπάρχει διαφορά στην τήρηση των οδηγιών. Ομοίως δυσμενέστερη έκβαση είχαν τα άτομα τα οποία είχαν στένωση αορτικής βαλβίδας,  $p=0,016$ , ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας,  $p=0,030$ , ενώ δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη στένωση και ανεπάρκεια των υπολοίπων βαλβίδων,  $p>0,05$ .

Τα αποτελέσματα επίσης έδειξαν ότι δυσμενέστερη έκβαση είχαν τα άτομα με ιστορικό εμμένουσας ΚΜ,  $p<0,001$ . Επίσης δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία διάγνωσης της ΚΜ,  $p>0,05$ , αλλά βρέθηκε ως προς τη βαρύτητα των συμπτωμάτων χειρότερη έκβαση να έχουν τα άτομα κατηγορίας 2b,  $p<0,001$ , και συχνότερα δεν τηρήθηκαν οι οδηγίες στην κατηγορία 2a,  $p=0,037$ .



Σε σχέση με τον τύπο του αντιπηκτικού και την έκβαση της ΚΜ βρέθηκε ότι παραμονή σε ΚΜ είχαν τα άτομα που έπαιρναν NOACS,  $p=0,001$ , ενώ οι οδηγίες τηρήθηκαν σε αυτούς που έπαιρναν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους,  $p=0,001$ . Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων,  $p>0,05$ . Τα άτομα τα οποία αναφέρουν ότι ακολουθούν την πρακτική «φάρμακα στην τσέπη», συχνότερα ανατάχθηκαν και έλαβαν εξιτήριο,  $p<0,001$ . Επίσης ίδια έκβαση παρατηρήθηκε στα άτομα με φαρμακευτική καρδιομετατροπή,  $p<0,001$ , ενώ βρέθηκε ότι τηρήθηκαν οι οδηγίες συχνότερα σε άτομα με ιστορικό χειρουργείου ανοιχτής καρδιάς,  $p=0,011$ .

Συχνότερα παρέμειναν στην κολπική μαρμαρυγή τα άτομα στα οποία δεν τηρήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες,  $p<0,001$

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας ANOVA, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την έκβαση, όπου ανάταξη και έξοδος παρατηρήθηκε στα νεότερα άτομα,  $p=0,001$ , τα ευρισκόμενα για περισσότερους μήνες σε μονοθεραπεία, με μεγαλύτερη τιμή κρεατινίνης, ενώ υψηλότερος δείκτης θρομβοεμβολικού κινδύνου CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc παρατηρήθηκε στα άτομα με ΚΑ, ΑΕΕ και θρομβοεμβολισμό. Πίνακας 5,6α,6β,7α,7β και 8.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα δημογραφικά του χαρακτηριστικά

<b>ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Φύλο	Άνδρες	47	55,3
	Γυναίκες	38	44,7
Ηλικία	<67	30	35,3
	68-79	26	30,6
	>80	29	34,1
ΔΜΣ	Επιθυμητό βάρος -25	27	31,8
	Υπέρβαρος 25-29,9	29	34,1
	Παχύσαρκος 30+	29	34,1
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμος/η	66	77,6
	Διάσταση/διαζευγμένος/η	3	3,5
	Χήρος/α	16	18,8
Μορφωτικό Επίπεδο	Απόφοιτος δημοτικού	25	29,4
	Απόφοιτος γυμνασίου	26	30,6
	Απόφοιτος λυκείου	18	21,2
	Απόφοιτος ΑΕΙ-ΤΕΙ	16	18,8
Επάγγελμα	Εργαζόμενος	30	33,5
	Συνταξιούχος	55	64,7
Κάπνισμα	Ναι	34	40,0
	Όχι	44	51,8
	Πρώην καπνιστής	7	8,2
Χρήση αλκοόλ	Ναι	7	8,2
	Όχι	78	91,8
Άσκηση	Ναι	9	10,6
	Όχι	76	89,4
Ηλικία διάγνωσης ΚΜ	-60	27	31,8
	61-74	34	40,0
	75+	24	28,2

ΠΙΝΑΚΑΣ 2α. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα κλινικά του χαρακτηριστικά (Συνυπάρχοντα νοσήματα)

<b>ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Συνυπάρχοντα νοσήματα (Ναι)	Οικογενειακό ιστορικό ΚΜ	21	24,7
	Οικογενειακό ιστορικό κυκλοφορικών νοσημάτων	38	44,7
	Αρτηριακή υπέρταση	72	84,7
	Στεφανιαία νόσος	31	36,5
	Σακχαρώδης διαβήτης	15	17,6
	Καρδιακή ανεπάρκεια	39	45,9
	υπερθυρεοειδισμός	6	7,1
	υποθυρεοειδισμός	17	20
	Δυσλιπιδαιμία	56	65,9
	Παθήσεις αναπνευστικού	20	23,5
	Αντένδειξη στα NOACs	7	8,2
	Στένωση αορτικής βαλβίδας	14	16,5
	Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας	12	14,1
	Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας	7	8,2
	Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας	32	37,6
	Ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας	16	18,8
	Ανεπάρκεια πνευμονικής βαλβίδας	1	1,2
	Αντικατάσταση βαλβίδας	6	7,1
	Συμπτωματική ΚΜ	83	97,6
	Ιστορικό χειρουργείου ανοικτής καρδιάς	9	10,6

ΠΙΝΑΚΑΣ 2β. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με κλινικά χαρακτηριστικά

<b>ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Διάρκεια Μονοθεραπείας σε μήνες	0 μήνες	26	30,6
	01-36 μήνες	25	29,4
	36+	34	40,0
Αντιπηκτικά κατ'οίκον	Ναι	59	69,4
	Όχι	26	30,6
Κατηγορία αντιπηκτικών που λαμβάνονται κατ' οίκον	VKAs	17	20,0
	NOACs	41	48,2
	Δε λαμβάνει	27	31,8
Ιστορικό διαγνωσμένης ΚΜ	Πρώτο επεισόδιο	18	21,2
	Παροξυσμική ΚΜ	35	41,2
	εμμένουσα	32	37,6
EHRA score-συμπτωματική ΚΜ	2a	58	68,2
	2b	27	31,8
Αντιπηκτικά ενδοноσοκομειακά	Ναι	77	90,6
	Όχι	8	9,4
Τύπος αντιπηκτικού ενδοноσοκομειακά	VKAs	6	7,1
	NOACs	48	56,5
	Δε λαμβάνει	7	8,2
	LMWH	24	28,2
Λαμβάνετε αντισταθμιστική αγωγή;	Ναι	18	21,2
	Όχι	67	78,8
PCI επί οξέος στεφανιαίου συνδρόμου	Ναι	7	8,2
	Όχι	78	91,8
Στρατηγική ελέγχου καρδιακής συχνότητας	Ναι	78	91,8
	Όχι	7	8,2
Έγινε κατάλυση;	Ναι	4	4,7
	Όχι	81	95,3
Φάρμακα στην τσέπη	Ναι	17	20,0
	Όχι	68	80,0
Τύπος φαρμ. Αγωγής στην τσέπη	προπαφαιρόνη	15	17,6
	φλεκαϊνίδη	2	2,4
	κανένα	68	77,6
Φαρμακευτική καρδιομετατροπή	Ναι	40	47,1
	Όχι	45	52,9
Ηλεκτρική καρδιομετατροπή	Ναι	4	4,7
	Όχι	81	95,3
Κατηγορία ελέγχου ρυθμού	Φλεκαϊνίδη	9	10,6
	Προπαφαιρόνη	17	20,0
	Αμιωδαρόνη	32	37,6
	Σοταλόλη	3	3,5
	Δεν έλαβε	24	28,2
Έκβαση κολπικής μαρμαρυγής	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	4	4,7
	Καρδιακή ανεπάρκεια	21	24,7
	Θάνατος	2	2,4
	Ανάταξη και έξοδος	34	40,0
	Θρομβοεμβολισμός	4	4,7
	Παραμονή σε ΚΜ	20	23,5
Τηρήθηκαν τα guidelines;	Ναι	53	62,4
	Όχι	32	37,6

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα εργαστηριακά ευρήματα

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ		n	%
Αιματοκρίτης	≤36%	46	54,1
	>36%	39	45,9
Κρεατινίνη	≤ 1,3 mg/dl	63	74,1
	> 1,3 mg/dl	22	25,9

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Σύγκριση του είδους έκβασης της κοιλιακής μαρμαρυγής σε σχέση με τα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		ΕΚΒΑΣΗ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ						p
		ΑΕΕ/ΚΑ/Θάνατος		Ανάταξη/Έξοδος		Παραμονή σε ΚΜ		
		n	%	n	%	n	%	
Ηλικία	<67	6	19,4	21	61,8	3	15,0	0,001
	68-79	11	35,5	6	17,6	9	45,0	
	80+	14	45,2	7	20,6	8	40,0	
Φύλο	Άνδρας	21	67,7	19	55,9	7	35,0	0,071
	Γυναίκα	10	32,3	15	44,1	13	65,0	
ΔΜΣ	Επιθυμητό βάρος <25	7	22,6	14	41,2	6	30,0	0,189
	Υπέρβαρος 25-29,9	13	41,9	12	35,3	4	20,0	
	Παχύσαρκος 30+	11	35,5	8	23,5	10	50,0	
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμος/η	22	71,0	30	88,2	14	70,0	0,160
	Διάσταση/διαζευγμένος/η/ χήρος/α	9	29,0	4	11,8	6	30,0	
Μορφωτικό Επίπεδο	Απόφοιτος δημοτικού	14	45,2	6	17,6	5	25,0	0,205
	Απόφοιτος γυμνασίου	8	25,8	10	29,4	8	40,0	
	Απόφοιτος λυκείου	6	19,4	9	26,5	3	15,0	
	Απόφοιτος ΑΕΙ-ΤΕΙ	3	9,7	9	26,5	4	20,0	
Επάγγελμα	Εργαζόμενος	8	25,8	19	55,9	3	15,0	0,004
	Συνταξιούχος	23	74,2	15	44,1	17	85,0	
Κάπνισμα	Ναι	11	35,5	15	44,1	8	40,0	0,777
	Όχι	20	64,5	19	55,9	12	60,0	
Χρήση αλκοόλ	Ναι	2	6,5	3	8,8	2	10,0	0,892
	Όχι	29	93,5	31	91,2	18	90,0	
Άσκηση	Ναι	2	6,5	6	17,6	1	5,0	0,222
	Όχι	29	93,5	28	82,4	19	95,0	
Ηλικία διάγνωσης ΚΜ	<60	9	29,0	15	44,1	3	15,0	0,066
	61-74	11	35,5	10	29,4	13	65,0	
	75+	11	35,5	9	26,5	4	20,0	
Τήρηση οδηγιών	Ναι	24	46,2	26	50,0	2	3,8	<0,001
	Όχι	6	18,8	8	25,0	18	56,2	

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Σύγκριση της συχνότητας τήρησης κατευθυντήριων οδηγιών σε σχέση με τα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		ΤΗΡΗΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ				p
		Ναι		Όχι		
		n	%	n	%	
Ηλικία	<67	20	37,7	10	31,3	0,559
	68-79	14	26,4	12	37,5	
	80+	19	35,8	10	31,3	
Φύλο	Άνδρας	34	64,2	13	40,6	0,029
	Γυναίκα	19	35,8	19	59,4	
ΔΜΣ	Επιθυμητό βάρος <25	20	37,7	7	21,9	0,016
	Υπέρβαρος 25-29,9	21	39,6	8	25	
	Παχύσαρκος 30+	12	22,6	17	53,1	
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμος/η	44	83,0	22	68,8	0,104
	Διάσταση/διαζευγμένος/η/ Χήρος/α	9	17,0	10	31,3	
Μορφωτικό Επίπεδο	Απόφοιτος δημοτικού	17	32,1	8	25,0	0,684
	Απόφοιτος γυμνασίου	17	32,1	9	28,1	
	Απόφοιτος λυκείου	11	20,8	7	21,9	
	Απόφοιτος ΑΕΙ-ΤΕΙ	8	15,1	8	25,0	
Επάγγελμα	Εργαζόμενος	20	37,7	10	31,3	0,357
	Συνταξιούχος	33	62,3	22	68,8	
Κάπνισμα	Ναι	21	36,9	13	40,6	0,553
	Όχι	31	60,4	19	59,4	
Χρήση αλκοόλ	Ναι	4	7,5	3	9,4	0,532
	Όχι	49	92,5	29	90,6	
Άσκηση	Ναι	6	11,3	3	9,4	0,542
	Όχι	47	88,7	29	90,6	
Ηλικία διάγνωσης ΚΜ	<60	18	34,0	9	28,1	0,328
	61-74	18	34,0	16	50,0	
	75+	17	32,1	7	21,9	

ΠΙΝΑΚΑΣ 6α. Σύγκριση του είδους έκβασης της κολπικής μαρμαρυγής σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		ΕΚΒΑΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ						p
		ΑΕΕ/ΚΑ/Θάνατος		Ανάταξη και έξοδος		Παραμονή σε ΚΜ		
		n	%	n	%	n	%	
Οικογενειακό ιστορικό ΚΜ	Ναι	13	41,9	6	17,6	2	10,0	0,017
	Όχι	18	58,1	28	82,4	18	90,0	
Οικογενειακό ιστορικό κυκλοφορικών νοσημάτων	Ναι	21	67,7	12	35,3	5	25,0	0,004
	Όχι	10	32,3	22	64,7	15	75,0	
Αρτηριακή υπέρταση	Ναι	27	87,1	28	82,4	17	85,0	0,868
	Όχι	4	12,9	6	17,6	3	15,0	
Στεφανιαία νόσος	Ναι	16	51,6	9	26,5	6	30,0	0,086
	Όχι	15	48,4	25	73,5	14	70,0	
Σακχαρώδης διαβήτης	Ναι	5	16,1	4	11,8	6	30,0	0,228
	Όχι	26	83,9	30	88,2	14	70,0	
Καρδιακή ανεπάρκεια	Ναι	23	74,2	8	23,5	8	40,0	<0,001
	Όχι	8	25,8	26	76,5	12	60,0	
Υπερθυρεοειδισμός	Ναι	3	9,7	2	6,1	1	5,0	0,780
	Όχι	28	90,3	31	93,9	19	95,0	
Υποθυρεοειδισμός	Ναι	4	12,9	8	23,5	5	25,0	0,460
	Όχι	27	87,1	26	76,5	15	75,0	
Δυσλιπιδαιμία	Ναι	20	64,5	19	55,9	17	85,0	0,091
	Όχι	11	35,5	15	44,1	3	15,0	
Παθήσεις αναπνευστικού	Ναι	8	25,8	8	23,5	4	20,0	0,892
	Όχι	23	74,2	26	76,5	16	80,0	
Αντένδειξη στα NOACs	Ναι	3	9,7	3	8,8	1	5,0	0,828
	Όχι	28	90,3	31	91,2	19	95,0	
Στένωση αορτικής βαλβίδας	Ναι	9	29,0	1	2,9	4	20,0	0,016
	Όχι	22	71,0	33	97,1	16	80,0	
Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας	Ναι	8	25,8	1	2,9	3	15,0	0,030
	Όχι	23	74,2	33	97,1	17	85,0	
Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας	Ναι	3	9,7	3	8,8	1	5,0	0,828
	Όχι	28	90,3	31	91,2	19	95,0	
Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας	Ναι	12	38,7	13	38,2	7	35,0	0,961
	Όχι	19	61,3	21	61,8	13	65,0	
Ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας	Ναι	9	29,0	4	11,8	3	15,0	0,181
	Όχι	22	71,0	30	88,2	17	85,0	

ΠΙΝΑΚΑΣ 6β. Σύγκριση του είδους έκβασης της κολπικής μαρμαρυγής σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ (συνέχεια)		ΕΚΒΑΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ						
		ΑΕΕ/ΚΑ/Θάνατος		Ανάταξη και έξοδος		Παραμονή σε ΚΜ		p
		n	%	n	%	n	%	
Αντικατάσταση βαλβίδας	Ναι	4	12,9	1	2,9	1	5,0	0,270
	Όχι	27	87,1	33	97,1	19	95,0	
Ιστορικό χειρουργείου ανοικτής καρδιάς	Ναι	5	16,1	4	11,8	0	0,0	0,181
	Όχι	26	83,9	30	88,2	20	100,0	
Διάρκεια μονοθεραπείας σε μήνες	0 μήνες	8	25,8	18	52,9	0	0,0	0,001
	01-36 μήνες	9	29,0	9	26,5	7	35	
	36+	14	45,2	7	20,6	13	65,0	
Αντιπηκτικά κατ' οίκον	Ναι	23	74,2	16	47,1	20	100,0	<0.001
	Όχι	8	25,8	18	52,9	0	0,0	
Κατηγορία αντιπηκτικών που λαμβάνονται κατ' οίκον	VKAs	11	35,5	5	14,7	1	5,0	<0,001
	NOACs	11	35,5	11	32,4	19	95,0	
	Δε λαμβάνει	9	29,0	18	52,9	0	0,0	
Ιστορικό διαγνωσμένης ΚΜ	Πρώτο επεισόδιο	6	19,4	12	35,3	0	0,0	<0.001
	Παροξυσμική	6	19,4	19	55,9	10	50,0	
	Εμμένουσα	19	61,3	3	8,8	10	50,0	
EHRA score-συμπτωματική ΚΜ	2a	11	35,5	31	91,2	16	80,0	<0.001
	2b	20	64,5	3	8,8	4	20,0	
Αντιπηκτική αγωγή ενδονοσοκομειακά	Ναι	30	96,8	27	79,4	20	100,0	0,015
	Όχι	1	3,2	7	20,6	0	0,0	
Τύπος αντιπηκτικού ενδονοσοκομειακά	NOACs	13	50,0	16	59,3	19	100,0	<0.001
	LMWH	13	50,0	11	40,7	0	0,0	
Λαμβάνετε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή;	Ναι	6	19,4	7	20,6	5	25,0	0,885
	Όχι	25	80,6	27	79,4	15	75,0	
PCI επί οξέος στεφανιαίου συνδρόμου	Ναι	6	19,4	1	2,9	0	0,0	0,017
	Όχι	25	80,6	33	97,1	20	100,0	
Στρατηγική ελέγχου καρδιακής συχνότητας	Ναι	28	90,3	30	88,2	20	100,0	0,295
	Όχι	3	9,7	4	11,8	0	0,0	
Φάρμακα στην τσέπη	Ναι	0	0,0	16	47,1	1	5,0	<0,001
	Όχι	31	100,0	18	52,9	19	95,0	
Φαρμακευτική καρδιομετατροπή	Ναι	11	35,5	28	82,4	1	5,0	<0,001
	Όχι	20	64,5	6	17,6	19	95,0	



ΠΙΝΑΚΑΣ 7α. Σύγκριση της συχνότητας τήρησης κατευθυντήριων οδηγιών σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		ΤΗΡΗΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ				p
		Ναι		Όχι		
		n	%	n	%	
Οικογενειακό ιστορικό ΚΜ	Ναι	15	28,3	6	18,8	0,235
	Όχι	38	71,7	26	81,3	
Οικογενειακό ιστορικό κυκλοφορικών νοσημάτων	Ναι	27	50,9	11	34,4	0,103
	Όχι	26	49,1	21	65,6	
Αρτηριακή υπέρταση	Ναι	46	86,8	26	81,3	0,348
	Όχι	7	13,2	6	18,8	
Στεφανιαία νόσος	Ναι	22	41,5	9	28,1	0,156
	Όχι	31	58,5	23	71,9	
Σακχαρώδης διαβήτης	Ναι	8	15,1	7	21,9	0,305
	Όχι	45	84,9	25	78,1	
Καρδιακή ανεπάρκεια	Ναι	27	50,9	12	37,5	0,163
	Όχι	26	49,1	20	62,5	
Υπερθυρεοειδισμός	Ναι	4	7,7	2	6,3	0,585
	Όχι	48	92,3	30	93,8	
Υποθυρεοειδισμός	Ναι	12	22,6	5	15,6	0,312
	Όχι	41	77,4	27	84,4	
Δυσλιπιδαιμία	Ναι	34	64,2	22	68,8	0,424
	Όχι	19	35,8	10	31,3	
Παθήσεις αναπνευστικού	Ναι	14	26,4	6	18,8	0,297
	Όχι	39	73,6	26	81,3	
Αντένδειξη στα NOACs	Ναι	5	9,4	2	6,3	0,468
	Όχι	48	90,6	30	93,8	
Στένωση αορτικής βαλβίδας	Ναι	6	11,3	8	25,0	0,091
	Όχι	47	88,7	24	75,0	
Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας	Ναι	9	17,0	3	9,4	0,261
	Όχι	44	83,0	29	90,6	
Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας	Ναι	5	9,4	2	6,3	0,468
	Όχι	48	90,6	30	93,8	
Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας	Ναι	20	37,7	12	37,5	0,585
	Όχι	33	62,3	20	62,5	
Ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας	Ναι	10	18,9	6	18,8	0,613
	Όχι	43	81,1	26	81,3	
Αντικατάσταση βαλβίδας	Ναι	5	9,4	1	3,1	0,262
	Όχι	48	90,6	31	96,9	

ΠΙΝΑΚΑΣ 7β. Σύγκριση της συχνότητας τήρησης κατευθυντήριων οδηγιών σε σχέση με τα κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ(συνέχεια)		ΤΗΡΗΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ				p
		Ναι		Όχι		
		n	%	n	%	
Ιστορικό χειρουργείου ανοικτής καρδιάς	Ναι	9	17,0	0	0,0	0,011
	Όχι	44	83,0	32	100,0	
Διάρκεια Μονοθεραπείας σε μήνες	0 μήνες	20	37,7	6	18,8	0,184
	01-36 μήνες	14	26,4	11	34,3	
	36+	19	35,8	15	46,9	
Αντιπηκτικά κατ' οίκον	Ναι	34	64,2	25	78,1	0,133
	Όχι	19	35,8	7	21,9	
Κατηγορία αντιπηκτικών κατ' οίκον	VKAs	15	28,3	2	6,3	0,002
	NOACs	18	34,0	23	71,9	
	Δεν λαμβάνει	20	37,7	7	21,9	
Ιστορικό διαγνωσμένης ΚΜ	1 <sup>ο</sup> επεισόδιο	13	24,5	5	15,6	0,394
	Παροξυσμική	19	35,8	16	50,0	
	Εμμένουσα	21	36,9	11	34,4	
EHRA score-συμπτωματική ΚΜ	2a	32	60,4	26	81,3	0,037
	2b	21	39,6	6	18,8	
Αντιπηκτική αγωγή ενδονοσοκομειακά	Ναι	47	88,7	30	93,8	0,358
	Όχι	6	11,3	2	6,3	
Τύπος αντιπηκτικού ενδονοσοκομειακά	NOACs	23	52,3	25	89,3	0,001
	LMWH	21	47,7	3	10,7	
Λαμβάνετε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή;	Ναι	11	20,8	7	21,9	0,555
	Όχι	42	79,2	25	78,1	
PCI επί οξέος στεφανιαίου συνδρόμου	Ναι	7	13,2	0	0,0	0,031
	Όχι	46	86,8	32	100,0	
Στρατηγική ελέγχου καρδιακής συχνότητας	Ναι	48	90,6	30	93,8	0,468
	Όχι	5	9,4	2	6,3	
Φάρμακα στην τσέπη	Ναι	13	24,5	4	12,5	0,143
	Όχι	40	75,5	28	87,5	
Φαρμακευτική καρδιομετατροπή	Ναι	29	54,7	11	34,4	0,055
	Όχι	24	45,3	21	65,6	

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Σύγκριση του είδους έκβασης της κοιλιακής μαρμαρυγής σε σχέση με τα κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΕΚΒΑΣΗ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ						
	ΑΕΕ/Καρδιακή ανεπ./Θάνατος		Ανάταξη και έξοδος		Παραμονή σε ΚΜ		p
	n	$\bar{X}\pm SD$	n	$\bar{X}\pm SD$	n	$\bar{X}\pm SD$	
Ηλικία	31	75,8±11,7	34	66,2±13,6	20	77,8±9,5	0,001
BMI	31	29,1±5,7	34	27,1±6,0	20	29,7±5,9	0,201
Διάρκεια μονοθεραπείας σε μήνες	31	51,7±56,1	34	16,8±27,2	20	63,9±39,2	<0,001
Αιματοκρίτης	31	35,8±5,3	34	37,8±5,2	20	51,9±71,4	0,235
Κρεατινίνη	31	1,1±0,5	34	1,0±0,5	20	1,4±0,6	0,014
Ηλικία διάγνωσης ΚΜ	31	68,6±11,6	34	63,9±13,3	20	70±8,3	0,129
Δείκτης εκτίμησης θρομβοεμβολικού κινδύνου	31	4,1±1,0	34	2,7±1,5	20	4,0±1,3	<0,001
Δείκτης εκτίμησης αιμορραγικού κινδύνου	31	2,0±0,6	34	1,6±1,0	20	1,8±0,5	0,099

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει διαφορά στην έκβαση εξαιτίας της διαχείρισης της κοιλιακής μαρμαρυγής, ειδικότερα όσον αφορά την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και των λοιπών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Παρόλη τη συνεχιζόμενη αναθεώρηση των κατευθυντηρίων οδηγιών, παραμένει ασαφές κατά πόσον οι ιατροί τις ακολουθούν.<sup>162</sup> Μάλιστα σε μελέτη σύγκρισης του αιμορραγικού κινδύνου και του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς, όπου χρησιμοποιούνται ή δεν χρησιμοποιούνται τα ανωτέρω αναφερόμενα εργαλεία αξιολόγησης, προκύπτουν αποτελέσματα υπο- ή υπερεκτίμησης των κινδύνων αυτών.<sup>163</sup> Άλλες μελέτες δείχνουν, ότι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια χορήγησης από του στόματος αντιπηκτικά ή ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΑΕΕ, δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.<sup>8,164,165</sup>

Στην παρούσα μελέτη, ως προς τις εκβάσεις της ΚΜ, ΑΕΕ εμφάνισε το 4,7%, ΚΑ το 24,7%, θάνατο το 2,4% ανάταξη και έξοδο το 40%, θρομβοεμβολισμό το 4,7%, ενώ σε ΚΜ παρέμεινε το 23,5%. Το χαμηλό ποσοστό στα ΑΕΕ εξηγείται πιθανόν λόγω της ύπαρξης διαφόρων τύπων ΚΜ και της διαφορετικής αναγκαιότητας, με βάση τους παράγοντες κινδύνου, για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Η ΚΜ οφείλεται το 15% των ΑΕΕ στις Η.Π.Α.<sup>166</sup> Μελέτη που έγινε στην Ελλάδα (MANAGE AF) και συμπεριέλαβε 603 ασθενείς με όλους τους τύπους ΚΜ, ανέδειξε ποσοστό ΑΕΕ 9,2%.<sup>167</sup> Επιπλέον αναδεικνύεται ο ρόλος του τύπου της ΚΜ στην πρόκληση θρομβοεμβολισμού και θανάτου, με την εμμένουσα και μόνιμη ΚΜ να σχετίζεται με αυτούς, όπου μελέτη που διενεργήθηκε σε μεγαλύτερο δείγμα 1052 ασθενών με ΚΜ, εμφάνισε ποσοστό θανάτου 37,3%.<sup>168</sup> Στη βιβλιογραφία μελετάται κυρίως η επανεμφάνιση ΚΜ, μετά από διενέργεια κατάλυσης. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς που ανατάχθηκαν ενδονοσοκομειακά μετά από επεισόδιο ΚΜ ή για αυτούς που παρέμειναν σε ΚΜ.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες τηρήθηκαν στο 62,4% των ασθενών, ενώ στο 37,6% δεν τηρήθηκαν. Η μη τήρηση αφορούσε σε υποθεραπεία ή υπερθεραπεία στην αντιπηκτική αγωγή, σε αστοχίες στη στρατηγική ελέγχου του ρυθμού με ύπαρξη νόσων όπου αντενδείκνυται η χορήγηση σκευασμάτων, σε λανθασμένη διενέργεια καρδιομετατροπής χωρίς να ακολουθηθεί το πρωτόκολλο, σε μη σωστή αξιολόγηση της αναγκαιότητας αντιπηκτικής αγωγής βάση του δείκτη CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc και του HAS-BLED. Πιθανοί ιατρικοί λόγοι συνιστούν η μη ύπαρξη ιστορικού

ΑΕΕ ή παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου, λιγότερες συννοσηρότητες, αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος, ΠΚΜ ή έλλειψη συμπτωματολογίας, η διενέργεια ηλεκτρικής ανάταξης μετά την έναρξη ΟΑCs, η αναγκαιότητα χορήγησης  $\geq 2$  δόσεων αντιπηκτικής αγωγής ημερησίως. Πολλαπλοί είναι και οι λόγοι, όπου οι ασθενείς δεν τηρούν τις ιατρικές οδηγίες (νεαρή ή προχωρημένη ηλικία, άγνοια προβλημάτων υγείας, άγνοια αναγκαιότητας λήψης των αντιπηκτικών, φόβος πρόκλησης αιμορραγικών επεισοδίων, υπερπληροφόρηση, θυμός και άγχος λόγω της διάγνωσης, φόρτος εργασίας, οικονομικοί λόγοι, κίνδυνος πτώσεων, άρνηση λήψης αγωγής από το οικογενειακό περιβάλλον του ασθενούς). Η μη τήρηση των οδηγιών ωστόσο εξαρτάται και από γεωγραφικούς παράγοντες, το σύστημα υγείας κάθε χώρας, αλλά και τη σωστή διαστρωμάτωση κινδύνου λόγω ΚΜ.<sup>169,170</sup>

Μελέτη που διενεργήθηκε το 2020, αξιολόγησε έρευνες από διάφορες χώρες, και πραγματεύεται την τήρηση των οδηγιών. Τα ποσοστά μη τήρησης ποικίλουν από 4,4-95,2%. Όσον αφορά την Ελλάδα ανέδειξε υποθεραπεία των ασθενών με ΚΜ σε ποσοστό 14,6%. Στην Ιταλία και Ισπανία το ποσοστό φτάνει στο 59,1%. Στη Βόρεια Αμερική, φαίνεται ότι δε δίνονται ΟΑCs στο 39,3-43% των ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια. Παρομοίως η ελληνική μελέτη MANAGE AF διαπίστωσε μη τήρηση των οδηγιών.<sup>171,172</sup> Παρόλα αυτά υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πολύ μικρότερα ποσοστά μη τήρησης των οδηγιών, όπως αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε στην Ταιβάν, και ανέδειξε ποσοστό τήρησης των οδηγιών 13%.<sup>173</sup>

Στην παρούσα μελέτη σε σχέση με την ηλικία παρατηρήθηκε συχνότερα ανάταξη ΚΜ με έξοδο από το νοσοκομείο, στην ηλικία <67 ετών, ενώ δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την τήρηση των κατευθυντηρίων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2020,  $p=0,559$ . Τα αποτελέσματα υποστηρίζονται από τη βιβλιογραφία, όπου οι νεότεροι σε ηλικία (<67 ετών), φαίνονται υγιέστεροι και εμφανίζουν λιγότερους θανάτους και καλύτερη έκβαση ΚΜ συγκριτικά με τους γηραιότερους. Επίσης φαίνεται σημαντική μη τήρηση των οδηγιών στις προχωρημένες ηλικίες, κυρίως λόγω υποθεραπείας των ατόμων αυτών (μη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής), λόγω φόβου πρόκλησης αιμορραγικών επεισοδίων.<sup>3,169,174-176</sup>

Σε σχέση με το φύλο, βρέθηκε μια οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά με τους άνδρες να έχουν τη χειρότερη έκβαση, όπως επίσης συχνότερα οι οδηγίες τηρήθηκαν στους άνδρες. Όσον αφορά τη θνησιμότητα, φαίνεται ότι οι άνδρες

εμφανίζουν μικρότερη διάρκεια ζωής σε σχέση με τις γυναίκες, πιθανόν λόγω μεγαλύτερου ποσοστού εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, φαίνεται ότι οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ και ΚΑ από τους άνδρες.<sup>175,177</sup> Το γυναικείο φύλο φαίνεται, ότι ενώ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πρόκληση ΑΕΕ σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους, δεν αξιολογείται πάντα ως προς τη χορήγηση ΟΑCs, ενδεχομένως διότι φαίνεται ότι οι γυναίκες τείνουν να αρνηθούν τη συγκεκριμένη θεραπεία.<sup>169,171</sup>

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην έκβαση της ΚΜ, ως προς το ΔΜΣ, αλλά συχνότερα δεν τηρήθηκαν οι οδηγίες στους παχύσαρκους. Ο ΔΜΣ αποτελεί παράγοντα κινδύνου πρόκλησης ΑΕΕ/ΚΑ/θανάτων από ΚΜ, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω. Μελέτες δείχνουν ότι η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την πρόοδο της ΚΜ από παροξυσμική σε εμμένουσα. Στη βιβλιογραφία έχει μελετηθεί κυρίως η τήρηση των οδηγιών ως προς τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και η πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς αυτούς και όχι η τήρηση των οδηγιών της ΚΜ στο σύνολο τους.<sup>169, 177-179</sup>

Επιπρόσθετα δεν ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην έκβαση και στην τήρηση των οδηγιών σε σχέση με την οικογενειακή κατάσταση και το εκπαιδευτικό επίπεδο. Ωστόσο, σουηδική μελέτη, δείχνει ότι οι έγγαμοι ασθενείς εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά θνησιμότητας από τους άγαμους/διαζευγμένους/χήρους.<sup>180</sup> Σε άλλη δανική μελέτη, φάνηκε ότι οι έγγαμοι εμφανίζουν αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με τους άγαμους.<sup>181</sup> Παράλληλα το μορφωτικό επίπεδο φαίνεται ότι επηρεάζει τη θνησιμότητα και την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, λόγω ΚΜ.<sup>180,182</sup>

Στα άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό ΚΜ, ήταν χειρότερη η έκβαση, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στην τήρηση των οδηγιών, με τα ίδια ευρήματα να παρατηρούνται και στα άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Το αποτέλεσμα συμφωνούν με κλινική μελέτη, η οποία δείχνει ότι ασθενείς με ιστορικό ΚΜ τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά ΑΕΕ και καρδιαγγειακό θάνατο.<sup>183</sup>

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ύπαρξη ΑΥ, καρδιαγγειακής νόσου, ΣΔ, παθήσεις θυρεοειδούς αδένα, κάπνισμα, χρήση αλκοόλ, δυσλιπιδαιμία, παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, σωματική

δραστηριότητα, αντένδειξη στα NOACs, αλλά βρέθηκε ότι τα άτομα που έπασχαν από ΚΑ συχνότερα είχαν δυσμενέστερη έκβαση, χωρίς να υπάρχει διαφορά στην τήρηση των οδηγιών. Μελέτες δείχνουν ότι το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα επανεμφάνισης ΚΜ στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες, για τους οποίους βρέθηκε ότι αυξάνει τη θνησιμότητα από ΚΜ. Παράλληλα στους καπνιστές τείνουν να τηρούνται σε μικρότερο ποσοστό οι οδηγίες διαχείρισης της ΚΜ.<sup>176, 184</sup>

Ως προς την υπέρταση, στη βιβλιογραφία φαίνεται ότι ακολουθούνται οι οδηγίες χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής με μια τάση υπερθεραπείας, όπως προκύπτει και από την μελέτη του 2015 από την EuroObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry.<sup>169,176,185</sup>

Ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου από όλες τις αιτίες, αλλά και τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου στο έτος, σε ασθενείς που πάσχουν από μη βαλβιδική ΚΜ, αποτελώντας ανεξάρτητο παράγοντα πρόκλησης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτων από όλες τις αιτίες, αλλά όχι πρόκλησης ΑΕΕ. Επιπλέον όσον αφορά την πρόοδο της ΚΜ, η ύπαρξη ΣΔ βοηθά στην εξέλιξή της νόσου από παροξυσμική σε εμμένουσα<sup>186</sup>, ενώ σύμφωνα με την EORP-AF, ακολουθείται τήρηση των οδηγιών.<sup>169</sup>

Η ΣΝ αποτελεί κυρίαρχο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα και θάνατο και πολλές φορές συνυπάρχει με την ΚΜ. Η τήρηση των οδηγιών σε αυτούς τους ασθενείς, ειδικά ως προς τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής δεν υποστηρίζεται από τη βιβλιογραφία. Ως προς τις θυρεοειδοπάθειες υπάρχει τήρηση των οδηγιών, ενώ αντίθετα η δυσλιπιδαιμία αποτελεί πάθηση, όπου αυτές δεν τείνουν να τηρούνται. Ομοίως στις αναπνευστικές παθήσεις με κυριότερη τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια φαίνεται πως οι οδηγίες δεν τηρούνται.<sup>169,171</sup> Στη μελέτη SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), φάνηκε ότι η ΚΑ με ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ή κατηριοποίηση κατά New York Heart Association (NYHA) II, III, αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας, ενδεχομένως λόγω προοδευτικής επιδείνωσης της ΚΑ, όπως διαπιστώθηκε και στην παρούσα μελέτη.<sup>187</sup> Σε μετανάλυση 10 μελετών φάνηκε ότι η επίπτωση του ΑΕΕ ήταν περίπου ίδια για ασθενείς με διατηρημένο και μειωμένο ΚΕ. Η απουσία ΚΑ σηματοδοτεί καλύτερη πρόγνωση.<sup>188</sup> Ωστόσο φαίνεται ότι σε αυτούς τους ασθενείς οι οδηγίες ακολουθούνται σε μικρότερο βαθμό.<sup>169,171</sup>

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δυσμενέστερη έκβαση είχαν τα άτομα με ιστορικό εμμένουσας ΚΜ. Παραπάνω αναφέρθηκε ότι τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με την αναδρομική μελέτη κοορτής που διενεργήθηκε στην Ελλάδα, μια post hoc ανάλυση της MISOAC-AF (Motivational Interviewing to Support Oral AntiCoagulation Adherence in patients with non-valvular Atrial Fibrillation).<sup>168</sup> Η ΠΚΜ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα μη χορήγησης ΟΑCs από τους ιατρούς και μη τήρησης των οδηγιών.<sup>189</sup>

Ομοίως δυσμενέστερη έκβαση είχαν τα άτομα τα οποία είχαν στένωση αορτικής βαλβίδας (ΑΒ), ανεπάρκεια ΑΒ, ενώ δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη στένωση και ανεπάρκεια των υπολοίπων βαλβίδων,  $p > 0,05$ . Μελέτη έδειξε ότι σε follow up 2,3 ετών ασθενών με ΚΜ και στένωση ΑΒ, η θνησιμότητα ήταν αυξημένη σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, ενώ δεν υπήρχε σημαντική σχέση μεταξύ της βαρύτητας της νόσου και της θνησιμότητας.<sup>190</sup> Αυξημένη ήταν και η πρόκληση ΑΕΕ λόγω συνύπαρξης ΚΜ και ανεπάρκειας ΑΒ, σε σύγκριση με αυτούς που δεν έπασχαν από ανεπάρκεια ΑΒ, όπως φάνηκε σε post hoc ανάλυση της μελέτης ARISTOTLE.<sup>170</sup> Η τήρηση των οδηγιών στους ασθενείς με βαλβιδοπάθεια φαίνεται ότι δεν ακολουθείται.<sup>169</sup>

Επίσης δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία διάγνωσης της ΚΜ, αλλά βρέθηκε ως προς τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, χειρότερη έκβαση να έχουν τα άτομα κατηγορίας 2b, και συχνότερα δεν τηρήθηκαν οι οδηγίες στην κατηγορία 2a. Η συμπτωματολογία φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας τήρησης των οδηγιών. Στη μελέτη ORBIT AF, (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF), όπου συμμετείχαν 10087 ασθενείς, φάνηκε συσχέτιση της συμπτωματολογίας και της μειωμένης ποιότητας ζωής, με μεγαλύτερο κίνδυνο για νοσηλεία, όμως δεν αναδείχτηκε σχέση μεταξύ της συμπτωματολογίας και του κινδύνου θανάτου ή άλλων συμβαμάτων. Ωστόσο φαίνεται ότι η κατάταξη των συμπτωμάτων κατά EHRA, σχετίζεται με υπερθεραπεία και μη τήρησή τους, όπως φάνηκε και από τα δεδομένα της παρούσας μελέτης.<sup>169,191</sup>

Τα άτομα τα οποία υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή στο σπίτι βρέθηκε ότι συχνότερα παραμένουν σε ΚΜ, αλλά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την τήρηση των οδηγιών. Ως προς τη διάρκεια της μονοθεραπείας σε μήνες, βρέθηκε ότι παραμονή σε ΚΜ παρατηρήθηκε στα άτομα που ελάμβαναν αγωγή για διάστημα  $> 36$  μήνες, χωρίς να υπάρχει στατιστικά



σημαντική σχέση με την τήρηση των οδηγιών. Ωστόσο η μελέτη CODE AF από τη Νότια Κορέα, δείχνει ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη συνταγογράφηση αντιπηκτικών μεταξύ ανδρών και γυναικών, ενώ φαίνεται ότι οι γυναίκες υποθεραπεύονται.<sup>192</sup> Σε σχέση με την κατηγορία των αντιπηκτικών που λαμβάνονταν κατ' οίκον βρέθηκε ότι τα άτομα που παρέμεναν σε ΚΜ έπαιρναν συχνότερα NOACs, και στην ίδια ομάδα δεν τηρήθηκαν οι οδηγίες. Στη βιβλιογραφία, φαίνεται ότι υπάρχει αυξημένη τάση συνταγογράφησης NOACs, ώστε να επιτυγχάνεται καλύτερη ιατρική συμμόρφωση ως προς τις οδηγίες. Τα δεδομένα για την τήρηση των οδηγιών σε ασθενείς υπό NOACs και VKAs είναι αντικρουόμενα, δείχνοντας μικρή ή ανύπαρκτη διαφορά, ενώ σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει καλύτερη συμμόρφωση με τις οδηγίες υπό αγωγή NOACs.<sup>193</sup>

Σε σχέση με τον τύπο του αντιπηκτικού και την έκβαση της ΚΜ βρέθηκε ότι παραμονή σε ΚΜ είχαν τα άτομα που έπαιρναν NOACs, ενώ οι οδηγίες τηρήθηκαν σε αυτούς που έπαιρναν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, πιθανόν λόγω της εύκολης διαχείρισής τους ως αγωγή «γέφυρα» και τη μη ανάγκη για έλεγχο της αντιπηκτικής τους δράσης. Από τη βιβλιογραφία φαίνεται παρόλα αυτά ίδια, ή και καλύτερη αποτελεσματικότητα των NOACs σε σχέση με τα VKAs ως προς την πρόληψη εμφάνισης ΑΕΕ/θρομβοεμβολισμού/θανάτου.<sup>8,194</sup>

Τα άτομα τα οποία αναφέρουν ότι ακολουθούν την πρακτική «φάρμακα στην τσέπη», συχνότερα ανατάχθηκαν και έλαβαν εξιτήριο. Επίσης ίδια έκβαση παρατηρήθηκε στα άτομα με φαρμακευτική καρδιομετατροπή. Βέβαια να σημειωθεί ότι η προπαφαινόνη σχετίζεται με μικρή ικανότητα επαναφοράς φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ, διάρκειας άνω των 2 εβδομάδων.<sup>195</sup> Τα αποτελέσματα της μελέτης συμφωνούν με το ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν τη σωστή αγωγή ελέγχου ρυθμού, παρουσιάζουν λιγότερα επεισόδια επανεμφάνισης ΚΜ, λιγότερες νοσηλείες λόγω ΚΜ ή παρεμβάσεις που σχετίζονται με αυτήν.<sup>196</sup>

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Ο μικρός αριθμός του δείγματος είχε ως αποτέλεσμα περιορισμένα αποτελέσματα εκβάσεων ΑΕΕ/θανάτου/ΚΑ. Παρόλα αυτά κατάφερε να ελέγξει τη χρήση των κατευθυντηρίων οδηγιών στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, χωρίς να

μπορεί να διαχωρίσει την υποθεραπεία από την υπερθεραπεία. Η ανάταξη αλλά και παραμονή των ασθενών σε ΚΜ, χωρίς εμφάνιση άλλων επιπλοκών, σχετίζεται με την τάση για τήρηση των οδηγιών.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ**

Η τήρηση των οδηγιών και του μοτίβου ABC, συνδέεται με καλύτερα αποτελέσματα ως προς την πρόκληση ΑΕΕ και αιμορραγιών, καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κίνδυνο θανάτου από όλες τις αιτίες, βελτίωση συμπτωματολογίας και ποιότητας ζωής, καθώς και με μικρότερη επιβάρυνση του συστήματος υγείας. Απαιτεί ολιστική προσέγγιση από την ιατρική κοινότητα, συνεχή επιμόρφωση, αλλά και συνεχή ενημέρωση των ασθενών ως προς την αναγκαιότητα και τη σωστή επιλογή της αγωγής, συζητώντας μαζί τους για την επίτευξη της καλύτερης διαχείρισης της νόσου. Η διενέργεια περισσότερων τέτοιων ερευνών θα φέρει στο φως τις ελλείψεις του συστήματος υγείας ως προς την εκπαίδευση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού, με στόχο πάντα τη βέλτιστη παροχή υπηρεσιών.

## ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΤΗΡΗΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ (2020) – ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή παρατεταμένη καρδιακή αρρυθμία στους ενήλικους και προκαλεί σημαντική κλινική επιβάρυνση. Επίσης, αυξάνει τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 4-5 φορές.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η εκτίμηση της έκβασης ασθενών με κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με την τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών του 2020.

**Υλικό και Μέθοδος:** Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 85 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που προσέρχονταν για νοσηλεία και παρακολούθηση της κατάστασης υγείας τους στο Γ.Ν.Α «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ». Η συλλογή των δεδομένων έγινε με τη συμπλήρωση ειδικού κλινικού πρωτοκόλλου, που κατασκευάστηκε για τις ανάγκες της μελέτης και τα στοιχεία συλλέχθηκαν από τους φακέλους των ασθενών και από τους ίδιους τους ασθενείς.

**Αποτελέσματα:** Σε κολπική παρέμεινε το 23,5%. Οι κατευθυντήριες οδηγίες τηρήθηκαν σε ποσοστό 62,4%. ΑΕΕ/ Θάνατος συχνότερα παρατηρήθηκε στα άτομα >80 ετών,  $p=0,001$ , στους ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΚΜ,  $p=0,017$ , με καρδιακή ανεπάρκεια,  $p<0,001$ , με στένωση αορτικής βαλβίδας,  $p=0,016$ , με εμμένουσα ΚΜ,  $p<0,001$ , και με EHRA SCORE 2b,  $p<0,001$ . Συχνότερα οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν τηρήθηκαν από στις γυναίκες,  $p=0,029$ , στους παχύσαρκους,  $p=0,016$ , στα άτομα που λαμβάνουν NOACs,  $p=0,002$ , στους ασθενείς με EHRA SCORE 2a,  $p=0,037$  και στα άτομα με παραμονή σε κολπική μαρμαρυγή,  $p<0,001$ .

**Συμπεράσματα.:** Η τήρηση των οδηγιών και του μοτίβου ABC, συνδέεται με καλύτερα αποτελέσματα ως προς την πρόκληση των επιπλοκών της κολπικής μαρμαρυγής. Γενικά, η έκβαση των ασθενών με ΚΜ και η τήρηση των οδηγιών εξαρτάται από δημογραφικούς, κλινικούς παράγοντες και το είδος θεραπείας. Η διενέργεια περισσότερων τέτοιων ερευνών θα ωφελήσει την επιστημονική κοινότητα, αλλά και τους πάσχοντες με την πρόληψη των επιπλοκών.

**Λέξεις κλειδιά:** Κολπική μαρμαρυγή, Κατευθυντήριες οδηγίες, έκβαση, επιπλοκές

# OUTCOMES OF ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS IN REGARD TO THE ADHERENCE TO THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY 2020 GUIDELINES – COMPARATIVE STUDY

## ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia in adults and causes significant clinical burden, as it increases the risk of stroke by 4-5 times.

**Objective:** The purpose of this study was to assess the adherence to the 2020 European Society of Cardiology guidelines, assessing the outcomes among patients with atrial fibrillation

**Material and Method:** The sample of the study consisted of 85 patients with atrial fibrillation, hospitalised and treated at Athens General Hospital "Hippokrateion". The data collection was performed by completing a purpose designed clinical protocol. The data were collected via interview and related hospital patient files, after permission.

**Results:** 23,5% of the patients remained in atrial fibrillation. There was a 62,4% adherence to the guidelines. Stroke/death was more common in patients over 80 years old ( $p=0,001$ ), with positive family history ( $p=0,017$ ), diagnosed heart failure, ( $p<0,001$ ), aortic valve stenosis ( $p=0,016$ ), persistent atrial fibrillation ( $p<0,001$ ), with EHRA SCORE 2b ( $p<0,001$ ). Women, ( $p=0,029$ ), obese patients ( $p=0,016$ ), on NOACs ( $p=0,002$ ), with EHRA SCORE 2a ( $p=0,037$ ), remaining in atrial fibrillation ( $p<0,001$ ) in spite of treatment, were more likely to fail 2020 related guidelines.

**Conclusion:** Adherence to guideline and the ABC pathway appears insufficient with associated complications. Demographic characteristics, clinical factors, and treatment strategy appear to statistically affect outcomes. Additional accumulating research will provide the evidence for fine tuning of medical strategy

**Keywords:** Atrial fibrillation, guidelines, outcome, complications

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Król-Józaga B., Atrial fibrillation detection using convolutional neural networks on 2-dimensional representation of ECG signal, *Biomedical Signal Processing and Control*, in progress April 2022, Volume 74, 103470
2. Tousoulis D. Biomarkers in Atrial Fibrillation; From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Curr Med Chem.* 2019;26(5):762-764. doi:10.2174/092986732605190422092911
3. Staerk L., Sherer J.A., Ko D., Benjamin E.J., Helm R.H. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501-1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
4. Morin D.P., Bernard M.L., Madias C., Rogers P.A., Thihalolipavan S., Estes N.A. 3rd. The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(12):1778-1810. doi:10.1016/j.mayocp.2016.08.022
5. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., A Lane D., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C.L., ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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 ESC [published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):507] [published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):546-547] [published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Oct 21;42(40):4194]. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
6. Lau D.H., Linz D., Sanders P. New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. *Card Electrophysiol Clin.* 2019;11(4):563-571. doi:10.1016/j.ccep.2019.08.007

7. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/atrial-fibrillation/symptoms-causes/syc-20350624>. Atrial fibrillation. 14.01.2022
8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren S., Popescu B.A., Schotten U., Putte B.V., Vardas P., Agewall S., Camm J., Esquivias G.B., Budts W., Carerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereos S., Dobrev D., Ferro J.M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S.H., Kolh P., Lip G.Y.H, Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalski P., Tamargo J.L., Taylor C.J., Van Gelder I.C., Voors A.A., Windecker S., Zamorano J.L., Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-1678. doi:10.1093/europace/euw295
9. Račkauskas, G., Zabiela, V., Marinskis, G., Baranauskas, A., Balkutė, D., Alunderytė, J., Puodžiūkytas, A., Kazakevičius, T., Kvišulaitis, V., Aidietis, A. Evaluation of atrial fibrillation management and cardiovascular risk profile in atrial fibrillation patients: A cross-sectional survey. 2017;3:3-9. doi:10.1016/j.medic.2017.01.005.
10. Naser, N., Dilic, M., Durak, A., Kulic, M., Pepic, E., Smajic, E., Kusljagic, Z. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation. *Mater Socio Medica*. 2017;29(4):231. doi:10.5455/msm.2017.29.231-236.
11. Sharma S.P., Park P., Lakkireddy D. Left Atrial Appendages Occlusion: Current Status and Prospective. *Korean Circ J*. 2018;48(8):692-704. doi:10.4070/kcj.2018.0231
12. Chapman, S. A., St Hill, C. A., Little, M. M., Swanoski, M. T., Scheiner, S. R., Ware, K. B., & Lutfiyya, M. N. Adherence to treatment guidelines: the association between stroke risk stratified comparing CHADS2 and CHA2DS2-VASc score levels and warfarin prescription for adult patients with atrial fibrillation. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):127. doi:10.1186/s12913-017-2025-6.
13. Mou L., Norby F.L., Chen L.Y., O'Neal W.T., Lewis T.T., Loehr L.R., Soliman E.Z., Alonso A. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and

- socioeconomic status: ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006350. Av θελω για κοινωνικοοικονομικο στατους συγκριση
14. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., Van Gelder I.C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R., De Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohloser S.H., Kolh P., Le Heuzey J.Y., Ponikowski P., Rutten F.H. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
  15. Prystowsky E.N. The history of atrial fibrillation: the last 100 years. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Jun;19(6):575-82. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01184.x. Epub 2008 May 5. PMID: 18462324.
  16. Fazekas T., Liskai G., Bielik H., Lüderitz B. Zur Geschichte des Vorhofflimmerns. *Z Kardiol*. 2003;92(2):122-127. doi:10.1007/s00392-003-0889-4.
  17. Moss A.J. History of atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*.2003;8(1):90-91. doi:10.1046/j.1542-474X.2003.08113.x.
  18. Aronson J.K. British Journal of Clinical Pharmacology Editors' view. One hundred years of atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 604:345-346. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02501.x.
  19. Da Costa A., Roméyer-Bouchard C., Bisch L., Khri L., Isaaq K. Fibrillation atriale : enjeux épidémiologiques, définition, nosologie, médico-économie. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2009;58(SUPPL. 1):S3-S5.doi:10.1016/S0003-3928(09)73388-8.
  20. Lemone P., Burke K. Παθολογική - Χειρουργική Νοσηλευτική. 3η έκδοση. Λαγός, Δημήτριος, Αθήνα: 2004.
  21. Hampton J.R. Ταχεία Ερμηνεία ΗΚΓ. 5η έκδοση. Πασχαλίδης, Αθήνα: 2008.
  22. Steinberg J.S., O'Connell H., Li S., Ziegler P.D. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(7):e006274. doi:10.1161/CIRCEP.118.006274
  23. Gutierrez A., Chung M.K. Genomics of Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(6):55. doi:10.1007/s11886-016-0735-8

24. Zhou M., Wang H., Chen J., Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(1):133-145. doi:10.1111/pace.13825
25. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Conti J.B., Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Murray K.T., Sacco R.L., Stevenson W.G., Tchou P.J., Tracy C.M., Yancy C.W. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2245-2280. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
26. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R., Brugada J., Camm A.J., Chen S.A., Crijns H.J., Damiano R.J. Jr, Davies D.W., DiMarco J., Edgerton J., Ellenbogen K., Ezekowitz M.D., Haines D.E., Haissaguerre M., Hindricks G., Iesaka Y., Jackman W., Jalife J., Jais P., Kalman J., Keane D., Kim Y.H., Kirchhof P., Klein G., Kottkamp H., Kumagai K., Lindsay B.D., Mansour M., Marchlinski F.E., McCarthy M., Mont J.L., Morady F., Nademanee K., Nakagawa H., Natale A., Nattel S., Packer D.L., Pappone C., Prystowsky E., Raviele A., Reddy V., Ruskin J.N., Shemin R.J., Tsao H.M., Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace.* 2012;14(4):528-606. doi:10.1093/europace/eus027
27. Νινιού Η. Κ., Χρόνια κολπική μαρμαρυγή στο γενικό πληθυσμό: επιπολασμός, επιπλοκές, θεραπεία. Διδακτορική Διατριβή. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιατρική Σχολή, Τομέας Παθολογίας, Α' Καρδιολογική Κλινική. Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Λουρίδας, 2006, σελίδα:14-15, 18-19.
28. Turakhia M.P., Desai M., Hedlin H., Rajmane A., Talati N, Ferris T., Desai S., Nag D., Patel M., Kowey P., Rumsfeld J.S., Russo A.M., Hills M.T., Granger C.B., Mahaffey K.W., Perez M.V. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch:



- The Apple Heart Study. *Am Heart J.* 2019;207:66-75. doi:10.1016/j.ahj.2018.09.002
29. Guo Y., Wang H., Zhang H., Liu T., Liang Z., Xia Y., Yan L., Xing Y., Shi H., Li S., Liu Y., Liu F., Feng M., Chen Y., Lip G.Y.H.; MAFA II Investigators. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(19):2365-2375. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.019
30. Τούσουλης Δ. «Αρρυθμίες» μέσα από «Καρδιολογία», συγγραφέας Τσιαχρής Ε. Πασχαλίδης, Π.Χ., Broken Hill, Publishers; 2016.
31. Charitos E.I., Purefellner H., Glotzer T.V., Ziegler P.D. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt A):2840-2848. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.019
32. Ziegler P.D., Koehler J.L., Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2006;3(12):1445-1452. doi:10.1016/j.hrthm.2006.07.030
33. Ganesan A.N., Chew D.P., Hartshorne T., Selvanayagam J.B., Aylward P.E., Sanders P., McGavigan A.D. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1591-1602. doi:10.1093/eurheartj/ehw007
34. Al-Khatib S.M., Thomas L., Wallentin L., Lopes R.D., Gersh B., Garcia D., Ezekowitz J., Alings M., Yang H., Alexander J.H., Flaker G., Hanna M., Granger C.B. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2464-2471. doi:10.1093/eurheartj/eht135
35. Dagres N., Chao T.-F., Fenelon G., Aguinaga L, Benhayon D., Benjamin E.J., Bunch T.J., Chen L.Y., Chen S.-A., Darrieux F., de Paola A., Fauchier L., Goette A., Kalman J., Kalra L., Kim Y.-H., Lane D.A., Lip G.Y.H., Lubitz S.A., Marquez M.F., Potpara T., Pozzer D.L., Ruskin J.N., Savelieva I., Teo W.S., Tse H.-F., Verma A., Zhang S., Chung M.K., Bautista-Vargas W.-F., Chiang C.-E., Cuesta A., Dan G.-A., Frankel D.S., Guo Y., Hatala R., Lee Y.S., Murakawa Y., Pellegrini C.N., Pinho C., Milan D.J., Morin D.P., Nadalin E., Ntaios G., Prabhu M.A., Proietti M., Rivard L., Valentino M.,

- Shantsila A. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice?. *Europace*. 2018;20(9):1399-1421. doi:10.1093/europace/euy046
36. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, Scirica BM, Huikuri H, Oto A, Crompton AE, Murphy SA, Lanz H, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E; Stroke and Mortality Risk in Patients With Various Patterns of Atrial Fibrillation: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(1):e004267. doi:10.1161/CIRCEP.116.004267
37. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Patel M.R., Breithardt G., Hankey G.J., Becker R.C., Singer D.E., Halperin J.L., Hacke W., Nessel C.C., Berkowitz S.D., Mahaffey K.W., Fox K.A., Califf R.M., Piccini J.P. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015;36(5):288-296. doi:10.1093/eurheartj/ehu359
38. Go A.S., Reynolds K., Yang J., Gupta N., Lenane J., Sung S.H., Harrison T.N., Liu T.I., Solomon M.D. Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol*. 2018;3(7):601-608. doi:10.1001/jamacardio.2018.1176
39. Piccini J.P., Passman R., Turakhia M., Connolly A.T., Nabutovsky Y., Varma N. Atrial fibrillation burden, progression, and the risk of death: a case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace*. 2019;21(3):404-413. doi:10.1093/europace/euy222
40. Βακάλης Ι., Ν., Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, Τομέας Παθολογίας, Καρδιολογική Κλινική, Διευθυντής: Δ.Α. Σιδέρης, 2001, σελίδα: 18.
41. Healey J.S., Connolly S.J. Atrial fibrillation: Hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol*. 2003;91(10 SUPPL. 1):9-14. doi:10.1016/S0002-9149(03)00227-3.
42. Nieuwlaat R., Eurlings L.W., Cleland J.G., Cobbe S.M., Vardas P.E.,

- Capucci A., López-Sendón J.L., Meeder J.G., Pinto Y.M., Crijns H.J. Atrial Fibrillation and Heart Failure in Cardiology Practice: Reciprocal Impact and Combined Management from the Perspective of Atrial Fibrillation. Results of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(18):1690-1698. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.055.
43. Aune D., Feng T., Schlesinger S., Janszky I., Norat T., Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications.* 2018;32:501-511. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
  44. Shulman E., Chudow J.J., Shah T., Shah K., Peleg A., Nevelev D., Kargoli F., Zaremski L., Berardi C., Natale A., Romero J., Di Biase L., Fisher J., Krumerman A., Ferrick K.J. Relation of Body Mass Index to Development of Atrial Fibrillation in Hispanics, Blacks, and Non-Hispanic Whites. *Am J Cardiol.* 2018;121(10):1177-1181. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.039.
  45. Lavie C.J., Pandey A., Lau D.H., Alpert M.A., Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(16):2022-2035. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.002.
  46. Pathak R.K., Middeldorp M.E., Meredith M., Mehta A.B., Mahajan R., Wong C.X., Twomey D., Elliott A.D., Kalman J.M., Abhayaratna W.P., Lau D.H., Sanders P. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2159-2169. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.002
  47. Chen X, Lin M, Wang W. The progression in atrial fibrillation patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(60):102420-102427. doi:10.18632/oncotarget.22092.
  48. Mazza A., Bendini M.G., De Cristofaro R., Lovecchio M., Valsecchi S., Boriani G. Pacemaker-detected severe sleep apnea predicts new-onset atrial fibrillation. *Europace.* 2017;19(12):1937-1943. doi:10.1093/europace/euw371.
  49. Heine G.H., Brandenburg V., Schirmer S.H. Orale Antikoagulation bei chronischer Nierenerkrankung und Vorhofflimmern. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(17):287-294. doi:10.3238/arztebl.2018.0287.
  50. Bansal N., Xie D., Tao K., Chen J., Deo R., Horwitz E., Hsu C.Y., Kallam

- R.K., Keane M.G., Lora C.M., Raj D., Soliman E.Z., Strauss L., Wolf M., Go A.S. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(7):1189-1196. doi:10.2215/CJN.10921015
51. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370-2375.
  52. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., van Herpen G., Stricker B.H., Stijnen T., Lip G.Y., Witteman J.C. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27(8):949-953. doi:10.1093/eurheartj/ehi825
  53. Wong C.K., White H.D., Wilcox R.G., Criger D.A., Califf R.M., Topol E.J., Ohman E.M. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: The GUSTO-III experience. doi:10.1067/mhj.2000.111108.
  54. N J., Francis J. Atrial fibrillation and hyperthyroidism. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2005;5(4):305-311. Published 2005 Oct 1.
  55. Michniewicz E., Mlodawska E., Lopatowska P., Tomaszuk-Kazberuk A., Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble. *Adv Med Sci.* 2018;63(1):30-35. doi:10.1016/j.advms.2017.06.005
  56. Proietti M., Farcomeni A. Association Between Peripheral Artery Disease and Incident Risk of Atrial Fibrillation: Strong Evidence Coming from Population-Based Cohort Studies. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(8):e009126. Published 2018 Apr 17. doi:10.1161/JAHA.118.009126
  57. Anderson D.C., Kappelle L.J., Eliasziw M., Babikian V.L., Pearce L.A., Barnett H.J. Occurrence of hemispheric and retinal ischemia in atrial fibrillation compared with carotid stenosis. *Stroke.* 2002;33(8):1963-1967. doi:10.1161/01.str.0000023445.20454.a8
  58. Lamassa M., Di Carlo A., Pracucci G., Basile A.M., Trefoloni G., Vanni P., Spolveri S., Baruffi M.C., Landini G., Ghetti A., Wolfe C.D., Inzitari D. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The

- European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001;32(2):392-398. doi:10.1161/01.str.32.2.392
59. Lip G.Y. Stroke prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38(1):4-5. doi:10.1093/eurheartj/ehw584
  60. Chatzimavridou-Grigoriadou V, Kanavidis P, Mathioudakis AG. Valvular-CHADS-VASc as a safer alternative to CHADS-VASc score. *Int J Cardiol*. 2016;221:1051-1052. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.149
  61. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H., Hindricks G., Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [published correction appears in *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(10):790] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(36):2850-1]. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-2747. doi:10.1093/eurheartj/ehs253
  62. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L., Lin Y.J., Chang S.L., Lo L.W., Hu Y.F., Tuan T.C., Chen T.J., Lip G.Y., Chen S.A. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation?. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):635-642. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.046
  63. Overvad T.F., Nielsen P.B., Lip G.Y. Treatment thresholds for stroke prevention in atrial fibrillation: observations on the CHA2DS2-VASc score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(1):37-41. doi:10.1093/ehjcvp/pvw022
  64. Cohen A.T., Lip G.Y., De Caterina R., Heidbuchel H., Zamorano J.L., Agnelli G., Verheugt F., Camm A.J. State of play and future direction with NOACs: An expert consensus. *Vascul Pharmacol*. 2018;106(March):9-21. doi:10.1016/j.vph.2018.04.001.
  65. McCallum C.J., Raja D.C., Pathak R.K. Atrial fibrillation: an update on management. *Aust Prescr*. 2019;42(6):186-191. doi:10.18773/austprescr.2019.067
  66. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D.,

- Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1877]. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
67. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Reilly P.A., Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-1876. doi:10.1056/NEJMc1007378
68. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Geraldes M., Gersh B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W., Zhu J., Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
69. Hylek E.M., Held C., Alexander J.H., Lopes R.D., De Caterina R., Wojdyla D.M., Huber K., Jansky P., Steg P.G., Hanna M., Thomas L., Wallentin L., Granger C.B. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2141-2147. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.549
70. Beyer-Westendorf J., Forster K., Pannach S., Ebertz F., Gelbricht V., Thieme C., Michalski F., Kohler C., Werth S., Sahin K., Tittl L., Hansel U., Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955-962. doi:10.1182/blood-2014-03-563577
71. Camm A.J., Amarenco P., Haas S., Hess S., Kirchhof P., Kuhls S., van Eickels M., Turpie A.G. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-1153. doi:10.1093/eurheartj/ehv466
72. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin

- J.L., Waldo A.L., Ezekowitz M.D., Weitz J.I., Spinar J., Ruzylo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M., Grip L.T., Patel S.P., Patel I., Hanyok J.J., Mercuri M., Antman E.M., Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
73. Cohen A.T., Lip G.Y., De Caterina R., Heidbuchel H., Zamorano J.L., Agnelli G., Verheugt F., Camm A.J. State of play and future direction with NOACs: An expert consensus. *Vascul Pharmacol.* 2018;106:9-21. doi:10.1016/j.vph.2018.04.001.
74. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D., Camm A.J., Weitz J.I., Lewis B.S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E.M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
75. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J., Olsson S.B., Andresen D., Davies D.W., Cobbe S., Breithardt G., Le Heuzey J.Y., Prins M.H., Levy S., Crijns H.J. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26(22):2422-2434. doi:10.1093/eurheartj/ehi505
76. Potpara T.S., Polovina M.M., Marinkovic J.M., Lip G.Y. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4744-4749. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.234
77. Randolph T.C., Simon D.N., Thomas L., Allen L.A., Fonarow G.C., Gersh B.J., Kowey P.R., Reiffel J.A., Naccarelli G.V., Chan P.S., Spertus J.A., Peterson E.D., Piccini J.P. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2016;182:135-143. doi:10.1016/j.ahj.2016.08.003
78. Rienstra M., Lubitz S.A., Mahida S., Magnani J.W., Fontes J.D., Sinner M.F., Van Gelder I.C., Ellinor P.T., Benjamin E.J. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation.* 2012;125(23):2933-2943.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450

79. Fountain R.B., Holmes D.R., Chandrasekaran K., Packer D., Asirvatham S., Van Tassel R., Turi Z. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J.* 2006;151(5):956-961. doi:10.1016/j.ahj.2006.02.005
80. Holmes D.R. Jr, Kar S., Price M.J., Whisenant B., Sievert H., Doshi S.K., Huber K., Reddy V.Y. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2014 Sep 16;64(11):1186]. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.029
81. Tzikas A. Editorial commentary: Evolving technologies for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(4):237-238. doi:10.1016/j.tcm.2018.09.009
82. Lim K.T., Davis M.J., Powell A., Arnold L., Moulden K., Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace.* 2007;9(7):498-505. doi:10.1093/europace/eum091
83. Queiroga A., Marshall H.J., Clune M., Gammage M.D. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart.* 2003;89(9):1035-1038. doi:10.1136/heart.89.9.1035
84. Geelen P., Brugada J., Andries E., Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20(2 Pt 1):343-348. doi:10.1111/j.1540-8159.1997.tb06179.x
85. Wang R.X., Lee H.C., Hodge D.O., Cha Y.M., Friedman P.A., Rea R.F., Munger T.M., Jahangir A., Srivathsan K., Shen W.K. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(5):696-701. doi:10.1016/j.hrthm.2013.01.021
86. Um K.J., McIntyre W.F., Healey J.S., Mendoza P.A., Koziarz A., Amit G., Chu V.A., Whitlock R.P., Belley-Cote E.P. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a



- systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Europace*. 2019 Jun 1;21(6):863]. *Europace*. 2019;21(6):856-863. doi:10.1093/europace/euy310
87. Marrouche N.F., Brachmann J., Andresen D., Siebels J., Boersma L., Jordaens L., Merkely B., Pokushalov E., Sanders P., Proff J., Schunkert H., Christ H., Vogt J., Bänsch D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-427. doi:10.1056/NEJMoa1707855
  88. McCallum C.J., Raja D.C., Pathak R.K. Atrial fibrillation: an update on management. *Aust Prescr*. 2019;42(6):186-191. doi:10.18773/austprescr.2019.067
  89. Ganesan A.N., Nandal S., Lüker J., Pathak R.K., Mahajan R., Twomey D., Lau D.H., Sanders P. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients with Concomitant Left Ventricular Impairment: a Systematic Review of Efficacy and Effect on Ejection Fraction. 2015:270-280. doi:10.1016/j.hlc.2014.09.012.
  90. Cox J.L., Schuessler R.B., Boineau J.P. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12(1):2-14. doi:10.1016/s1043-0679(00)70010-4
  91. McClure GR, Belley-Cote EP, Jaffer IH, Dvirnik N, An KR, Fortin G, Spence J, Healey J, Singal RK, Whitlock RP. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. 2018;20(9):1442-1450. doi:10.1093/europace/eux336
  92. Takabayashi K., Hamatani Y., Yamashita Y., Takagi D., Unoki T., Ishii M., Iguchi M., Masunaga N., Ogawa H., Esato M., Chun Y.H., Tsuji H., Wada H, Hasegawa K., Abe M., Lip G.Y., Akao M. Incidence of Stroke or Systemic Embolism in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke*. 2015;46(12):3354-3361. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010947
  93. Kim H.J., Kim J.S., Kim T.S. Epicardial thoracoscopic ablation versus endocardial catheter ablation for management of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(6):729-737. doi:10.1093/icvts/ivw027
  94. Nuotio I., Hartikainen J.E., Grönberg T., Biancari F., Airaksinen K.E. Time to

- cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA*. 2014;312(6):647-649. doi:10.1001/jama.2014.3824
95. Airaksinen K.E., Grönberg T., Nuotio I., Nikkinen M., Ylitalo A., Biancari F., Hartikainen J.E. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):1187-1192. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.089
96. Hansen M.L., Jepsen R.M., Olesen J.B., Ruwald M.H., Karasoy D., Gislason G.H., Hansen J., Kober L., Husted S., Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace*. 2015;17(1):18-23. doi:10.1093/europace/euu189
97. Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D., Apperson-Hansen C., Asinger R.W., Black I.W., Davidoff R., Erbel R., Halperin J.L., Orsinelli D.A., Porter T.R., Stoddard M.F. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411-1420. doi:10.1056/NEJM200105103441901
98. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L., Camm A.J., Ma C.S., Le Heuzey J.Y., Talajic M., Scanavacca M., Vardas P.E., Kirchhof P., Hemmrich M., Lanius V., Meng I.L., Wildgoose P., van Eickels M., Hohnloser S.H. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346-3355. doi:10.1093/eurheartj/ehu367
99. Telles-Garcia N, Dahal K, Kocherla C, Lip GYH, Reddy P, Dominic P. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;268:143-148. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.034
100. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Meng I.L., Kirsch B., van Eickels M., Cohen A. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126-134. doi:10.1016/j.ahj.2016.05.007
101. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L., Akar J.G., Badhwar V., Brugada J., Camm J., Chen P.S., Chen S.A., Chung M.K., Nielsen J.C., Curtis A.B., Davies D.W., Day J.D., d'Avila A., de Groot

- N., Di Biase L., Duytschaever M., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Ellinor P.T., Ernst S., Fenelon G., Gerstenfeld E.P., Haines D.E., Haissaguerre M., Helm R.H., Hylek E., Jackman W.M., Jalife J., Kalman J.M., Kautzner J., Kottkamp H., Kuck K.H., Kumagai K., Lee R., Lewalter T., Lindsay B.D., Macle L., Mansour M., Marchlinski F.E., Michaud G.F., Nakagawa H., Natale A., Nattel S., Okumura K., Packer D., Pokushalov E., Reynolds M.R., Sanders P., Scanavacca M., Schilling R., Tondo C., Tsao H.M., Verma A., Wilber D.J., Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*. 2018;20(1):157-208. doi:10.1093/europace/eux275
102. Patel N.J., Deshmukh A., Pau D., Goyal V., Patel S.V., Patel N., Agnihotri K., Asirvatham S., Noseworthy P., Di Biase L., Natale A., Viles-Gonzalez J.F. Contemporary utilization and safety outcomes of catheter ablation of atrial flutter in the United States: Analysis of 89,638 procedures. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1317-1325. doi:10.1016/j.hrthm.2016.02.005
103. Lafuente-Lafuente C., Valembois L., Bergmann J.F., Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD005049. Published 2015 Mar 28. doi:10.1002/14651858.CD005049.pub4
104. Dan G.A., Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M., Gaita F., van Gelder I., Gorenek B., Kaski J.C., Kjeldsen K., Lip G.Y.H., Merkely B., Okumura K., Piccini J.P., Potpara T., Poulsen B.K., Saba M., Savelieva I., Tamargo J.L., Wolpert C. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP) [published correction appears in *Europace*. 2018 May 1;20(5):738]. *Europace*. 2018;20(5):731-732an. doi:10.1093/europace/eux373
105. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD005049.

106. Rienstra M., Hobbelt A.H., Alings M., Tijssen J.G.P., Smit M.D., Brügemann J., Geelhoed B., Tieleman R.G., Hillege H.L., Tukkier R., Van Veldhuisen D.J., Crijns H.J.G.M., Van Gelder I.C. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018;39(32):2987-2996. doi:10.1093/eurheartj/ehx739
107. Narayanan K. Strategies for Rhythm Control in Atrial Fibrillation. *Indian Journal of Clinical Cardiology.* 2020;1(2):94-107. doi:10.1177/2632463620936018
108. Bonfanti L., Annovi A., Sanchis-Gomar F., Saccenti C., Meschi T., Ticinesi A., Cervellin G. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. *Clin Exp Emerg Med.* 2019;6(1):64-69. doi:10.15441/ceem.17.286
109. Stamber B., Zawaneh M. Atrial fibrillation: Rate control: options, advantages, disadvantages. <https://www.thecardiologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/cardiology/atrial-fibrillation-rate-control-options-advantages-disadvantages/>. 16.01.2022
110. González-Pacheco H., Márquez M.F., Arias-Mendoza A., Álvarez-Sangabriel A., Eid-Lidt G., González-Hermosillo A., Azar-Manzur F., Altamirano-Castillo A., Briseño-Cruz J.L., García-Martínez A., Mendoza-García S., Martínez-Sánchez C. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol.* 2015;66(2):148-154. doi:10.1016/j.jjcc.2014.11.001
111. Krijthe B.P., Leening M.J., Heeringa J., Kors J.A., Hofman A., Franco O.H., Witteman J.C., Stricker B.H. Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1453-1457. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.057
112. Sanclemente C., Yeste M., Suarez C., Coll R., Aguilar E., Sahuquillo J.C., Lerma R., Monreal M. Predictors of outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *Intern Emerg Med.* 2014;9(1):69-77. doi:10.1007/s11739-012-0854-1

113. Gargiulo G., Goette A., Tijssen J., Eckardt L., Lewalter T., Vranckx P., Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2019;40(46):3757-3767. doi:10.1093/eurheartj/ehz732.
114. Potpara T.S., Mujovic N., Proietti M., Dagres N., Hindricks G., Collet J.P., Valgimigli M., Heidbuchel H., Lip G.Y.H. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials [published correction appears in *Europace.* 2020 Feb 1;22(2):176]. *Europace.* 2020;22(1):33-46. doi:10.1093/europace/euz259
115. Sousa-Uva M., Neumann F.J., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U, Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(1):4-90. doi:10.1093/ejcts/ezy289
116. Yasuda S., Kaikita K., Akao M., Ako J., Matoba T., Nakamura M., Miyauchi K., Hagiwara N., Kimura K., Hirayama A., Matsui K., Ogawa H. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease [published correction appears in *N Engl J Med.* 2021 Oct 21;385(17):1632]. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1103-1113. doi:10.1056/NEJMoa1904143
117. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., Haeusler K.G., Oldgren J., Reinecke H., Roldan-Schilling V., Rowell N., Sinnaeve P., Collins R., Camm A.J., Heidbüchel H. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
118. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2017;12(6):589-596. doi:10.1177/1747493017700663
119. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D., Camm A.J., Weitz J.I., Lewis B.S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E.M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
120. Kotecha D., Piccini J.P. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do?. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3250-3257. doi:10.1093/eurheartj/ehv513
121. Darby A.E., Dimarco J.P. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*. 2012;125(7):945-957. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019935
122. Lip G.Y.H., Jensen M., Melgaard L., Skjøth F., Nielsen P.B., Larsen T.B. Stroke and bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: evaluating 'valvular heart disease' in a nationwide cohort study. *Europace*. 2019;21(1):33-40. doi:10.1093/europace/euy151
123. Philippart R., Brunet-Bernard A., Clementy N., Bourguignon T., Mirza A., Babuty D., Angoulvant D., Lip G.Y., Fauchier L. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1822-1830. doi:10.1093/eurheartj/ehv163
124. Thomas K.L., Jackson L.R. 2nd, Shrader P., Ansell J., Fonarow G.C., Gersh B., Kowey P.R., Mahaffey K.W., Singer D.E., Thomas L., Piccini J.P., Peterson E.D. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of Valvular Heart Disease in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e006475. Published 2017 Dec 22. doi:10.1161/JAHA.117.006475
125. Banerjee A., Fauchier L., Vourc'h P., Andres C.R., Taillandier S., Halimi J.M., Lip G.Y.H. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2014;145(6):1370-1382. doi:10.1378/chest.13-2103

126. Bohula E.A., Giugliano R.P., Ruff C.T., Kuder J.F., Murphy S.A., Antman E.M., Braunwald E. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361
127. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J., Andersson U., Connolly S.J., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Siegbahn A., Yusuf S., Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961-970. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
128. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C., Paolini J.F., Hankey G.J., Mahaffey K.W., Patel M.R., Singer D.E., Califf R.M. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-2394. doi:10.1093/eurheartj/ehr342
129. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J.H., Amerena J., Hanna M., Keltai M., Lanan F., Lopes R.D., Lopez-Sendon J., Granger C.B., Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2069]. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821-2830. doi:10.1093/eurheartj/ehs274
130. Chang C.J., Chen Y.T., Liu C.S., Lin W.Y., Lin C.L., Lin M.C., Kao C.H. Atrial Fibrillation Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease With Relative Complications and Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(9):e3002. doi:10.1097/MD.0000000000003002
131. Violi F., Daví G., Hiatt W., Lip G.Y., Corazza G.R., Perticone F., Proietti M., Pignatelli P., Vestri A.R., Basili S. Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2255-2256. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.035

132. Aguilar M, Rose RA, Takawale A, Nattel S, Reilly S. New aspects of endocrine control of atrial fibrillation and possibilities for clinical translation. *Cardiovasc Res.* 2021;117(7):1645-1661. doi:10.1093/cvr/cvab080
133. Long M.T., Ko D., Arnold L.M., Trinquart L., Sherer J.A., Keppel S.S., Benjamin E.J., Helm RH. Gastrointestinal and liver diseases and atrial fibrillation: a review of the literature. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819832237. Published 2019 Apr 2. doi:10.1177/1756284819832237
134. Kristensen S.L., Lindhardsen J., Ahlehoff O., Erichsen R., Lamberts M., Khalid U., Torp-Pedersen C., Nielsen O.H., Gislason G.H., Hansen P.R. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace.* 2014;16(4):477-484. doi:10.1093/europace/eut312
135. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;145(1):105-112.e15. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.041
136. Kim M., Hong M., Kim J.Y., Kim I.S., Yu H.T., Kim T.H., Uhm J.S., Joung B., Lee M.H., Pak H.N. Clinical relationship between anemia and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation without genetic background. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;27:100507. Published 2020 Apr 2. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100507
137. Zhang X., Jin Q., Hu J., Kong D., Pan C., Chen D., Chen S., Li M., Zhou D., Ge J. Impact of Thrombocytopenia in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Left Atrial Appendage Occlusion: A Propensity-Matched Comparison of 190 Consecutive Watchman Implantations. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:603501. Published 2021 Apr 9. doi:10.3389/fcvm.2021.603501
138. Villani E.R., Tummolo A.M., Palmer K., Gravina E.M., Vetrano D.L., Bernabei R., Onder G., Acampora N. Frailty and atrial fibrillation: A systematic review. *Eur J Intern Med.* 2018;56:33-38. doi:10.1016/j.ejim.2018.04.018
139. Wilkinson C., Todd O., Clegg A., Gale C.P., Hall M. Management of atrial



- fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2019;48(2):196-203. doi:10.1093/ageing/afy180
140. Sardar P., Chatterjee S., Chaudhari S., Lip G.Y. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(5):857-864. doi:10.1111/jgs.12799
141. Sepehri Shamloo A., Dagres N., Müssigbrodt A., Stauber A., Kircher S., Richter S., Dinov B., Bertagnolli L., Husser-Bollmann D., Bollmann A., Hindricks G., Arya A. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: New Insights and Future Directions. *Heart Lung Circ*. 2020;29(1):69-85. doi:10.1016/j.hlc.2019.05.185
142. Jacobs V., May H.T., Bair T.L., Crandall B.G., Cutler M.J., Day J.D., Mallender C., Osborn J.S., Stevens S.M., Weiss J.P., Woller S.C., Bunch T.J. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;118(2):210-214. doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.039
143. Zhang C., Gu Z.C., Shen L., Pan M.M., Yan Y.D., Pu J., Liu X.Y., Lin H.W. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation: Insights From the Meta-Analysis of Over 90,000 Patients of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:258. Published 2018 Oct 2. doi:10.3389/fnagi.2018.00258
144. Jensen A.S., Idorn L., Nørager B., Vejstrup N., Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: The who, the when and the how?. *Heart*. 2015;101(6):424-429. doi:10.1136/heartjnl-2014-305576
145. Yeung C., Enriquez A., Suarez-Fuster L., Baranchuk A. Atrial fibrillation in patients with inherited cardiomyopathies. *Europace*. 2019;21(1):22-32. doi:10.1093/europace/euy064
146. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C., Cífková R., De Bonis M., Iung B., Johnson M.R., Kintscher U., Kranke P., Lang I.M., Morais J., Pieper P.G., Presbitero P., Price S., Rosano G.M.C., Seeland U., Simoncini T., Swan L., Warnes C.A. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during

- pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
147. Mont L., Sambola A., Brugada J., Vacca M., Marrugat J., Elosua R., Paré C., Azqueta M., Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23(6):477-482. doi:10.1053/euhj.2001.2802
  148. Abdulla J., Nielsen J.R. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2009;11(9):1156-1159. doi:10.1093/europace/eup197
  149. Koopman P., Nuyens D., Garweg C., La Gerche A., De Buck S., Van Casteren L., Alzand B., Willems R., Heidbuchel H. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(10):1386-1393. doi:10.1093/europace/eur142
  150. Dobrev D., Aguilar M., Heijman J., Guichard J.B., Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(7):417-436. doi:10.1038/s41569-019-0166-5
  151. Echahidi N., Pibarot P., O'Hara G., Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):793-801. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.043
  152. Philip I., Berroëta C., Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(3):344-352. doi:10.1097/ACO.0000000000000070
  153. Auer J., Weber T., Berent R., Puschmann R., Hartl P., Ng C.K., Schwarz C., Lehner E., Strasser U., Lassnig E., Lamm G., Eber B. Study of Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation (2004). A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *American heart journal*, 147(4), 636–643. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.10.041>
  154. Gialdini G., Nearing K., Bhave P.D., Bonuccelli U., Iadecola C., Healey J.S., Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014;312(6):616-622. doi:10.1001/jama.2014.9143
  155. Horwich P, Buth KJ, Legare JF. New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery. *J Card Surg*. 2013;28(1):8-13. doi:10.1111/jocs.12033

156. Butt J.H., Xian Y., Peterson E.D., Olsen P.S., Rorth R., Gundlund A., Olesen J.B., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Kober L., Fosbol E.L. Long-term Thromboembolic Risk in Patients With Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation [published correction appears in JAMA Cardiol. 2018 Jun 1;3(6):505]. *JAMA Cardiol.* 2018;3(5):417-424. doi:10.1001/jamacardio.2018.0405
157. Butt J.H., Olesen J.B., Havers-Borgersen E., Gundlund A., Andersson C., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Kober L., Fosbol E.L. Risk of Thromboembolism Associated With Atrial Fibrillation Following Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2027-2036. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.088
158. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Kammler J, Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD013435. Published 2019 Sep 23. doi:10.1002/14651858.CD013435
159. Mont L., Sambola A., Brugada J., Vacca M., Marrugat J., Elosua R., Paré C., Azqueta M., Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2002;23(6):477-482. doi:10.1053/euhj.2001.2802
160. Westerman S., Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. Curr Cardiol Rev.* 2019;15(2):136-144. doi:10.2174/1573403X15666181205110624
161. Kakar P., Boos C.J., Lip G.Y. Management of atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(1):109-16. PMID: 17583181; PMCID: PMC1994040.
162. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJ, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry [published correction appears

- in *Europace*. 2014 Jun;16(6):941]. *Europace*. 2014;16(3):308-319. doi:10.1093/europace/eut373
163. Angaran P., Dorian P., Tan M.K., Kerr C.R., Green M.S., Gladstone D.J., Mitchell L.B., Fournier C., Cox J.L., Talajic M., Lin P.J., Langer A., Goldin L., Goodman SG. The Risk Stratification and Stroke Prevention Therapy Care Gap in Canadian Atrial Fibrillation Patients. *Can J Cardiol*. 2016;32(3):336-343. doi:10.1016/j.cjca.2015.07.012
164. Darrat Y.H., Shah J., Elayi C.S., Morales G.X., Naditch-Brûlé L., Brette S., Taniou C., Kowey P.R., Schwartz PJ. Regional Lack of Consistency in the Management of Atrial Fibrillation (from the RECORD-AF Trial). *Am J Cardiol*. 2017;119(1):47-51. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.009
165. Narasimhan C., Verma J.S., Ravi Kishore A.G., Singh B., Dani S., Chawala K., Haque A., Khan A., Nair M., Vora A., Rajasekhar V., Thomas J.M., Gupta A., Naik A., Prakash V.S., Naditch L., Gabriel Steg P. Cardiovascular risk profile and management of atrial fibrillation in India: Real world data from RealiseAF survey. *Indian Heart J*. 2016;68(5):663-670. doi:10.1016/j.ihj.2015.12.011
166. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(2):136-144. doi:10.2174/1573403X15666181205110624
167. Andrikopoulos G., Pastromas S., Mantas I., Sakellariou D., Kyrpizidis C., Makridis P., Goumas G., Stakos D., Gotsis A., Kartalis A., Kazianis G., Babalis D., Toli K., Tzeis S., Papavasileiou M., Kalogeropoulos P., Vardas P. Management of atrial fibrillation in Greece: the MANAGE-AF study. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(4):281-287.
168. Baroutidou A., Kartas A., Samaras A., Papazoglou A.S., Vrana E., Moysidis D.V., Akrivos E., Papanastasiou A., Vouloagkas I., Botis M., Liampas E., Karagiannidis A.G., Karagiannidis E., Efthimiadis G., Karvounis H., Tzikas A., Giannakoulas G. Associations of Atrial Fibrillation Patterns With Mortality and Cardiovascular Events: Implications of the MISOAC-AF Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2022;27:10742484211069422. doi:10.1177/10742484211069422
169. Lip G.Y., Laroche C., Popescu M.I., Rasmussen L.H., Vitali-Serdoz L., Dan G.A., Kalarus Z., Crijns H.J., Oliveira M.M., Tavazzi L., Maggioni A.P.,

- Boriani G. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace*. 2015;17(12):1777-1786. doi:10.1093/europace/euv269
170. Vinereanu D., Wang A., Mulder H., Lopes R.D., Jansky P., Lewis B.S., Gersh B.J., Avezum A., Hanna M., Held C., Wallentin L., Granger C.B., Alexander J.H. Outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation and with mitral or aortic valve disease. *Heart*. 2018;104(15):1292-1299. doi:10.1136/heartjnl-2017-312272
171. Gebreyohannes E.A., Salter S., Chalmers L., Bereznicki L., Lee K. Non-adherence to Thromboprophylaxis Guidelines in Atrial Fibrillation: A Narrative Review of the Extent of and Factors in Guideline Non-adherence. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(4):419-433. doi:10.1007/s40256-020-00457-3
172. Boriani G., Vitolo M., Lane D.A., Potpara T.S., Lip G.Y. Beyond the 2020 guidelines on atrial fibrillation of the European society of cardiology. *Eur J Intern Med*. 2021;86:1-11. doi:10.1016/j.ejim.2021.01.006
173. Kartas A., Samaras A., Vasdeki D., Dividis G., Fotos G., Paschou E., Forozidou E., Tsoukra P., Kotsi E., Goulas I., Efthimiadis G., Karvounis H., Tzikas A., Giannakoulas G. Flaws in Anticoagulation Strategies in Patients With Atrial Fibrillation at Hospital Discharge. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(3):225-232. doi:10.1177/1074248418821712
174. Kakar P., Boos C.J., Lip G.Y. Management of atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):109-16. PMID: 17583181; PMCID: PMC1994040.
175. Staerk L., Sherer J.A., Ko D., Benjamin E.J., Helm R.H. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732. PMID: 28450367; PMCID: PMC5500874.
176. Melgaard L., Rasmussen L.H., Skjøth F., Lip G.Y., Larsen T.B.. Age dependence of risk factors for stroke and death in young patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Stroke*. 2014;45(5):1331-1337. doi:10.1161/STROKEAHA.114.004903
177. Wasmer K., Eckardt L., Breithardt G. Predisposing factors for atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(3):179-184.

doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.010

178. Potpara T.S., Dan G.A., Trendafilova E., Goda A., Kusljugic Z., Manola S., Music L., Musetescu R., Badila E., Mitic G., Papparisto V., Dimitrova E.S., Polovina M.M., Petranov S.L., Djergo H., Loncar D., Bijedic A., Brusich S., Lip G.Y. Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan Region: The BALKAN-AF Survey. *Sci Rep.* 2016;6:20432. Published 2016 Feb 12. doi:10.1038/srep20432
179. Sebaaly J., Kelley D. Direct Oral Anticoagulants in Obesity: An Updated Literature Review. *Ann Pharmacother.* 2020;54(11):1144-1158. doi:10.1177/1060028020923584
180. Guglin M., Maradia K., Chen R., Curtis A.B. Relation of obesity to recurrence rate and burden of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;107(4):579-582. doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.018
181. Wändell P., Carlsson A.C., Gasevic D., Holzmann M.J., Ärnlov J., Sundquist J., Sundquist K. Socioeconomic factors and mortality in patients with atrial fibrillation-a cohort study in Swedish primary care. *Eur J Public Health.* 2018;28(6):1103-1109. doi:10.1093/eurpub/cky075
182. Frisch, M., & Simonsen, J. (2013). Marriage, cohabitation and mortality in Denmark: national cohort study of 6.5 million persons followed for up to three decades (1982–2011). *International Journal of Epidemiology*, 42(2), 559–578. doi:10.1093/ije/dyt024
183. Vesa Ş.C., Vlaicu S.I., Sabin O., Văcăraş V., Crişan S., Istratoaie S., Samantar F., Popa D.E., Macarie A.E., Buzoianu A.D. Evaluating Physician Adherence to Antithrombotic Recommendations in Patients with Atrial Fibrillation: A Pathway to Better Medical Education. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):4008. Published 2020 Jun 4. doi:10.3390/ijerph17114008
184. Gleason K.T., Dennison Himmelfarb C.R., Ford D.E., Lehmann H., Samuel L., Han H.R., Jain S.K., Naccarelli G.V., Aggarwal V., Nazarian S. Association of sex, age and education level with patient reported outcomes in atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):85. Published 2019 Apr 5. doi:10.1186/s12872-019-1059-6
185. Pastori D., Menichelli D., Lip G.Y.H., Sciacqua A., Violi F., Pignatelli P. Family History of Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: A

- Multicenter Prospective Cohort Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(9):e008477. doi:10.1161/CIRCEP.120.008477
186. Huang B., Yang Y., Zhu J., Liang Y., Zhang H., Tian L., Shao X., Wang J. Clinical characteristics and impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Yonsei Med J.* 2015;56(1):62-71. doi:10.3349/ymj.2015.56.1.62
187. Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J., Domanski M.J., Waclawiw M.A., Stevenson L.W. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol.* 1998;32(3):695-703. doi:10.1016/s0735-1097(98)00297-6
188. Kotecha D., Chudasama R., Lane D.A., Kirchhof P., Lip G.Y. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol.* 2016;203:660-666. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.220
189. Vesa Ş.C., Vlaicu S.I., Sabin O., Văcăraş V., Crişan S., Istratoaie S., Samantar F., Popa D.E., Macarie A.E., Buzoianu A.D. Evaluating Physician Adherence to Antithrombotic Recommendations in Patients with Atrial Fibrillation: A Pathway to Better Medical Education. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):4008. Published 2020 Jun 4. doi:10.3390/ijerph17114008
190. Burup Kristensen C., Jensen J.S., Sogaard P., Carstensen H.G., Mogelvang R. Atrial fibrillation in aortic stenosis--echocardiographic assessment and prognostic importance. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012;10:38. Published 2012 Sep 25. doi:10.1186/1476-7120-10-38
191. Freeman J.V., Simon D.N., Go A.S., Spertus J., Fonarow G.C., Gersh B.J., Hylek E.M., Kowey P.R., Mahaffey K.W., Thomas L.E., Chang P., Peterson E.D., Piccini J.P. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(4):393-402.
192. Lee J.M., Kim T.H., Cha M.J., Park J., Park J.K., Kang K.W., Shim J., Uhm

- J.S., Kim J., Park H.W., Lee Y.S., Choi E.K., Kim C.S., Joung B., Kim J.B. Gender-related differences in management of nonvalvular atrial fibrillation in an Asian population. *Korean Circ. J.* 2018;48(6):519–528.
193. Lowres N., Giskes K., Hespe C., Freedman B. Reducing Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Adherence to Guidelines Has Improved, but Patient Persistence with Anticoagulant Therapy Remains Suboptimal. *Korean Circ J.* 2019;49(10):883-907. doi:10.4070/kcj.2019.0234
194. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D., Camm A.J., Weitz J.I., Lewis B.S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E.M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
195. Vizzardì E., Curnis A., Latini M.G., Salghetti F., Rocco E., Lupi L., Rovetta R., Quinzani F., Bonadei I., Bontempi L., D'Aloia A., Dei Cas L. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014;15(3):235-253. doi:10.2459/JCM.0b013e328358554b
196. Qin D., Leef G., Alam M.B., Rattan R., Munir M.B., Patel D., Khattak F., Vaghassia N., Adelstein E., Jain S.K., Saba S. Patient outcomes according to adherence to treatment guidelines for rhythm control of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(4):e001793. Published 2015 Apr 6. doi:10.1161/JAHA.115.001793



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

## ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΚΒΑΣΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

1	Φύλο: Άνδρας= 1 Γυναίκα = 2	
2	Ηλικία:	
3	Βάρος:..... Ύψος:..... BMI:.....	
4	Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος /η =1 Άγαμος /η =2 Διαζευγμένος /η - Διάσταση=3 Χήρος /α = 4 Συμβίωση =5	
5	Μορφωτικό επίπεδο: Αναλφάβητος = 1, Απόφοιτος Δημ. = 2, Γυμνασίου – Λυκείου = 3, ΤΕΙ – ΑΕΙ = 4, Μεταπτυχιακό - Διδακτορικό = 5	
6	Επάγγελμα: Άνεργος= 1, Δημόσιος Υπάλληλος= 2, Ιδιωτικός Υπάλληλος =3, Ελεύθερος επαγγελματίας =4, Οικιακά =5, Άλλο .....6	
7	Τόπος διαμονής: Ευρύτερη περιοχή Αττικής =1, Πρωτεύουσα νομού =2, Ύπαιθρος = 3	
8	Θρήσκευμα:	
9	Εθνικότητα:	
10	Διάγνωση :	
11	Θεραπεία – Φαρμακευτική αγωγή:	
12	Υποβάλλεστε σε αντιπηκτική αγωγή στο σπίτι; Ναι= 1, Όχι =2	
13	Πόσες φορές της εβδομάδα ξεχάσατε να πάρετε την αγωγή σας; καμία=1 μία=2 δύο ή περισσότερες=3	
14	Πάσχετε από κάποιο καρδιολογικό πρόβλημα; Ναι= 1, Όχι =2	
15	Εάν ναι, ποιο είναι αυτό; Αναφέρατε:	
16	Εάν ναι, πόσο χρονικό διάστημα πέρασε από την έναρξη του προβλήματος; Κάτω από χρόνο = (1), 2-5 = (2), 6-10 = (3), 11-15=(4), πάνω από 16=(5)	
17	Έπασχε ή πάσχει κάποιος από την οικογένειά σας από νόσημα του κυκλοφορικού συστήματος; Ναι= 1, Όχι =2	
18	Έπασχε κάποιος από την οικογένειά σας από κολπική μαρμαρυγή; Ναι= 1, Όχι =2	
19	Έχετε νοσηλευτεί άλλη φορά για τον ίδιο λόγο [ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου(STEMI, NSTEMI)]; Ναι = 1, Όχι = 2	
20	Πάσχετε από κάποιο άλλο νόσημα; Ναι =1, Όχι=2	
21	Αν ναι, από τι; Αναφέρατε:.....	
22	Πάσχετε από Σακχαρώδη Διαβήτη; Ναι = 1, Όχι=2	
23	Καρδιακή Ανεπάρκεια: Ναι = 1, Όχι = 2, αν ναι, στάδιο:	
24	Υπερθυρεοειδισμός; Ναι = 1, Όχι = 2	
25	Αν ναι, φαρμακευτική αγωγή:	
26	Είστε καπνιστής; Ναι = 1, Όχι = 2	
27	Αν ναι, πόσα τσιγάρα ημερησίως;	
28	Χρήση Αλκοόλ: Ναι = 1, Όχι =2	
29	Αν ναι, πόσα ποτήρια ημερησίως;	
30	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο Ναι = 1, Όχι = 2, Αν ναι, τύπος: .....	
31	Δυσλιπιδαιμία: HDL: ..... LDL:..... TG:.....	
32	Συνήθης Ημερήσια Αρτηριακή Πίεση:	
33	Υπνική άπνοια; Ναι = 1, Όχι = 2	

34	Παθήσεις του αναπνευστικού; Ναι = 1, Όχι = 2	
35	Αν ναι, είδος:	
36	Αιματοκρίτης:	
37	Κρεατινίνη:	
38	Άσκηση: Ναι = 1, Όχι = 2 ώρες την ημέρα: Είδος άσκησης:	
39	Βαλβιδοπάθεια; Ναι = 1, Όχι = 2	
40	Αν ναι, είδος:	
41	Αντικατάσταση βαλβίδας; Ναι = 1, Όχι = 2	
42	Αν ναι, είδος:	
43	Έχετε υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση εντός 1 μηνός; Ναι = 1, Όχι = 2	
44	Έχετε υποβληθεί σε άλλο είδος επέμβασης; Ναι = 1, Όχι = 2	
45	Είδος επέμβασης;	
46	Είστε ενημερωμένος για το πρόβλημα που νοσηλεύεστε; Πολύ= 1, αρκετά= 2, λίγο =3, καθόλου = 4	
	<b>Ιστορικό διαγνωσμένης κοιλιακής μαρμαρυγής:</b>	
47	Ουδέν=1 Ένα επεισόδιο=2 Παροξυσμική Κ.Μ.=3 Εμμένουσα Κ.Μ.=4 Χρόνια Κ.Μ.=4 Έχει διενεργηθεί κατάλυση=5	
48	Ηλικία εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής:	
49	Ημερομηνία εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής:	
50	Αν παροξυσμική ΚΜ αριθμός επεισοδίων το τελευταίο έτος:	
51	Μέγιστη διάρκεια επεισοδίου:	
	<b>Κλινικό Σύνδρομο:</b>	
52	Πρώτο επεισόδιο: Ναι = 1, Όχι = 2	
53	Χαρακτήρας/ Διάρκεια:	
54	Έκλυση:	
55	Αποδρομή:	
56	Συμπτωματική = 1 Ασυμπτωματική = 2	
57	Αν ασυμπτωματική πώς έγινε η διάγνωση; ΗΚΓ=1 Holter ρυθμού=2	
58	Αν ασυμπτωματική, παρουσιάστηκε Α.Ε.Ε. προ της διάγνωσης; : Ναι = 1, Όχι = 2	
59	Αν συμπτωματική, ταξινόμηση συμπτωμάτων βάση EHRA: 1: 2a: 2b: 3: 4:	
	<b>ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc:</b>	
<b>C</b>	Καρδιακή Ανεπάρκεια: +1	
<b>H</b>	Υπέρταση (ΑΠ≥ 140/90mmHg): +1	
<b>A</b>	Ηλικία ≥ 75: +2	
<b>D</b>	Σακχαρώδης Διαβήτης (≥ 125mg/dl ή υπό αγωγή): +1	
<b>S</b>	Εγκεφαλικό Επεισόδιο: +2	
<b>V</b>	Αγγειακή Νόσος (Στεφανιαία Νόσος/ Περιφερική Αγγειοπάθεια): +1	
<b>A</b>	Ηλικία 65 – 74 ετών: +1	
<b>Sc</b>	Θήλυ Φύλλο: +1	
60	<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score:</b>	
	<b>ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ HAS – BLED:</b>	
<b>H</b>	Υπέρταση (ΑΠ≥ 160mmHg): +1	
<b>A</b>	Νεφρική δυσλειτουργία: +1 (αιμοδιάλυση, μεταμόσχευση νεφρού, κρεατινίνη ορού≥	

	2.3 mg/dl) Ηπατική δυσλειτουργία: +1 (κίρρωση, χολερυθρίνη *2 της ανώτερης φ.τ., ALT, AST, ALP *3 της ανώτερης φ.τ.	
<b>S</b>	Εγκεφαλικό επεισόδιο: +1	
<b>B</b>	Αιμορραγία: +1	
<b>L</b>	Ασταθές INR: +1 (<60% του θεραπευτικού εύρους)	
<b>E</b>	Ηλικία > 65 ετών	
<b>D</b>	Χρήση φαρμάκων (αντιαιμοπεταλιακά ή ΜΣΑΦ): +1 Αλκοόλ: +1	
61	<b>HAS – BLED Score:</b>	
62	Λαμβάνετε αντιπηκτική αγωγή ενδοноσοκομειακά: Ναι= 1, Όχι=2	
63	Αν ναι, τύπος αντιπηκτικού και δόση:	
64	Απόφραξη Αριστερής Στεφανιαίας Αρτηρίας; Ναι= 1, Όχι=2	
65	Λαμβάνετε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή; Ναι= 1, Όχι=2	
66	Αν ναι τύπος αντιαιμοπεταλιακού και δόση:	
	<b>ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ PER OS ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ:</b>	
67	Προ της P.C.I. Ναι= 1, Όχι=2	
68	Αν ναι, προγραμματισμένη ή επί Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου;	
69	Διάρκεια τριπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας:	
70	Τύπος τριπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας:	
	<b>ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΡΥΘΜΟΥ:</b>	
71	Στρατηγική ελέγχου καρδιακής συχνότητας:	
72	Κατάλυση κολποκοιλιακού κόμβου:	
73	Στρατηγική ελέγχου ρυθμού: Φάρμακα στην τσέπη; Ναι= 1, Όχι=2	
74	Αν ναι, τύπος και δόση:	
75	Φαρμακευτική καρδιομετατροπή: Ναι= 1, Όχι=2	
76	Ηλεκτρική καρδιομετατροπή: Ναι= 1, Όχι=2	
77	Συνολικός αριθμός καρδιομετατροπών:	
78	Χρόνια αντιαρρυθμική αγωγή; Ναι= 1, Όχι=2	
79	Αν ναι, τύπος και δόση:	
80	Κατάλυση; Ναι= 1, Όχι=2	
81	Τύπος Κατάλυσης: Κατάλυση με κρυσπηξία – κρυσπηξία ή Κατάλυση με υψίσυχο ρεύμα - θερμωπηξία	
82	Ιστορικό χειρουργείου ανοικτής καρδιάς; Ναι= 1, Όχι=2	
83	Αν ναι, ημερομηνία χειρουργείου;	
84	Χειρουργική αντιμετώπιση κολπικής μαρμαρυγής; Ναι= 1, Όχι=2	
85	<b>ΕΚΒΑΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ:</b> Α.Ε.Ε.=1 Καρδιακή ανεπάρκεια=2	



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
1<sup>η</sup> Υ.ΠΕ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΓΕΝ.ΝΟΣ/ΜΕΙΟ ΑΘΗΝΑΣ  
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Ε.Σ. 42/13-7-2017

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**

Ε.Η.Δ. 20<sup>ο</sup> Έγκριση πρόσβασης σε φακέλους ασθενών της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, από τη Νοσηλεύτρια ΧΕΛΜΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ, στα πλαίσια της διπλωματικής της Εργασίας με θέμα: "Έκβαση ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή σε σχέση με την τήρηση κατευθυντήριων οδηγιών-συγκριτική μελέτη".

Μετά από τη θετική εισήγηση της Επιτροπής Έρευνας κ' Πρωτοκόλλων, υπό την Προεδρία του Καθηγητή κ. Ιωάννη Κοσκίνα

**Ο μ ό φ ω ν α ε γ κ ρ ί ν ε ι**

Την πρόσβαση σε φακέλους ασθενών της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, από τη Νοσηλεύτρια ΧΕΛΜΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ, στα πλαίσια της διπλωματικής της Εργασίας με θέμα: "Έκβαση ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή σε σχέση με την τήρηση κατευθυντήριων οδηγιών-συγκριτική μελέτη".

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

ΠΑΥΛΟΣ ΠΑΠΑΚΩΣΤΑΣ

