

**Συγκριτική
αποτελεσματικότητα
ασενοκουμαρόλης
και χαμηλής δόσης
νταμπιγκατράνης
σε ασθενείς με χρόνια
κολπική μαρμαρυγή
και πρόσφατο ισχαιμικό
αγγειακό εγκεφαλικό
επεισόδιο στην καθημερινή
κλινική πράξη**

**Comparative
effectiveness
of acenocoumarol
and low-dose
dabigatran in patients
with atrial fibrillation
and recent ischemic
stroke in everyday
clinical practice**

**Κ. Τζιόμαλος, Β. Γιάμπατζης, Στ.Δ. Μπουζιανά,
Μ. Σπανού, Στ. Κωστάκη, Μ. Παπαδοπούλου,
Στ.Μ. Αγγελοπούλου, Φ. Κωνσταντάρα,
Χρ. Σαββόπουλος, Απ.Ι. Χατζητόλιος**

**K. Tziomalos, V. Giampatzis, St.D. Bouziana,
M. Spanou, St. Kostaki, M. Papadopoulou,
St.M. Angelopoulou, F. Konstantara,
Chr. Savopoulos, Ap.I. Hatzitolios**

*Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη*

*1st Propedeutic Department of Internal Medicine,
Medical School, Aristotle University of Thessaloniki,
"AHEPA" Hospital, Thessaloniki, Greece*

ΣΚΟΠΟΣ: Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της νταμπιγκατράνης 110 mg δις ημερησίως και της ασενοκουμαρόλης σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή (ΧΚΜ) και πρόσφατη νοσηλεία για οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Μελετήθηκαν προοπτικά 436 διαδοχικοί ασθενείς που εξήλθαν από το νοσοκομείο μετά από νοσηλεία για οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ (39,2% άνδρες, ηλικία 78,6±6,7 έτη). Ένα έτος μετά την έξοδο α-

AIM: To compare the efficacy of dabigatran 110 mg bid and acenocoumarol in patients with atrial fibrillation (AF) discharged after ischemic stroke. **MATERIAL-METHOD:** We prospectively studied 436 consecutive patients who were discharged after hospitalization for acute ischemic stroke (39.2% males, age 78.6±6.7 years). Approximately 1 year after discharge, the patients and/or their proxy were contacted by phone and the functional status was assessed with the modified

Κωνσταντίνος Τζιόμαλος, MD, PhD
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο
ΑΧΕΠΑ, Στίλπωνος Κυριακίδη 1, 546 36 Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2310-994 621, Fax: 2310-994 773
e-mail: ktziomalos@yahoo.com

Konstantinos Tziomalos, MD, PhD
1st Propedeutic Department of Internal Medicine,
AHEPA Hospital, 1 Stilponos Kyriakidi street,
GR-546 36 Thessaloniki, Greece
Tel: (+30) 2310-994 621, Fax: (+30) 2310-994 773
e-mail: ktziomalos@yahoo.com

πό το νοσοκομείο, πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική επικοινωνία με τους ασθενείς και/ή τους συγγενείς τους και εκτιμήθηκε η λειτουργική κατάσταση με την τροποποιημένη κλίμακα Rankin. Ως δυσμενής έκβαση ορίστηκε κλίμακα Rankin μεταξύ 2 και 6. Καταγράφηκε επίσης η επίπτωση ισχαιμικού ΑΕΕ, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και θανάτου. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, 142 ασθενείς είχαν ΧΚΜ (32,6% του συνολικού πληθυσμού). Στο 52,1% και 6,3% των ασθενών αυτών χορηγήθηκε ασενοκουμαρόλη και νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως αντίστοιχα. Ένα έτος μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, οι ασθενείς που έλαβαν ασενοκουμαρόλη εμφάνισαν τάση να έχουν χαμηλότερη κλίμακα Rankin από τους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη [2 (0–6) και 5 (1–6) αντίστοιχα, $p=0,054$]. Τα ποσοστά δυσμενούς έκβασης δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (50,0% και 77,8% αντίστοιχα, $p=0,288$). Η επίπτωση του ισχαιμικού ΑΕΕ επίσης δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (20,3 και 33,3% αντίστοιχα, $p=0,602$). Η επίπτωση του ΟΕΜ ήταν σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη έναντι εκείνων που έλαβαν ασενοκουμαρόλη, αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν σημαντική (11,1% και 4,0% αντίστοιχα, $p=0,254$). Η επίπτωση του καρδιαγγειακού θανάτου ήταν επίσης σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη, αλλά και πάλι η διαφορά αυτή δεν ήταν σημαντική (33,3% έναντι 12,2% στους ασθενείς που έλαβαν ασενοκουμαρόλη, $p=0,237$). Η επίπτωση της ολικής θνησιμότητας δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νταμπιγκατράνη και ασενοκουμαρόλη (33,3% και 21,6% αντίστοιχα, $p=0,698$). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Στην καθημερινή κλινική πράξη, η νταμπιγκατράνη στη δόση των 110 mg δις ημερησίως είναι εξίσου αποτελεσματική με την ασενοκουμαρόλη στην πρόληψη του ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με πρόσφατο ΑΕΕ, αλλά φαίνεται να σχετίζεται με δυσμενέστερη λειτουργική έκβαση και μεγαλύτερη επίπτωση ΟΕΜ.

Λέξεις ευρετηρίου: Κολπική μαρμαρυγή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νταμπιγκατράνη, ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη, ανταγωνιστές βιταμίνης K, λειτουργική έκβαση, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ολική θνησιμότητα.

Rankin scale (mRS). Adverse outcome was defined as mRS between 2 and 6. The occurrence of ischemic stroke, myocardial infarction (MI) and death was recorded. **RESULTS:** At discharge, 142 patients had AF (32.6% of the total study population). Acenocoumarol and dabigatran 110 mg bid were prescribed to 52.1% and 6.3% of these patients, respectively. At 1 year after discharge, there was a trend for patients treated with acenocoumarol to have lower mRS than patients prescribed dabigatran [2 (0–6) and 5 (1–6), respectively; $p=0.054$]. Adverse outcome rates did not differ between the 2 groups (50.0% and 77.8%, respectively; $p=0.288$). The incidence of stroke during follow-up was also similar in the 2 groups (20.3% and 33.3%, respectively; $p=0.602$). In contrast, the incidence of MI was almost 3 times higher in patients prescribed dabigatran than in those prescribed acenocoumarol, but this difference did not reach significance (11.1% and 4.0%, respectively; $p=0.254$). The incidence of cardiovascular death was also almost 3 times higher in the former, but again this difference was not significant (33.3% and 12.2%, respectively; $p=0.237$). However, the incidence of all-cause mortality did not differ between patients prescribed dabigatran and those prescribed acenocoumarol (33.3% and 21.6%, respectively; $p=0.698$). **CONCLUSIONS:** In real-world patients with acute ischemic stroke, dabigatran 110 mg bid is as effective as acenocoumarol in preventing stroke but appears to be associated with worse long-term functional outcome and higher incidence of MI.

Key words: Atrial fibrillation, stroke, dabigatran, acenocoumarol, warfarin, vitamin K antagonists, functional outcome, myocardial infarction, mortality, cardiovascular death.

1. Εισαγωγή

Η χρόνια κολπική μαρμαρυγή (ΧΚΜ) αποτελεί τη συχνότερη χρόνια αρρυθμία και σχετίζεται με 4 ως 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ).¹⁻⁴ Τα ισχαιμικά ΑΕΕ στους ασθενείς με ΧΚΜ είναι βαρύτερα, προκαλούν μεγαλύτερη αναπηρία και σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα.⁴⁻⁷ Από την άλλη, η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ σε ασθενείς με ΧΚΜ ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ κατά περίπου 64%.⁸

Παρά την αδιαμφισβήτητη αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ στην ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ στους ασθενείς με ΧΚΜ, τα φάρμακα αυτά έχουν σημαντικά μειονεκτήματα, όπως το στενό θεραπευτικό εύρος, η αλληλεπίδραση με πολλά άλλα φάρμακα και η ανάγκη για συχνή παρακολούθηση του INR.⁹ Εν μέρει λόγω αυτών των μειονεκτημάτων τους, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ χορηγούνται μόνο σε μικρό ποσοστό των ασθενών με ΧΚΜ και ο στόχος του INR επιτυγχάνεται σε λίγους μόνο ασθενείς από εκείνους που λαμβάνουν την αγωγή αυτή.¹⁰⁻¹³ Κατά συνέπεια, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί καινούργια αντιπηκτικά φάρμακα για την πρόληψη του ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ΧΚΜ, τα οποία φαίνεται να είναι εξίσου ή και περισσότερο ασφαλή και αποτελεσματικά από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.¹⁴⁻¹⁶ Στη μελέτη RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), η νταμπιγκατράνη, ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, ήταν πιο αποτελεσματική στη δόση των 150 mg δις ημερησίως από τη βαρφαρίνη στην πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ ενώ ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας δεν διέφερε μεταξύ των 2 φαρμάκων.¹⁴ Στη δόση των 110 mg δις ημερησίως, η νταμπιγκατράνη ελάττωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ εξίσου με τη βαρφαρίνη αλλά με μικρότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.¹⁴ Και οι δύο δόσεις της νταμπιγκατράνης προκάλεσαν λιγότερες ενδοκράνιες αιμορραγίες από τη βαρφαρίνη.¹⁴ Επιπλέον, κατά τη χορήγηση της νταμπιγκατράνης δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος του πηκτικού μηχανισμού.¹⁴

Παρά τα αποτελέσματα της μελέτης RE-LY, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της νταμπιγκατράνης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη στην καθημερινή κλινική πράξη.¹⁷⁻¹⁹ Μάλιστα, υπάρχουν ακόμη λιγότερα στοιχεία για τη χαμηλή δόση της νταμπιγκατράνης (δηλ. 110 mg δις ημερησίως), καθώς η δόση αυτή δεν έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ αλλά συνιστάται στην Ευρώπη σε ασθενείς άνω των 80 ετών ή σε εκείνους που λαμβάνουν βεραπαμίλη, έχουν χρόνια νεφρική νό-

σο (ΧΝΝ) ή έχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.^{20,21} Επιπλέον, η επίδραση της νταμπιγκατράνης στην μακροπρόθεσμη λειτουργική έκβαση των ασθενών με πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ δεν έχει μελετηθεί.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της νταμπιγκατράνης στη δόση των 110 mg δις ημερησίως και της ασενοκουμαρόλης σε ασθενείς με ΧΚΜ που εξήλθαν του νοσοκομείου μετά από νοσηλεία για οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.

2. Υλικό και μέθοδος

Μελετήθηκαν προοπτικά όλοι οι ασθενείς που εξήλθαν από την Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ μετά από νοσηλεία για οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ μεταξύ Σεπτεμβρίου του 2010 και Ιουνίου του 2013 (n=436, 39,2% άνδρες, ηλικία 78,6±6,7 έτη).

Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία, φύλο) και η παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, ΧΚΜ, κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ΧΝΝ) και άλλων καρδιαγγειακών νοσημάτων (στεφανιαία νόσος, προηγούμενο ισχαιμικό ΑΕΕ, καρδιακή ανεπάρκεια). Μετρήθηκαν επίσης ανθρωπομετρικές παράμετροι (βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης και ισχίων). Η βαρύτητα του ισχαιμικού ΑΕΕ εκτιμήθηκε με την κλίμακα National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Την πρώτη ημέρα μετά την εισαγωγή, πραγματοποιήθηκε μετά από ολονύκτια νηστεία εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε τη μέτρηση στον ορό των επιπέδων γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, κρεατινίνης και ουρικού οξέος. Η συγκέντρωση στον ορό της LDL χοληστερόλης υπολογίστηκε με την εξίσωση του Friedewald.²² Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης υπολογίστηκε με την εξίσωση Modification of Diet in Renal Disease.²³ Ως ΧΝΝ ορίστηκε ο υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης <60 mL/min/1,73 m².

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και επί κλινικών ενδείξεων πραγματοποιήθηκε και επαναληπτική αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, καταγράφηκε η χορηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή και εκτιμήθηκε η λειτουργική έκβαση με την τροποποιημένη κλίμακα Rankin. Ένα έτος μετά την έξοδο από το νοσοκομείο,

πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική επικοινωνία με τους ασθενείς και/ή τους συγγενείς τους και εκτιμήθηκε η λειτουργική έκβαση με την τροποποιημένη κλίμακα Rankin. Ως δυσμενής έκβαση ορίστηκε η τροποποιημένη κλίμακα Rankin μεταξύ 2 και 6 (δηλαδή λειτουργική εξάρτηση ή θάνατος). Η επίπτωση ισχαιμικό ΑΕΕ, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και θανάτου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης επίσης καταγράφηκαν. Στους ασθενείς που απεβίωσαν, καταγράφηκε επίσης η αιτία θανάτου.

2.1. Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 17.0, SPSS, Chicago, IL, USA). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές και ως μέσος όρος και σταθερή απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές εκτός από την κλίμακα NIHSS και την τροποποιημένη κλίμακα Rankin, οι οποίες παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές και εύρος. Οι διαφορές των κατηγορικών και των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκαν με τις δοκιμασίες χ^2 και t-test για ανεξάρτητα δείγματα αντίστοιχα, εκτός από την κλίμακα NIHSS όπου οι συγκρίσεις έγιναν με τη δοκιμασία Mann Whitney και την τροποποιημένη κλίμακα Rankin όπου οι συγκρίσεις έγιναν με ανάλυση αλλαγής. Σε όλες τις περιπτώσεις, ως στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε τιμή $p < 0,05$ για αμφίπλευρες συγκρίσεις.

3. Αποτελέσματα

Τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΚΜ κι εκείνων χωρίς ΧΚΜ παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, 142 ασθενείς είχαν ΧΚΜ (32,6% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης). Η αντιπηκτική αγωγή που χορηγήθηκε στους ασθενείς αυτούς κατά την έξοδο από το νοσοκομείο παρουσιάζεται στον πίνακα 2. Το 52,1% και 6,3% των ασθενών αυτών έλαβαν ασενοκουμαρόλη και νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως. Οι υπόλοιποι ασθενείς με ΧΚΜ έλαβαν κυρίως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή προφυλακτική δόση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (19,7% και 14,8% αντίστοιχα), λόγω της παρουσίας βαρέος ισχαιμικού ΑΕΕ και αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου. Κανείς ασθενής δεν έλαβε νταμπιγκατράνη 150 mg δις ημερησίως, διότι δεν είχε έγκριση στην Ελλάδα για την πρόληψη του ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ΧΚΜ κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, οι ασθενείς που έλαβαν ασενοκουμαρόλη δεν διέφεραν σε κανένα κλινικό ή εργαστηριακό χαρακτηριστικό από τους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη (πίνακας 3). Η έκβαση των δύο ομάδων ένα έτος μετά την έξοδο από το νοσοκομείο παρουσιάζεται στον πίνακα 4. Οι ασθενείς που έλαβαν ασενοκουμαρόλη είχαν μια τάση να έχουν χαμηλότερη τροποποιημένη κλίμακα Rankin από τους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη [2 (0–6) και 5 (1–6) αντίστοιχα, $p=0,054$]. Τα ποσοστά δυσμενούς έκβασης δεν διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων (50,0% και 77,8% αντίστοιχα, $p=0,288$).

Η επίπτωση του ισχαιμικού ΑΕΕ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασενοκουμαρόλη κι εκείνων που έλαβαν νταμπιγκατράνη (20,3% και 33,3% αντίστοιχα, $p=0,602$). Αντίθετα, η επίπτωση του ΟΕΜ ήταν σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ασενοκουμαρόλη, αν και η διαφορά αυτή δεν ήταν σημαντική (11,1% και 4,0% αντίστοιχα, $p=0,254$). Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν επίσης σχεδόν 3 φορές υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ασενοκουμαρόλη, αλλά και πάλι η διαφορά αυτή δεν ήταν σημαντική (33,3% και 12,2% αντίστοιχα, $p=0,237$). Αντίθετα, η ολική θνησιμότητα δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νταμπιγκατράνη κι εκείνων που έλαβαν ασενοκουμαρόλη (33,3% και 21,6% αντίστοιχα, $p=0,698$). Όλοι οι θάνατοι στους ασθενείς που έλαβαν ασενοκουμαρόλη οφείλονταν σε καρδιαγγειακά αίτια, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν ασενοκουμαρόλη οι αιτίες θανάτου περιελάμβαναν καρδιαγγειακά αίτια (56,3%), λοιμώξεις (18,7%), άνοια (12,5%) και κακοήθη νεοπλασμάτα (12,5%).

4. Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι ότι η νταμπιγκατράνη στη δόση των 110 mg δις ημερησίως είναι εξίσου αποτελεσματική με την ασενοκουμαρόλη στη δευτερογενή πρόληψη του ισχαιμικού ΑΕΕ αλλά εμφανίζει μια τάση για πιο δυσμενή λειτουργική έκβαση και για μεγαλύτερη επίπτωση ΟΕΜ και καρδιαγγειακού θανάτου.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που συνέκρινε την επίδραση της νταμπιγκατράνης και ενός ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ στη μακροχρόνια λειτουργική έκβαση ασθενών με πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ. Αν και το ποσοστό δυσμενούς έκβασης δεν διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων, διαπιστώθηκε μια τάση χαμηλότερης τροπο-

Πίνακας 1. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή (ΧΚΜ) κι εκείνων χωρίς ΧΚΜ.

	Ασθενείς με ΧΚΜ (n=142)	Ασθενείς χωρίς ΧΚΜ (n=294)	p
Ηλικία (έτη)	78,9±5,9	78,4±7,0	NS
Άνδρες (%)	34,5	41,5	NS
Υπέρταση (%)	85,9	80,3	NS
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (%)	34,5	31,0	NS
Διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη (έτη)	11,3±8,7	11,5±8,0	NS
Κάπνισμα (νυν/πρώην, %)	5,6/24,6	15,3/19,7	<0,05
Πακέτα-έτη	65±69	58±42	NS
Αλκοόλ (μονάδες/εβδομάδα)	1,1±3,1	2,4±13,1	NS
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (%)	16,2	13,9	NS
Στεφανιαία νόσος (%)	33,8	23,8	<0,05
Καρδιακή ανεπάρκεια (%)	34,5	12,6	<0,001
Χρόνια νεφρική νόσος (%)	38,1	30,1	NS
Υπέρβαροι/παχύσαρκοι (%)	45,1/29,7	39,5/22,6	NS
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	28,5±4,8	27,0±5,0	<0,05
Περίμετρος μέσης (cm)	106±12	104±12	NS
Περίμετρος μέσης/περίμετρος ισχίων	0,99±0,08	0,98±0,07	NS
Σάκχαρο (mg/dL)	116±43	110±47	NS
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	107±34	117±41	NS
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	47±14	46±14	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	114±47	127±64	<0,05
Ουρικό οξύ (mg/dL)	5,8±1,8	5,6±1,9	NS
Υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (mL/min/1,73 m ²)	67±20	71±24	NS
National Institutes of Health Stroke Scale κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο	6 (0-33)	4 (0-40)	<0,05
Τροποποιημένη κλίμακα Rankin κατά την έξοδο από το νοσοκομείο	2 (0-5)	2 (0-5)	NS
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	7,3±4,5	6,4±3,8	NS

ποημένης κλίμακας Rankin στους ασθενείς που έλαβαν ασενοκουμαρόλη. Καθώς η επίπτωση του ισχαιμικού ΑΕΕ δεν διέφερε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασενοκουμαρόλη κι εκείνων που έλαβαν νταμπιγκατράνη, η τάση για καλύτερη λειτουργική έκβαση στους πρώτους δεν μπορεί να αποδοθεί στη μικρότερη συχνότητα υποτροπής του ΑΕΕ. Ωστόσο, η βαρύτητα των ΑΕΕ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ενδεχομένως διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων. Πράγματι, κάποιες μελέτες ανέφεραν ότι η αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σχετίζεται με λιγότερο βαρύ ΑΕΕ και με καλύτερη λειτουργική έκβαση.^{24,25} Ωστόσο, πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν επίσης ότι η θρομβίνη ασκεί άμεση βλαπτική επίδραση στους νευρώνες και στα εγκεφαλικά αγγεία

κατά τη διάρκεια του οξέος ΑΕΕ και ότι οι αναστολείς της θρομβίνης προστατεύουν από αυτές τις δυσμενείς δράσεις.²⁶ Εντούτοις, δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να εκτίμησαν την επίδραση της νταμπιγκατράνης στη βαρύτητα του ισχαιμικού ΑΕΕ. Συνεπώς, απαιτούνται περισσότερα στοιχεία για να εκτιμηθεί αν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και η νταμπιγκατράνη έχουν παρόμοια ή διαφορετική επίδραση στη βαρύτητα και λειτουργική έκβαση του ισχαιμικού ΑΕΕ.

Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην επίπτωση του ισχαιμικού ΑΕΕ μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασενοκουμαρόλη κι εκείνων που έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης RE-LY, όπου η νταμπιγκατράνη σε αυτή τη δόση ήταν μη κατώτερη από

Πίνακας 2. Αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατά την έξοδο από το νοσοκομείο στους ασθενείς με χρόνια κολλική μαρμαρυγή (n=142).

Ασενοκουμαρόλη	74 (52,1%)
Νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως	9 (6,3%)
Απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	28 (19,7%)
Ασπιρίνη	11 (7,7%)
Κλοπιδογρέλη	15 (10,6%)
Τριφλουζάλη	2 (1,4%)
Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη)	4 (2,8%)
Άλλη αγωγή	22 (15,5%)
Απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και προφυλακτική δόση ΗΧΜΒ	7 (4,9%)
Προφυλακτική δόση ΗΧΜΒ	14 (9,9%)
Θεραπευτική δόση ΗΧΜΒ	1 (0,7%)
Καμία αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	5 (3,5%)

ΗΧΜΒ: ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

τη βαρφαρίνη στην πρόληψη του ισχαιμικού ΑΕ τόσο στους ασθενείς χωρίς ιστορικό ΑΕΕ όσο και σε εκείνους με ιστορικό ΑΕΕ.^{14,27} Ωστόσο, μόνο μία άλλη μελέτη συνέκρινε αυτά τα φάρμακα στην καθημερινή κλινική πράξη. Η τελευταία ήταν μια εθνικής κλίμακας μελέτη κοόρτης στη Δανία και ανέφερε ότι η επίπτωση του ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως και σε εκείνους που έλαβαν βαρφαρίνη.¹⁷ Ωστόσο, μόνο 16% του πληθυσμού αυτής της μελέτης είχαν ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ και η επίδραση της νταμπιγκατράνης και της βαρφαρίνης στον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ δεν μελετήθηκε ξεχωριστά σε αυτή την υποομάδα των ασθενών.¹⁷ Είναι ενδιαφέρον ότι στην τελευταία μελέτη περισσότεροι ασθενείς έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως παρά 150 mg δις ημερησίως,¹⁷ γεγονός που υποδεικνύει τη σημασία της περαιτέρω εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της χαμηλής δόσης νταμπιγκατράνης στην καθημερινή κλινική πράξη.

Οι ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως στην παρούσα μελέτη είχαν σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης OEM από τους ασθενείς που έλαβαν ασενοκουμαρόλη, αν και η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική, πιθανώς λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος. Στη μελέτη RE-LY, παρατηρήθηκε επίσης μια τάση για μεγαλύτερη επίπτωση OEM στους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν βαρφαρίνη (p=0,07) και μια οριακά σημαντική

αύξηση του κινδύνου εμφάνισης OEM στους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη 150 mg δις ημερησίως (p=0,048).¹⁴ Και οι δύο διαφορές έγιναν μη σημαντικές όταν οι ερευνητές της μελέτης ανέλυσαν επιπλέον συμβάματα μετά την αρχική δημοσίευση της μελέτης (p=0,09 και p=0,12 αντίστοιχα).^{28,29} Επιπλέον, στους ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ που περιελήφθησαν στη μελέτη RE-LY, η επίπτωση του OEM δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν βαρφαρίνη κι εκείνων που έλαβαν νταμπιγκατράνη ανεξαρτήτως δόσης.²⁷ Αντίθετα, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών, η νταμπιγκατράνη στη δόση των 150 mg δις ημερησίως αύξησε τον κίνδυνο OEM σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (p=0,014) ενώ η διαφορά στην επίπτωση OEM μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως κι εκείνων που έλαβαν βαρφαρίνη ήταν οριακά μη σημαντική (p=0,057).³⁰ Ωστόσο, στην καθημερινή κλινική πράξη στην προαναφερθείσα μελέτη από τη Δανία, και οι δύο δόσεις της νταμπιγκατράνης ελάττωσαν τον κίνδυνο εμφάνισης OEM σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.¹⁷ Και πάλι όμως οι ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ δεν αναλύθηκαν ξεχωριστά.¹⁷ Έχουν προταθεί αρκετές εξηγήσεις για τη δυνητική συσχέτιση της νταμπιγκατράνης και του κινδύνου εμφάνισης OEM. Πειραματικές και κλινικές μελέτες ανέφεραν ότι οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης μπορεί παραδόξως να ενισχύσουν την παραγωγή θρομβίνης και ενδεχομένως να προάγουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.^{31,32} Από την άλλη, η βαρφαρίνη ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης OEM και είναι επομένως πιθανό ότι η νταμπιγκατράνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης OEM αλλά τον ελαττώνει λιγότερο σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.³³⁻³⁵ Επομένως, απαιτούνται περισσότερα στοιχεία για να αποσαφηνιστεί αν η χορήγηση νταμπιγκατράνης σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση OEM και να διευκρινιστούν οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί. Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι στη μελέτη μας οι ασθενείς με ΧΚΜ είχαν μεγαλύτερο επιπολασμό και άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία, υπερτριγλυκεριδαιμία) και συνοδών καρδιαγγειακών νοσημάτων (στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΧΚΜ, γεγονός που τονίζει τη σημασία της εκτίμησης της επίδρασης των αντιπηκτικών φαρμάκων στα στεφανιαία συμβάματα σε αυτή την ιδιαίτερα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ομάδα ασθενών.

Στην παρούσα μελέτη, η καρδιαγγειακή και η ολική θνησιμότητα ήταν σχεδόν 3 και 2 φορές υψηλότερη αντίστοιχα στους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως σε σύγκριση με εκείνους που

Πίνακας 3. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν ασενοκουμαρόλη και νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως.

	Ασθενείς που έλαβαν ασενοκουμαρόλη (n=74)	Ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως (n=9)	p
Ηλικία (έτη)	77,5±6,1	81,0±4,7	NS
Άνδρες (%)	40,5	33,3	NS
Υπέρταση (%)	87,8	66,7	NS
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (%)	36,5	33,3	NS
Διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη (έτη)	9,3±6,0	9,3±6,0	NS
Κάπνισμα (νυν/πρώην, %)	4,0/31,1	11,1/11,1	NS
Πακέτα-έτη	55±64	58±69	NS
Αλκοόλ (μονάδες/εβδομάδα)	1,5±3,9	0,9±2,5	NS
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (%)	16,2	11,1	NS
Στεφανιαία νόσος (%)	27,0	33,3	NS
Καρδιακή ανεπάρκεια (%)	29,7	33,3	NS
Χρόνια νεφρική νόσος (%)	39,2	33,3	NS
Υπέρβαροι/παχύσαρκοι (%)	47,3/31,1	33,3/22,2	NS
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	29,1±4,7	27,4±3,9	NS
Περίμετρος μέσης (cm)	109±12	102±14	NS
Περίμετρος μέσης/περίμετρος ισχίων	0,99±0,08	0,94±0,04	NS
Σάκχαρο (mg/dL)	115±42	122±51	NS
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	107±31	119±48	NS
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	46±15	45±17	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	118±51	99±42	NS
Ουρικό οξύ (mg/dL)	5,8±1,7	4,8±1,5	NS
Υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (mL/min/1,73 m ²)	66±19	63±16	NS
National Institutes of Health Stroke Scale κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο	4 (0–33)	3 (1–19)	NS
Τροποποιημένη κλίμακα Rankin κατά την έξοδο από το νοσοκομείο	1 (0–5)	2 (0–5)	NS
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	6,2±2,9	7,0±4,9	NS

έλαβαν ασενοκουμαρόλη. Αντίθετα, στη μελέτη RE-LY, η καρδιαγγειακή και η ολική θνησιμότητα δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως κι εκείνων που έλαβαν βαρφαρίνη.¹⁴ Επιπλέον, στους ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ, η νταμπιγκατράνη ελάττωσε τόσο την καρδιαγγειακή όσο και την ολική θνησιμότητα σε σχέση με τη βαρφαρίνη, αν και μόνο η αλληλεπίδραση μεταξύ του ιστορικού ΑΕΕ και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ήταν σημαντική.²⁷ Επιπλέον, στη μελέτη κοόρτης από τη Δανία που προαναφέρθηκε, και οι δύο δόσεις της νταμπιγκατράνης ελάττωσαν την ολική θνησιμότητα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, αλλά η καρδιαγγειακή θνησιμότητα

δεν αναφέρθηκε.¹⁷ Αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτη πληθυσμών. Πράγματι, όλοι οι θάνατοι στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν νταμπιγκατράνη στην παρούσα μελέτη οφείλονταν σε καρδιαγγειακά αίτια και η αυξημένη καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα στους ασθενείς αυτούς οφειλόταν κυρίως στην αυξημένη επίπτωση ΟΕΜ. Παράλληλα, δεν καταγράφηκαν θανατηφόρες αιμορραγίες σε καμία από τις 2 ομάδες της παρούσας μελέτης. Αντίθετα, οι ενδοκράνιες και άλλες απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες ήταν λιγότερο συχνές στους ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως στη μελέτη

Πίνακας 4. Έκβαση των ασθενών που έλαβαν ασενοκουμαρόλη και των ασθενών που έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως 1 έτος μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.

	Ασθενείς που έλαβαν ασενοκουμαρόλη (n=74)	Ασθενείς που έλαβαν νταμπιγκατράνη 110 mg δις ημερησίως (n=9)	p
Ηλικία (έτη)	77,5±6,1	81,0±4,7	NS
Τροποποιημένη κλίμακα Rankin	2 (0-6)	5 (1-6)	NS
Δυσμενής έκβαση (%)	50,0	77,8	NS
Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (%)	20,3	33,3	NS
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (%)	4,0	11,1	NS
Καρδιαγγειακή θνησιμότητα (%)	12,2	33,3	NS
Ολική θνησιμότητα (%)	21,6	33,3	NS

RE-LY σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν βαρφαρίνη και πιθανώς συνέβαλλαν στην ευνοϊκή επίδραση της νταμπιγκατράνης στην ολική θνησιμότητα στη μελέτη RE-LY.¹⁴

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ΧΚΜ και πρόσφατη νοσηλεία για ισχαιμικό ΑΕΕ, η νταμπιγκατράνη στη δόση των 110 mg δις ημερησίως είναι εξίσου αποτελεσματική με την ασενοκουμαρόλη στην πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ. Ωστόσο, η χορήγηση νταμπιγκατράνης σχετίζεται με μια μη σημαντική τάση για δυσμενέστερη λειτουργική έκβαση και για μεγαλύτερη επίπτωση OEM και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Με δεδομένο ότι οι ασθενείς με ΧΚΜ συχνά έχουν αντένδειξη να λάβουν υψηλή δόση νταμπιγκατράνης¹⁴ και λαμβάνοντας υπ' όψιν τον περιορισμένο αριθμό των ασθενών που έλαβαν νταμπιγκατράνη στην παρούσα μελέτη και την έλλειψη στοιχείων για την αποτελεσματικότητα των δύο δόσεων της νταμπιγκατράνης στην καθημερινή κλινική πράξη, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να καθορίσουν τη σχέση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αυτής της καινούργιας θεραπευτικής επιλογής στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του ισχαιμικού ΑΕΕ.

Βιβλιογραφία

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001, 285:2370–2375
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006, 27:949–953
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991, 22:983–988
- Magnani JW, Rienstra M, Lin H et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation* 2011, 124:1982–1993
- Hannon N, Sheehan O, Kelly L et al. Stroke associated with atrial fibrillation-incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. *Cerebrovasc Dis* 2010, 29:43–49
- McGrath ER, Kapral MK, Fang J et al, Investigators of the Ontario Stroke Registry. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. *Neurology* 2013, 81:825–832
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. *Stroke* 1996, 27:1760–1764
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007, 146:857–867
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al, American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141:e44S–88S
- Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M et al, RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014, 129:1568–1576
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al, GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One* 2013, 8:e63479
- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014, 16:6–14
- Baker WL, Cios DA, Sander SD et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009, 15:244–252
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009, 361:1139–1151

15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365:883–891
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365:981–992
17. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61:2264–2273
18. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2015, 131:157–164
19. Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A et al. Bleeding rates in veterans affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med* 2014, 127:1179–1185
20. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. *Eur Heart J* 2012, 33:2719–2747
21. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014, 130:e199–e267
22. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972, 18:499–502
23. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999, 130:461–470
24. Haeusler KG, Konieczny M, Endres M et al. Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. *Int J Stroke* 2012, 7:544–550
25. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival. *Am J Cardiol* 2010, 105:411–416
26. Chen B, Friedman B, Whitney MA et al. Thrombin activity associated with neuronal damage during acute focal ischemia. *J Neurosci* 2012, 32:7622–7631
27. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al, RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010, 9:1157–1163
28. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010, 363:1875–1876
29. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012, 125:669–676
30. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2014, 3:e000515
31. Perzborn E, Heitmeier S, Buetehorn U et al. Direct thrombin inhibitors, but not the direct factor Xa inhibitor rivaroxaban, increase tissue factor-induced hypercoagulability *in vitro* and *in vivo*. *J Thromb Haemost* 2014, 12:1054–1065
32. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007, 100:1419–1426
33. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990, 323:147–152
34. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002, 347:969–974
35. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010, 123:785–789

Ημερομηνία Υποβολής 24/04/2015
 Ημερομηνία Έγκρισης 26/05/2015