

# ΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ. ΜΙΑ ΝΕΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ.

## ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΝΤΑΪΟΣ

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,  
Συν-επιμεταστάτης της Επιτροπής Κατευθυντήριων Οδηγιών του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Εγκεφαλικών

✉ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: Γεώργιος Νταΐος MD, MSc (ESO Stroke Medicine), PhD, FESO  
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας  
Tel: +30 241 3502888 / Fax: +30 241 3501557 / E-mail: gntaios@med.uth.gr

## ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ

Ένας 74χρονος ασθενής διακομίζεται στο νοσοκομείο 8 ώρες μετά την αιφνίδια έναρξη αριστερής ημιπληγίας και δυσαρθρίας. Από την επείγουσα αξονική τομογραφία εγκεφάλου διαπιστώνεται υπόπυκνη απεικόνιση στην κατανομή της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Στο ιστορικό του περιλαμβάνεται αρτηριακή υπέρταση από 20ετίας υπό αμλοδιπίνη, σακχαρώδης διαβήτης από 15ετίας υπό μετφορμίνη, ενώ ο ασθενής είναι ενεργός καπνιστής με 50 pack-years. Στην ακτινογραφία θώρακος είναι ευδιάκριτη η επασβέστωση του αορτικού τόξου, ενώ στο πλαίσιο διερεύνησης της υποκείμενης αιτιολογίας υποβάλλεται σε triplex καρωτίδων όπου διαπιστώνεται εξελκωμένη αθηρωματική πλάκα της δεξιάς κοινής καρωτίδας η οποία προκαλεί στένωση κατά 40%. Στο υπερηχοκαρδιογράφημα διαπιστώνεται διατεταμένος αριστερός κόλπος με διάμετρο στα 4.4 εκατοστά, ενώ υποβάλλεται σε Holter ρυθμού 24ώρου όπου δεν διαπιστώνεται κολλική μαρμαρυγή, ωστόσο διαπιστώνονται συχνές έκτακτες κολλικές συστολές.

“ Ποια θα ήταν η επιλογή σας σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή σε αυτόν τον ασθενή στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης της υποτροπής του επεισοδίου; ”

## ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ

Στα τέλη της δεκαετίας του '80 και στις αρχές της δεκαετίας του '90 πραγματοποιήθηκε η τυχαιοποιημένη μελέτη

TOAST, η οποία είχε σκοπό να ελέγξει την αποτελεσματικότητα ενός ενδοφλεβίως χορηγούμενου αντιπηκτικού σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>1</sup>. Η μελέτη ολοκληρώθηκε το 1999 με αρνητικά αποτελέσματα δυστυχώς.<sup>2</sup> Ωστόσο η συγκεκριμένη μελέτη έμελε να μείνει στην ιστορία των εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς ήταν αυτή η οποία εισήγαγε μια νέα αιτιολογική ταξινόμηση των ισχαιμικών εγκεφαλικών, την ταξινόμηση TOAST, η οποία είναι η κυρίαρχη αιτιολογική ταξινόμηση μέχρι και σήμερα.<sup>3</sup>

Η ταξινόμηση TOAST διακρίνει πέντε βασικούς τύπους ισχαιμικών εγκεφαλικών: τα εγκεφαλικά που οφείλονται σε αθηροσκλήρωση των μεγάλων αρτηριών που αρδεύουν τον εγκέφαλο η οποία προκαλεί στένωση >50%, τα εγκεφαλικά που οφείλονται σε νόσο των μικρών αρτηριών του εγκεφάλου, τα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά, τα εγκε-

“ Η μακροχρόνια έκβαση των ασθενών με κρυπτογενές εγκεφαλικό δεν είναι ιδιαίτερα καλή καθώς περίπου στο 8-10% των ασθενών το επεισόδιο θα υποτροπιάσει μέσα στην επόμενη δεκαετία, ενώ η δεκαετής αθροιστική πιθανότητα θανάτου ανέρχεται στο 66%. ”

“ Η ενδεικνυόμενη αντιθρομβωτική αγωγή στο πλαίσιο δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς με κρυπογενές εγκεφαλικό, αναμένεται να ξεκαθαρισθεί μετά τα αποτελέσματα των μελετών NAVIGATE ESUS και RE-SPECT ESUS. ”



φαλικά τα οποία οφείλονται σε κάποια άλλη καθορισμένη αιτιολογία, και τέλος, τα εγκεφαλικά στα οποία δεν μπορεί να αναγνωρισθεί ο αιτιολογικός παράγοντας (ή αλλιώς κρυπογενή).<sup>3</sup>

Τα κρυπογενή εγκεφαλικά δεν είναι καθόλου σπάνια: η συχνότητά τους ποικίλει μεταξύ διαφόρων σειρών ασθενών και κυμαίνεται από 12% έως 39%, το οποίο προφανώς εξαρτάται από την δυνατότητα και τις υποδομές του κέντρου να προχωρήσει στον απαραίτητο διαγνωστικό έλεγχο.<sup>4-6</sup> Η μακροχρόνια έκβαση των ασθενών με κρυπογενές εγκεφαλικό δεν είναι ιδιαίτερα καλή καθώς περίπου στο 8-10% των ασθενών το επεισόδιο θα υποτροπιάσει μέσα στην επόμενη δεκαετία,<sup>7</sup> ενώ η δεκαετής αθροιστική πιθανότητα θανάτου ανέρχεται στο 66%.<sup>8</sup>

Τι εννοούμε όμως στην ουσία όταν χρησιμοποιούμε τον όρο κρυπογενή; Ουσιαστικά ο όρος περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές περιπτώσεις<sup>4</sup>: καταρχήν, αναφέρεται σε ασθενείς στους οποίους δεν καθορίστηκε η υποκείμενη αιτιολογία διότι δεν ολοκληρώθηκε ο απαραίτητος έλεγχος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν ασθενείς με βαρύ εγκεφαλικό επεισόδιο οι οποίοι πεθαίνουν σύντομα μετά την εισαγωγή τους με αποτέλεσμα να μην ολοκληρωθεί ο απαραίτητος διαγνωστικός έλεγχος, καθώς και υπερήλικες ασθενείς με βαρύ εγκεφαλικό για τους οποίους κρίνεται από τους συνοδούς μη σκόπιμο να διενεργηθεί ο προβλεπόμενος διαγνωστικός έλεγχος για την ανάδειξη της υποκείμενης αιτίας. Μια δεύτερη περίπτωση η οποία περιλαμβάνεται στον όρο «κρυπογενή» αφορά σε ασθενείς στους οποίους διαπιστώνονται δύο (ή και περισσότερες) πιθανές αιτίες του εγκεφαλικού, για παράδειγμα ασθενής με χρόνια κολπική μαρμαρυγή και στένωση της σύστοιχης με την εγκεφαλική βλάβη καρωτίδας σε βαθμό

>80%. Σε αυτή την περίπτωση, το ερώτημα «ποια από τις δύο εστίες προκάλεσε το εγκεφαλικό» μπορεί να παραμένει αναπάντητο, ωστόσο έχουν αναγνωρισθεί οι παράγοντες κινδύνου του ασθενούς και μπορούν να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα δευτερογενούς πρόληψης ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υποτροπής του επεισοδίου. Η τελευταία περίπτωση που περιλαμβάνεται στον όρο κρυπογενή είναι αυτά που είναι πραγματικά κρυπογενή, δηλαδή αυτά στα οποία ολοκληρώθηκε ο διαγνωστικός έλεγχος και δεν διαπιστώθηκε κανένας αιτιολογικός παράγοντας.<sup>4</sup>

Τις τελευταίες δεκαετίες, η έρευνα στα ισχαιμικά εγκεφαλικά εστιάστηκε κατά κύριο λόγο σε νοσολογικές οντότητες όπως η καρωτιδική νόσος,<sup>9</sup> η δυσλιπιδαιμία,<sup>10,11</sup> η κολπική μαρμαρυγή,<sup>12-16</sup> και αρκετά λιγότερο στα κρυπογενή εγκεφαλικά. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν σημαντικές εξελίξεις και σε αυτό το πεδίο.

#### ΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ (EMBOLIC STROKE OF UNDETERMINED SOURCE, ESUS)

Ίσως η βασική εξέλιξη ήταν η εισαγωγή ενός νέου όρου, του εμβολικού εγκεφαλικού απροσδιόριστης προέλευσης (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS), για την περιγραφή ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο το οποίο δεν οφείλεται σε νόσο των μικρών αρτηριών και στους οποίους δεν διαπιστώνεται στένωση  $\geq 50\%$  των αρτηριών που αρδεύουν τον εγκέφαλο, κάποια μείζονα καρδιοεμβολική πηγή ή κάποια άλλη αιτιολογία<sup>4</sup>. Επομένως, για να ταξινομηθεί ένας ασθενής ως ESUS χρειάζεται να διενεργηθεί απεικονιστικός έλεγχος εγκεφάλου με αξονι-

*“ Πιθανές αιτίες καρδιοεμβολής, εκτός από την κοιλιακή μαρμαρυγή και το ανοικτό ωοειδές τρήμα, οι οποίες ωστόσο μέχρι σήμερα δεν θεωρούνται υψηλού κινδύνου, είναι η πρόπτωση της μιτροειδούς, επασβέστωση της μιτροειδούς ή της αορτικής βαλβίδας, η στένωση της αορτικής βαλβίδας, η νόσος του φλεβοκόμβου, η μειωμένη ροή στο ωτίο του αριστερού κόλπου, η συστολική και η διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, η πνευμονική αρτηριοφλεβική επικοινωνία, και άλλες. ”*

κή ή μαγνητική τομογραφία, απεικόνιση των αρτηριών που αρδεύουν τον εγκέφαλο με triplex ή αγγειογραφία, διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα και, τέλος, ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών και Holter ρυθμού 24ώρου.<sup>4</sup>

Οι πιθανές αιτίες των ESUS είναι πολλές:<sup>4</sup> καταρχήν, ένα ποσοστό (ίσως το μεγαλύτερο) των ESUS μπορεί να οφείλεται σε κοιλιακή μαρμαρυγή η οποία δεν έχει ανιχνευθεί. Κατά δεύτερο λόγο, μπορεί να προκαλούνται από καρδιακές νοσολογικές οντότητες οι οποίες έχουν συσχετιστεί με χαμηλό κίνδυνο εμβολής. Για παράδειγμα, το ανοικτό ωοειδές τρήμα (patent foramen ovale, PFO) ανευρίσκεται περίπου στο 25% του πληθυσμού και δεν θεωρείται παράγοντας κινδύνου στον γενικό πληθυσμό.<sup>17-21</sup> Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς με εγκεφαλικό αποτέλεσμα ξακάθαρα την οδό μέσω της οποίας θρόμβος από τις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων μπορεί να εμβολίσει κάποια από τις αρτηρίες που αρδεύουν τον εγκέφαλο. Άλλες πιθανές αιτίες καρδιοεμβολής – οι οποίες ωστόσο μέχρι σήμερα δεν θεωρούνται υψηλού κινδύνου - είναι η πρόπτωση της μιτροειδούς, επασβέστωση της μιτροειδούς ή της αορτικής βαλβίδας, η στένωση της αορτικής βαλβίδας, η νόσος του φλεβοκόμβου, η μειωμένη ροή στο ωτίο του αριστερού κόλπου, η συστολική και η διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, η πνευμονική αρτηριοφλεβική επικοινωνία, και άλλες.<sup>4</sup>

Άλλες πιθανές υποκείμενες αιτίες των ESUS μπορεί επίσης να αφορούν σε αθηρωματική νόσο η οποία δεν προκαλεί σημαντικού βαθμού στένωση, όπως για παράδειγμα η αθηρωμάτωση του αορτικού τόξου και οι στενώσεις των καρωτίδων ή του σπονδυλοβασικού συστήματος σε βαθμό <50%, ιδιαίτερα όταν η αθηρωματική πλάκα είναι εξελκωμένη ή ανώμαλη.<sup>4</sup>

Οι παραπάνω νοσολογικές οντότητες δεν θεωρούνται ιδιαίτερου υψηλού εμβολικού κινδύνου, και για το λόγο αυτό στις περισσότερες εξ αυτών δεν έχει διερευνηθεί με καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές ποια είναι η ενδεικνυόμενη αντιθρομβωτική αγωγή: τα αντιαιμοπεταλιακά ή τα αντιπηκτικά;

#### **ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ & ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ESUS**

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν στοιχεία από την Athens Stroke Registry σχετικά με τους ασθενείς με ESUS.<sup>22</sup> Μεταξύ 2735 ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, 275 (10%) ταξινομήθηκαν ως ESUS. Τα επεισόδια αυτά ήταν γενικά μέσης βαρύτητας (διάμεσο NIHSS score: 5) και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (74.2%) η έναρξη των συμπτωμάτων ήταν μέγιστη κατά την έναρξη του επεισοδίου. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (64.7%) και δυσλιπιδαιμίας (50.9%). Η πλειοψηφία των ασθενών με ESUS έλαβαν αντιαιμοπεταλιακό στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης. Σχετικά με τις πιθανές αιτίες των επεισοδίων, η κοιλιακή μαρμαρυγή φάνηκε να είναι η πιο συχνή (πιθανή) αιτία καθώς ανιχνεύθηκε στη διάρκεια του follow-up σε ποσοστό 29.1%

*“ Άλλες πιθανές υποκείμενες αιτίες των ESUS μπορεί επίσης να αφορούν σε αθηρωματική νόσο η οποία δεν προκαλεί σημαντικό βαθμού στένωση, όπως για παράδειγμα η αθηρωμάτωση του αορτικού τόξου και οι στενώσεις των καρωτίδων ή του σπονδυλοβασικού συστήματος σε βαθμό <50%, ιδιαίτερα όταν η αθηρωματική πλάκα είναι εξελκωμένη ή ανώμαλη. ”*

των ασθενών, κάτι το οποίο είναι συμβατό με τα πρόσφατα αποτελέσματα των μελετών EMBRACE και CRYSTAL-AF οι οποίες έδειξαν ότι η πιθανότητα ανίχνευσης κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό αυξάνεται όσο περισσότερο καταγράφεται ο καρδιακός ρυθμός.<sup>23, 24</sup>

Η μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με ESUS δεν είναι ιδιαίτερα καλή, όπως διαπιστώνεται και πάλι από δεδομένα της Athens Stroke Registry: μετά από ένα follow-up διάρκειας 30.5 μηνών των 275 ασθενών που περιγράφηκαν παραπάνω, διαπιστώθηκαν 73 (26.5%) θάνατοι και 60 (21.8%) υποτροπές του εγκεφαλικού επεισοδίου. Η αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με ESUS ήταν 65.6% (95% όρια εμπιστοσύνης, 58.9%–72.2%), σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά (38.8%, 34.9%–42.7%). Η αθροιστική πιθανότητα υποτροπής του επεισοδίου στους ασθενείς με ESUS ήταν 29.0% (95%, 22.3%–35.7%), παρόμοια με τα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά (26.8%, 95% CI, 22.1%–31.5%), αλλά σημαντικά υψηλότερη από τους υπόλοιπους τύπους μη-καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού. 172 ασθενείς με ESUS (62.5%) είχαν καλή λειτουργική έκβαση σε σύγκριση με 280 (32.2%) ασθενείς με καρδιοεμβολικό και 303 (60.9%) με εγκεφαλικό λόγω αθηροσκλήρωσης των μεγάλων αρτηριών. Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι η μακροπρόθεσμη θνητότητα των ασθενών με ESUS είναι μικρότερη σε σχέση με τους ασθενείς με καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό, παρά την παρόμοιο κίνδυνο υποτροπής του επεισοδίου. Επίσης, ο αυξημένος κίνδυνος υποτροπής στους ασθενείς με ESUS σε σχέση με τους ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό ίσως υποδηλώνει ότι η τρέχουσα συνήθης επιλογή αντιαιμοπεταλιακού ως αντιθρομβωτική αγωγή στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης ίσως δεν είναι η ιδανική επιλογή.

#### ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ESUS

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στο 29.1% των ασθενών με ESUS διαπιστώθηκε κολπική μαρμαρυγή στη διάρκεια του follow-up, καθιστώντας την κολπική μαρμαρυγή ως την πιθανή αιτία του επεισοδίου στους συγκεκριμένους ασθενείς. Ωστόσο είναι δύσκολο να αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ ενός εγκεφαλικού επεισοδίου και της διάγνωσης της κολπικής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια του follow-up: δεν αποκλείεται η ανίχνευση κολπικής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια του follow-up να είναι απλώς ένα τυχαίο εύρημα και η πραγματική αιτία του επεισοδίου να είναι κάποια άλλη, π.χ. αθηρωμάτωση του αορτικού τόξου. Αν όντως η ανίχνευση κολπικής μαρμαρυγής στη διάρκεια του follow-up ήταν αιτιολογικά συσχετισμένη

με το εγκεφαλικό επεισόδιο, θα περίμενε κανείς ότι η βαρύτητα του εγκεφαλικού στους ασθενείς με ESUS στους οποίους διεγνώσθη κολπική μαρμαρυγή στο follow-up θα ήταν μεγαλύτερη από την βαρύτητα του εγκεφαλικού στους ασθενείς με ESUS στους οποίους δεν διεγνώσθη κολπική μαρμαρυγή στο follow-up (δεδομένου ότι τα εγκεφαλικά επεισόδια που οφείλονται σε κολπική μαρμαρυγή είναι συνήθως βαρύτερα). Ωστόσο κάτι τέτοιο δεν διαπιστώθηκε στην Athens Stroke Registry (μη δημοσιευμένα στοιχεία), όπου η βαρύτητα του εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν παρόμοια (διάμεσο NIHSS score: 5) μεταξύ των δύο παραπάνω ομάδων ασθενών, ένα εύρημα το οποίο εγείρει αμφιβολίες κατά πόσο η ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της διάγνωσης κολπικής μαρμαρυγής στη διάρκεια του follow-up και του εγκεφαλικού επεισοδίου είναι τόσο συχνή όσο θεωρούμε ότι είναι. Σε αυτό το πλαίσιο, είναι πιθανό η κολπική μαρμαρυγή να υπερεκτιμάται ως αιτία του εγκεφαλικού επεισοδίου, τουλάχιστον σε ασθενείς με ESUS.

Προς το παρόν και με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα (ή μάλλον, την έλλειψη σχετικών αξιόπιστων δεδομένων) και τις κατευθυντήριες οδηγίες,<sup>25</sup> η ενδεικνυόμενη αντιθρομβωτική αγωγή στο πλαίσιο δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς με ESUS είναι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ωστόσο, όπως διαπιστώνεται με βάση τα παραπάνω, υπάρχουν ερωτήματα αν όντως αυτή είναι η ιδανική επιλογή. Στο πλαίσιο αυτό, διενεργούνται δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες με σκοπό να διερευνήσουν εάν η αντιαιμοπεταλιακή ή η αντιπηκτική αγωγή είναι η ιδανική επιλογή στους ασθενείς αυτούς. Συγκεκριμένα, η μελέτη NAVIGATE-ESUS (στην οποία θα συμμετέχουν και ερευνητικά κέντρα στην Ελλάδα) φιλοδοξεί να τυχαίοποιήσει 7000 ασθενείς με ESUS σε ασπιρίνη (100mg ημερησίως) ή ριβαροξαμπάνη (15mg ημερησίως) για τρία χρόνια, ενώ η μελέτη RE-SPECT ESUS φιλοδοξεί να τυχαίοποιήσει 6000 ασθενείς σε ασπιρίνη (100mg ημερησίως) ή νταμπιγκαντράνη (110 ή 150mg δις ημερησίως) για τρία χρόνια.<sup>26, 27</sup>

Στον επίλογο αυτού του κειμένου, ως επιστρέψουμε στον ασθενή ο οποίος παρουσιάστηκε παραπάνω και ως συλλογιστούμε την επιλογή μας σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή την οποία θα του συνιστούσαμε στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης της υποτροπής του επεισοδίου. Ο ασθενής έχει σαφώς βαρύ αθηρωματικό φορτίο καθώς έχει τους αντίστοιχους παράγοντες κινδύνου (διαβητικός, υπέρτασικός, καπνιστής) και τα αντίστοιχα απεικονιστικά ευρήματα (επασβεστωμένο αορτικό τόξο και εξελκωμένη καρωτιδική πλάκα), κάτι το οποίο καθιστά πιθανή την αθηρωμάτωση ως πιθανή αιτία του εγκεφαλικού και προκρίνει την επιλογή ενός αντιαιμοπεταλιακού. Την ίδια στιγμή, ο ασθενής έχει διατεταμένο αριστερό κόλπο και συχνές έκτακτες κολπικές συστολές, ευρήματα τα

οποία θέτουν την υπόνοια ύπαρξης παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής και προκρίνουν την επιλογή ενός αντιπηκτικού. Καμία από τις δύο επιλογές δε φαίνεται να είναι λανθασμένη, αλλά την ίδια στιγμή καμία από τις επιλογές δεν είναι αποδεδειγμένα η ιδανική.

Προσωπικά, η επιλογή μου θα ήταν να εντάξω αυτόν τον ασθενή σε μια από τις δύο παραπάνω μελέτες (και συγκεκριμένα στην NAVIGATE-ESUS η οποία διενεργείται και στην Ελλάδα), κάτι το οποίο θα επέτρεπε τη συλλογή των απαραίτητων πληροφοριών ώστε στο εγγύς μέλλον να έχουμε διαθέσιμες τις κατάλληλες αποδείξεις (evidence) ώστε να λαμβάνουμε τις πιο ορθά τεκμηριωμένες επιλογές για τους ασθενείς μας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adams HP, Jr., Woolson RF, Clarke WR, Davis PH, Bendixen BH, Love BB, et al. Design of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast). *Controlled clinical trials*. 1997;18:358-377
- Adams HP, Jr., Bendixen BH, Leira E, Chang KC, Davis PH, Woolson RF, et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery: A report of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast). *Neurology*. 1999;53:122-125
- Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24:35-41
- Hart RG, Diener HC, Coultts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet neurology*. 2014;13:429-438
- Michel P, Odier C, Rutgers M, Reichhart M, Maeder P, Meuli R, et al. The acute stroke registry and analysis of lausanne (astral): Design and baseline analysis of an ischemic stroke registry including acute multimodal imaging. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41:2491-2498
- Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, et al. The athens stroke registry: Results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovascular diseases*. 2000;10:133-141
- Ntaios G, Michel P. Temporal distribution and magnitude of the vulnerability period around stroke depend on stroke subtype. *Cerebrovascular diseases*. 2011;32:246-253
- Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Milionis H, Michel P, Vemmos K. Association of ischaemic stroke subtype with long-term cardiovascular events. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2014
- Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North american symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators. *The New England journal of medicine*. 1998;339:1415-1425
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2006;355:549-559
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *The New England journal of medicine*. 2008;359:2195-2207
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361:1139-1151
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013;369:2093-2104
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365:981-992
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365:883-891
- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-k-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43:3298-3304
- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic proceedings*. 1984;59:17-20
- Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Michel P. Pfo closure vs. Medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368:1092-1100
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *The New England journal of medicine*. 2012;366:991-999
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent for-

- men ovale in cryptogenic embolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368:1083-1091
22. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Manios E, Spengos K, et al. Embolic strokes of undetermined source in the athens stroke registry: A descriptive analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46:176-181
  23. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2014;370:2478-2486
  24. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *The New England journal of medicine*. 2014;370:2467-2477
  25. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42:227-276
  26. Navigate esus. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02313909>. Accessed on 02/01/2015.
  27. Diener HC, Connolly S, Easton J, Smith J, Duffy C, Bruckmann M. *Cerebrovascular diseases* 2014; 37(suppl 1):261.