



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**“ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΠΑΡΟΔΙΚΟ Η΄ ΕΛΑΦΡΥ ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΟ Α.Ε.Ε”**

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΣ ΚΑΛΟΥΔΗ

ΓΕΝΙΚΟΥ / ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΥ ΙΑΤΡΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων: Ντάιος Γεώργιος , επίκουρος καθηγητής Παθολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ντάιος Γεώργιος , επίκουρος καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας(Επιβλέπων)
2. Βέμμος Κωνσταντίνος, Παθολόγος, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Ματσάγκας Μιλτιάδης, καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, διευθυντής του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Ρούσας Νικόλαος, αγγειοχειρουργός, Τμήμα Ιατρικής, πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH TRANSI-
ENT ISCHEMIC ATTACK OR MINOR STROKE**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ:

Στις κόρες μου, Βάσια και Κάρμεν, που χωρίς εσάς δεν θα ήμουν ποτέ ο άνθρωπος που είμαι σήμερα. Επίσης, στην αγαπημένη συνάδελφο και φίλη Αφροδίτη Θεοφανοπούλου, η οποία με βοήθησε στην επιλογή των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη συγγραφή της συγκεκριμένης εργασίας.

Περίληψη

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο συνιστά μια νοσολογική οντότητα με υψηλή επίπτωση και επιπολασμό παγκοσμίως. Αποτελεί συχνή αιτία θανάτου, καθώς το ένα τρίτο των ασθενών αποβιώνει εντός του έτους από το συμβάν, ενώ σημαντικό είναι το ποσοστό εκείνο που βιώνουν μόνιμη αναπηρία. Όσον αφορά το παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό ή το ελαφρύ εγκατεστημένο εγκεφαλικό αποτελούν με τη σειρά τους συχνό προάγγελο βαρύτερου εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς έχει αποδειχθεί ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς είναι υψηλού κινδύνου. Είναι λοιπόν πολύ σημαντικό να υπάρχει μια στρατηγική πρόληψης, τόσο πρωτογενούς, όσο και δευτερογενούς, έτσι ώστε να μειωθεί το κόστος σε ανθρώπινες ζωές. Στη συγκεκριμένη εργασία θα ασχοληθούμε με την αναζήτηση της βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής στο παροδικό ή ελαφρύ εγκατεστημένο Α.Ε.Ε, μέσα από τη διαθέσιμη έως σήμερα βιβλιογραφία, αλλά κυρίως σύμφωνα με τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών, και ειδικότερα της ασπιρίνης, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιαιμοπεταλιακά φαίνεται να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στους ασθενείς με ελαφρύ Α.Ε.Ε ή Π.Ι.Ε χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Από την άλλη, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACS) αποδεικνύονται πολύ ή εξίσου σημαντικά και ασφαλή όταν πρόκειται για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας. Τέλος, σε ασθενείς με μεταλλικές βαλβίδες, κλειδί στη θεραπεία παραμένουν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή ως δευτερογενής πρόληψη μετά το ελαφρύ Α.Ε.Ε ή Π.Ι.Ε, βασίζεται στην αιτιολογία του και στην γενικότερη κατάσταση της υγείας του ασθενούς. Επομένως, το κλειδί είναι η εξατομίκευση της θεραπείας.

Λέξεις- Κλειδιά: Αντιθρομβωτική αγωγή, παροδικό Α.Ε.Ε, εγκατεστημένο Α.Ε.Ε, υποτροπή, θνητότητα, αντιπηκτικά.

Abstract

Stroke is a disease with high incidence and prevalence worldwide. Represents a common cause of death, as nearly one third of patients die within a year of the event, while a significant percentage of them experience permanent disability. Minor ischemic stroke or transient ischemic attack is a frequent harbinger of a more severe stroke, because these patients have been shown to be at high risk for recurrence. It is therefore very important to have a prevention strategy, both primary and secondary, in order to reduce the cost of human lives. In this work we will deal with the search for the best antithrombotic therapy in the transient ischemic attack or minor stroke through the available to date international bibliography, but mainly according to the latest scientific data. In particular, the administration of antiplatelets like aspirin, as monotherapy or in combination with other antiplatelets appears to be the treatment of choice in patients with transient ischemic attack or minor stroke without atrial fibrillation. On the other hand, the new oral anticoagulants (DOACS) prove to be very or just as effective and safe, when it comes to patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology. Finally, in patients with metal valves the key to treatment remain the vitamin-k antagonists. We therefore conclude that the best treatment as a secondary prevention after stroke is based on its etiology and more generally on the patient's state of health. Therefore, the key is personalization of the treatment.

Key words: Minor stroke, transient ischemic attack, recurrence, morbidity, mortality, anticoagulants.

Περιεχόμενα	
Περίληψη	4
Abstract	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	7
1.1 Παροδικό ή ελαφρύ εγκατεστημένο Α.Ε.Ε.	7
1.2 Μελέτες σχετικά με το παροδικό ή ελαφρύ εγκατεστημένο Α.Ε.Ε.	10
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία	15
2.1 Στόχος μελέτης	15
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	15
2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)	16
2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας	18
3.1 Επιλογή μελετών	24
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	41
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	57
Σύνοψη Διατριβής	58

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Παροδικό ή ελαφρύ εγκατεστημένο Α.Ε.Ε.

Το Α.Ε.Ε αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου και την τρίτη πιο συχνή αιτία αναπηρίας παγκοσμίως¹. Σχεδόν 795.000 άνθρωποι στις Η.Π.Α παθαίνουν ένα εγκεφαλικό επεισόδιο κάθε χρόνο, εκ των οποίων, το 87% ανήκει στην κατηγορία των ισχαιμικών εγκεφαλικών². Οι ασθενείς με παροδικό ή ελαφρύ εγκατεστημένο Α.Ε.Ε. αποτελούν έναν πληθυσμό υψηλού ρίσκου για υποτροπιάζοντα Α.Ε.Ε. Το ποσοστό υποτροπής στους επόμενους τρεις μήνες μετά το αρχικό συμβάν κυμαίνεται μεταξύ 10-20%^(3,4). Η εύρεση εναλλακτικών για δευτερογενή πρόληψη στο συγκεκριμένο πληθυσμό υψηλού κινδύνου είναι άκρως σημαντική επειδή μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα⁵.

Το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου και μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 10% του συνόλου των περιστατικών θνησιμότητας⁶. Στις ανεπτυγμένες χώρες, περισσότερο από το 80% όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι ισχαιμικής προέλευσης. Ο κίνδυνος υποτροπής είναι ο υψηλότερος στις περιπτώσεις όπου ένα πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (Transient Ischemic Attack, TIA) έμεινε χωρίς θεραπεία. Στο 30% περίπου των περιπτώσεων αυτών κατά τις επόμενες ώρες και ημέρες, ένα υποτροπιάζον εγκεφαλικό επεισόδιο οδηγεί σε επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων ή ακόμη και στο θάνατο^{7,8}.

Η χρόνια αθηροσκλήρωση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς που οδηγούν σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, μέσω διαδικασιών τοπικής απόφραξης των αγγείων ή/και θρομβοεμβολής. Εάν η αθηρωματική πλάκα συσσωρευτεί σταδιακά από λιπαρές εναποθέσεις και κυτταρικά υπολείμματα, μπορεί να στενεύσει τα αγγεία. Η επιτάχυνση της ισχαιμίας συνδέεται συχνά με ρήξεις της πλάκας, προκαλώντας την πήξη του αίματος. Αυτά τα γεγονότα μπορεί να πυροδοτήσουν μια ακολουθία γεγονότων, δημιουργώντας έναν θρόμβο που μπορεί να προκαλέσει τοπική απόφραξη ή να εμβολίσει τα απομακρυσμένα τμήματα⁷.

Εκτός από την αθηροσκλήρωση, η καρδιοεμβολή είναι η δεύτερη κύρια αιτία του ισχαιμικού επεισοδίου. Η κολπική μαρμαρυγή ως η συχνότερη καρδιακή αρρυθμία αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 10% όλων των περιπτώσεων ισχαιμικού επεισοδίου⁷.

Στους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο περιλαμβάνονται η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση, η μεγάλη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή θρομβοεμβολή, άλλες αγγειακές παθήσεις και το φύλο.

Παρόλο που η πρόληψη είναι απαραίτητη για τη μείωση της επιβάρυνσης από το εγκεφαλικό επεισόδιο, η σημασία των μέτρων αυτών στην επιβίωση των εγκεφαλικών ισχαιμικών επεισοδίων παραμένει κρίσιμη. Η αντιυπερτασική και λιπιδαιμονοθεραπεία, ο έλεγχος της γλυκόζης σε ασθενείς με διαβήτη και η διακοπή του καπνίσματος αποτελούν τα βασικά στοιχεία της πρόληψης. Επιπλέον, με βάση την αιτιολογία του IS, η αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία είναι αναπόφευκτη, καθώς το σύστημα πήξης παίζει ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεια του IS⁷.

Σε ασθενείς με μη καρδιοεμβολικό IS ή TIA, οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας⁶. Τα κλινικά στοιχεία είναι τα πιο ισχυρά για την υποστήριξη της ασπιρίνης (ASA). Ωστόσο, παρά τα αποδεδειγμένα οφέλη της, ο κίνδυνος υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου παραμένει υψηλός στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ASA⁸.

Το οξύ μικρό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Ischaemic Stroke, IS) και το TIA είναι πολύ συχνά και οδηγούν σε επεισόδια που προκαλούν αναπηρία κατά τις πρώτες εβδομάδες⁹. Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ανεπιφύλακτα την πρώιμη χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με οξύ IS⁶. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως.

Η μονήρης αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη είναι μια αποτελεσματική παρέμβαση τόσο για τη βραχυπρόθεσμη όσο και για τη μακροπρόθεσμη δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου. Οι κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούν μερικές φορές εναλλακτικές λύσεις της σιλοσταζόλης ή συνδυασμό διπυριδαμόλης και ασπιρίνης, οι

οποίες αναφέρονται και οι δύο για την παρούσα σύσταση ως θεραπεία με έναν παράγοντα^{6,10}.

Η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη έχουν συνεργιστική δράση για την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Έτσι, είναι εύλογο ότι τα δύο φάρμακα μαζί μπορεί να παρέχουν καλύτερη δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου από ό,τι το ένα. Ωστόσο, δεν χρησιμοποιούνται ευρέως για διάφορους λόγους¹¹.

Αρχικά, δεν είναι χρήσιμα μακροπρόθεσμα μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Αρκετές μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT) έχουν εξετάσει εάν η DAPT (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) είναι καλύτερη στην πρόληψη υποτροπιάζόντων εγκεφαλικών επεισοδίων από την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με έναν παράγοντα. Ωστόσο, σύμφωνα με τα ευρήματα η DAPT δεν ήταν καλύτερη από τη θεραπεία ενός παράγοντα¹¹.

Ένας άλλος λόγος είναι ότι θεωρούνται ιδιαίτερα επικίνδυνα μετά από μείζονα εγκεφαλικά επεισόδια, τα οποία σε αντίθεση με τα ελάσσονα, αντιμετωπίζονται μόνο με μονό παράγοντα λόγω του υψηλότερου κινδύνου αιμορραγικού μετασχηματισμού.

Επίσης, η ισορροπία μεταξύ οφέλους και βλάβης είναι αβέβαιη για βραχυπρόθεσμη χρήση μετά από ελάσσονα εγκεφαλικά επεισόδια ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο υψηλού κινδύνου, καθώς τις ημέρες και εβδομάδες μετά από ένα τέτοιο συμβάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος δεύτερου ισχαιμικού επεισοδίου¹¹.

Η εντατικοποίηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας με αποτελεσματικότερους παράγοντες ή με συνδυασμούς για τον αποκλεισμό πολλαπλών μονοπατιών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων δοκιμάστηκε σε πολυάριθμες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT)^{8,12,13,14}. Οι στρατηγικές αυτές φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικές έναντι των θρομβωτικών συμβάντων. Ωστόσο, αυτό μπορεί να έχει ως κόστος τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας αιμορραγίας^{8,15}.

Είναι σημαντικό ότι, αν και ένας ορισμένος κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αποδεκτός, το τραυματισμένο εγκεφαλικό παρέγχυμα και το εύθραυστο εγκεφαλικό αγγειακό σύστημα καθιστούν τους ασθενείς μετά από ισχαιμικό επεισόδιο ιδιαίτερα επιρρεπείς σε ενδοκρανιακή αιμορραγία. Συνεπώς, είναι σημαντικό να βρεθεί η βέλτιστη ισορροπία μεταξύ του ισχαιμικού και του αιμορραγικού κινδύνου⁸.

Στη σημερινή εποχή, πολλαπλές συγκρίσεις αντιαιμοπεταλιακών θεραπειών με διαφορετικό τρόπο δράσης έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές, αλλά τα αποτελέσματά τους είναι συχνά αντικρουόμενα¹⁶. Ο κύριος στόχος της παρούσας ανασκόπησης ήταν η αναζήτηση της βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής στο παροδικό ή ελαφρύ εγκατεστημένο Α.Ε.Ε, μέσα από τη διαθέσιμη έως σήμερα βιβλιογραφία.

1.2 Μελέτες σχετικά με το παροδικό ή ελαφρύ εγκατεστημένο Α.Ε.Ε.

Το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ) και το ελαφρύ ισχαιμικό εγκεφαλικό σχετίζονται με εγκεφαλική δυσλειτουργία σε μια περιγεγραμμένη περιοχή που προκαλείται από περιφερειακή μείωση της ροής του αίματος, δηλαδή ισχαιμία, με αποτέλεσμα είτε παροδικά είτε ελάσσονα παρατηρήσιμα κλινικά συμπτώματα. Η αναγνώριση της ισχαιμίας είναι σημαντική, καθώς το 20% των ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάζουν ΤΙΑ τις ώρες έως τις ημέρες πριν από το εγκεφαλικό επεισόδιο. Έως και 80% των εγκεφαλικών επεισοδίων μετά από ΤΙΑ μπορούν να προληφθούν. Ως εκ τούτου, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι το κλειδί.

Οι κλινικοί ορισμοί του ΤΙΑ και του ισχαιμικού εγκεφαλικού βασίζονται σε εστιακά νευρολογικά σημεία ή συμπτώματα που αναφέρονται σε γνωστές εγκεφαλικές αρτηριακές κατανομές χωρίς άμεση μέτρηση της ροής του αίματος ή εγκεφαλικό έμφραγμα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το ΤΙΑ και το εγκεφαλικό αντιπροσωπεύουν διαφορετικά άκρα ενός ισχαιμικού συνεχούς από φυσιολογική άποψη, αλλά η κλινική αντιμετώπιση είναι παρόμοια.

Ο ιστορικός ορισμός του ΤΙΑ με βάση το χρόνο βασίστηκε στην πλήρη υποχώρηση όλων των συμπτωμάτων εντός 24 ωρών από την έναρξη. Ο ορισμός που βασίζεται στον χρόνο έχει συζητηθεί υπό το φως της MRI με στάθμιση διάχυσης που καταδεικνύει σχετικές ισχαιμικές βλάβες στο 30% έως 50% των ασθενών που πληρούν τον ορισμό του ΤΙΑ βάσει χρόνου. Είναι επίσης σημαντικό ότι οι διαγνώσεις του ΤΙΑ και του ελαφρού εγκεφαλικού χρησιμοποιούνται συνήθως εναλλακτικά και καταγράφονται ως τέτοιες στα ιατρικά αρχεία.

Η θεραπεία για την πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού μετά από ΤΙΑ και η θεραπεία για την πρόληψη υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από μικρό

ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι επίσης παρόμοιες. Η πολύ πρόωμη αξιολόγηση αυτών των ασθενών καθιστά επίσης δύσκολη τη διάκριση μεταξύ ΤΙΑ και ελαφρού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η διάγνωση του ΤΙΑ εξαρτάται από την ποιότητα και την ποσότητα των διαθέσιμων πληροφοριών και τον χρόνο αξιολόγησης. Τα κύρια κριτήρια που χρησιμοποιούνται είναι το κλινικό ιστορικό ή τα αντικειμενικά ευρήματα της νευρολογικής εξέτασης σύμφωνα με την εστιακή νευρολογική δυσλειτουργία σε κάποιο σημείο της αξιολόγησης και της απεικόνισης του εγκεφάλου. Ένας περιορισμός των κλινικών ορισμών του εγκεφαλικού επεισοδίου και του ΤΙΑ είναι ότι βασίζονται στην υποτιθέμενη αιτία των συμπτωμάτων, την ισχαιμία.

Τα συμπτώματα αποδίδονται στην ισχαιμία με βάση κυρίως τη χρονική πορεία των ελλειμμάτων, το οξύ έλλειμμα είναι πιο συνεπές με την ισχαιμία, την κατανομή των ελλειμμάτων και τους βασικούς παράγοντες κινδύνου για ισχαιμία στον ασθενή. Επειδή οι ασθενείς διαφέρουν ως προς την αξιοπιστία στην αναφορά των γεγονότων που έχουν βιώσει, ακόμη και ένας επιτήδειος γιατρός μπορεί να θεωρήσει δύσκολο να κάνει μια συγκεκριμένη διάγνωση με βάση μόνο το ιστορικό και τη φυσική εξέταση. Ακόμη και οι ειδικοί δεν συμφωνούν σχετικά με το ποια κλινικά συμβάντα είναι στην πραγματικότητα ΤΙΑ.

Ένα από τα προβλήματα με την αξιολόγηση είναι ότι οι μισοί από όλους τους ασθενείς που παρουσιάζονται στα τμήματα επειγόντων περιστατικών και στα ιατρεία στη Βόρεια Αμερική με παροδικά ή ήπια νευρολογικά ελλείμματα έχουν συμπτώματα με αβέβαιη διάγνωση ή πρόγνωση. Ορισμένοι είχαν, πράγματι, ισχαιμικό επεισόδιο, αλλά άλλοι είχαν συμπτώματα που σχετίζονται με εγκεφαλικό επεισόδιο ή μίμηση ΤΙΑ, όπως ημικρανία, επιληψία, σκλήρυνση κατά πλάκας ή παγίδευση περιφερικών νεύρων.

Ο επιπολασμός αυτών των μιμήσεων είναι υψηλότερος μεταξύ κλινικών παρουσιάσεων χωρίς κινητικά συμπτώματα και συμπτώματα ομιλίας. Τα κινητικά συμπτώματα και τα συμπτώματα της ομιλίας μπορεί να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εγκεφαλικής ισχαιμίας ως αιτία των συμπτωμάτων, επειδή η διαφορική διάγνωση για τέτοιες κλινικές εκδηλώσεις είναι πολύ στενότερη και οι ασθενείς που παρουσιάζουν κινητικά συμπτώματα ή συμπτώματα ομιλίας είναι γνωστό ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για υποτροπιάζοντα εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ωστόσο, οι ασθενείς που παρουσιάζουν άλλα συμπτώματα εκτός από κινητικά συμπτώματα και συμπτώματα ομιλίας (π.χ. αισθητικά συμπτώματα ή ζάλη) έχουν μια πιο αβέβαιη αιτιολογία. Αυτό πιθανότατα σχετίζεται με την υψηλότερη πιθανότητα μη ισχαιμικής αιτίας συμπτωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς. Η ισχαιμία της οπίσθιας κυκλοφορίας μπορεί να αποτελέσει μια πρόσθετη διαγνωστική πρόκληση, καθώς τα συμπτώματα είναι πιο μεταβλητά από εκείνα που εμφανίζονται με την ημισφαιρική ισχαιμία. Αν και το ποσοστό των ασθενών με αληθινή ισχαιμία είναι χαμηλότερο σε εκείνους χωρίς κινητικά συμπτώματα ή συμπτώματα ομιλίας, είναι σημαντικό να μην παραβλέπονται ασθενείς με αληθινό ΤΙΑ και μικρά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια.

Ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά έχουν συσχετιστεί με υποτροπιάζον εγκεφαλικό επεισόδιο μετά από ΤΙΑ. Αυτά περιλαμβάνουν σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, διάρκεια συμπτωμάτων και αδυναμία ή διαταραχή ομιλίας. Χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό παραγόντων, έχουν αναπτυχθεί εργαλεία διαστρωμάτωσης κλινικού κινδύνου για να βοηθήσουν στην αναγνώριση ασθενών με υψηλό κίνδυνο υποτροπιάζοντων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένου του ABCD (ηλικία, αρτηριακή πίεση, κλινικά χαρακτηριστικά, διάρκεια), και ABCD2 (που προσθέτει την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη στους παράγοντες που μετρώνται στο ABCD) βαθμολογίες, με στόχο τον προσδιορισμό της ανάγκης για επείγουσα νοσηλεία και διερεύνηση. Αυτές οι βαθμολογίες αναπτύχθηκαν κυρίως με αναδρομικά δεδομένα.

Από αυτές τις μελέτες, προσδιορίστηκε ότι τα κύρια αναδρομικά καταγεγραμμένα κλινικά χαρακτηριστικά του ΤΙΑ που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού είναι τα κινητικά συμπτώματα ή τα συμπτώματα της ομιλίας και η μεγάλη διάρκεια. Η συνολική βαθμολογία ABCD2 κυμαίνεται από 0 έως 7, με βαθμούς που δίνονται για πέντε κλινικούς παράγοντες: (1) ηλικία 60 ετών και άνω (1 βαθμός), (2) αρτηριακή πίεση 140/90 mm Hg ή υψηλότερη (1 βαθμός), (3) κλινικά χαρακτηριστικά μονόπλευρης αδυναμίας (2 βαθμοί) ή διαταραχής ομιλίας χωρίς αδυναμία (1 βαθμός), (4) διάρκεια των συμπτωμάτων 60 λεπτά ή περισσότερο (2 βαθμοί) ή 10 έως 59 λεπτά (1 βαθμός) και (5) παρουσία σακχαρώδους διαβήτη (1 βαθμός).

Η βαθμολογία ABCD2 επικυρώθηκε καλά σε ανεξάρτητες κοόρτες με περιοχές κάτω από την καμπύλη από 0,62 έως 0,83. Πιο σημαντικό, αυτή η βαθμολογία επέτρεψε τη διαστρωμάτωση των ασθενών σε υψηλού κινδύνου (βαθμολογία 6 ή 7, 8,1% κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου 2 ημέρες), μέτριου κινδύνου (βαθμολογία 4 ή

5, 4,1% κίνδυνος εγκεφαλικού 2 ημέρες) και χαμηλού κινδύνου (βαθμολογία 0 έως 3, 1% κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε 2 ημέρες).

Η βαθμολογία ABCD2 έχει τονίσει ότι η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού είναι σημαντική και έχει ευαισθητοποιήσει τη γενική ιατρική κοινότητα ότι η αναγνώριση της ΤΙΑ είναι ένας σημαντικός τρόπος πρόληψης του εγκεφαλικού. Ωστόσο, το πρόβλημα με τη βαθμολογία ABCD2 είναι ότι οι ασθενείς της κατηγορίας χαμηλού κινδύνου εξακολουθούν να παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά επεισόδια. Επίσης, σε απόλυτους αριθμούς, η πλειονότητα των επαναλαμβανόμενων εγκεφαλικών είναι στη μέτρια κατηγορία. Μερικοί ασθενείς που ταξινομούνται ως χαμηλού κινδύνου στη βαθμολογία ABCD2 μπορεί να έχουν σημαντικές δυνητικά θεραπεύσιμες αιτιολογίες ΤΙΑ, όπως συμπτωματική στένωση καρωτιδικής αρτηρίας ή κολπική μαρμαρυγή, που απαιτούν επείγουσα θεραπεία. με ΤΙΑ.

Τις τελευταίες δεκαετίες, ορισμένες μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT) έχουν δείξει ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικής εμβολής, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) και της μελέτης CLAIR (Clopidogrel plus aspirin vs aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis)^{17,18}.

Η μελέτη CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events) κατέδειξε περαιτέρω ότι η πρόιμη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για 21 ημέρες μεταξύ 5170 Κινέζων ασθενών με μη καρδιοεμβολική IS ή ΤΙΑ ήταν αποτελεσματική και ασφαλής^{19,20}.

Μια άλλη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 9012 ασθενείς από το CHANCE και 13 άλλες RCTs έως τον Νοέμβριο του 2012 έδειξε ότι η πρόιμη διπλή έναντι της μονοαιμοπεταλιακής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας εντός 3 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση της υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου (λόγος κινδύνου (RR) 0. 69, 95% CI 0,60 έως 0,80, $p<0,001$) και τη σύνθετη έκβαση του εγκεφαλικού επεισοδίου, της ΤΙΑ, του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και όλων των θανάτων (RR 0,71, 95% CI 0,63 έως 0,81, $p<0,001$), χωρίς να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (RR 1. 35; 95% CI 0,70 έως 2,59, $p=0,37$)²¹.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) για το 2018 συνιστούν τον συνδυασμό κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης μεταξύ ασθενών με ελαφρύ IS ή TIA για την πρόληψη δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου⁶. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη ότι η γενίκευση της παρέμβασης σε μη ασιατικούς πληθυσμούς παραμένει ασαφής, η χρήση διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας συνιστάται μόνο μετριοπαθώς.

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αναδείξει ποια είναι η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή, ως δευτερογενής πρόληψη, σε ασθενείς με παροδικό ή ελαφρύ εγκατεστημένο Α.Ε.Ε., σύμφωνα με τη διαθέσιμη έως σήμερα βιβλιογραφία.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν:

- Μελέτες στα Αγγλικά,
- Μελέτες σε ανθρώπους,
- Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, πληθυσμό με ηλικία άνω των 19 ετών και
- μελέτες των τελευταίων πέντε ετών.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής:

- Άλλου είδους μελέτες πέραν των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών,
- Μελέτες πάνω σε ζώα,
- πληθυσμό με ηλικία μικρότερη των 19 ετών και
- μελέτες παλαιότερες των πέντε ετών.

Πίνακας 1. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού της συστηματικής ανασκόπησης.

Κριτήρια ένταξης	Κριτήρια αποκλεισμού
1.Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και κλινικές μελέτες. 2.Μελέτες σε ανθρώπους. 3.Πληθυσμός με ηλικία άνω των 19 ετών. 3.Μελέτες στα Αγγλικά. 4.Μελέτες των τελευταίων πέντε ετών.	1.Άλλες μελέτες πέραν των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. 2.Μελέτες σε ζώα. 3. Πληθυσμός με ηλικία κάτω των 19 ετών. 4.Μελέτες παλαιότερες των πέντε ετών.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Έγινε συστηματική έρευνα αρκετών ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, οι οποίες περιελάμβαναν Pubmed, Cochrane Library , Embase, CINAHL. Χρησιμοποιήθηκαν οι όροι: "Stroke" OR "Ischemic Attack, Transient" AND "Platelet Aggregation Inhibitors" OR "Anticoagulants".

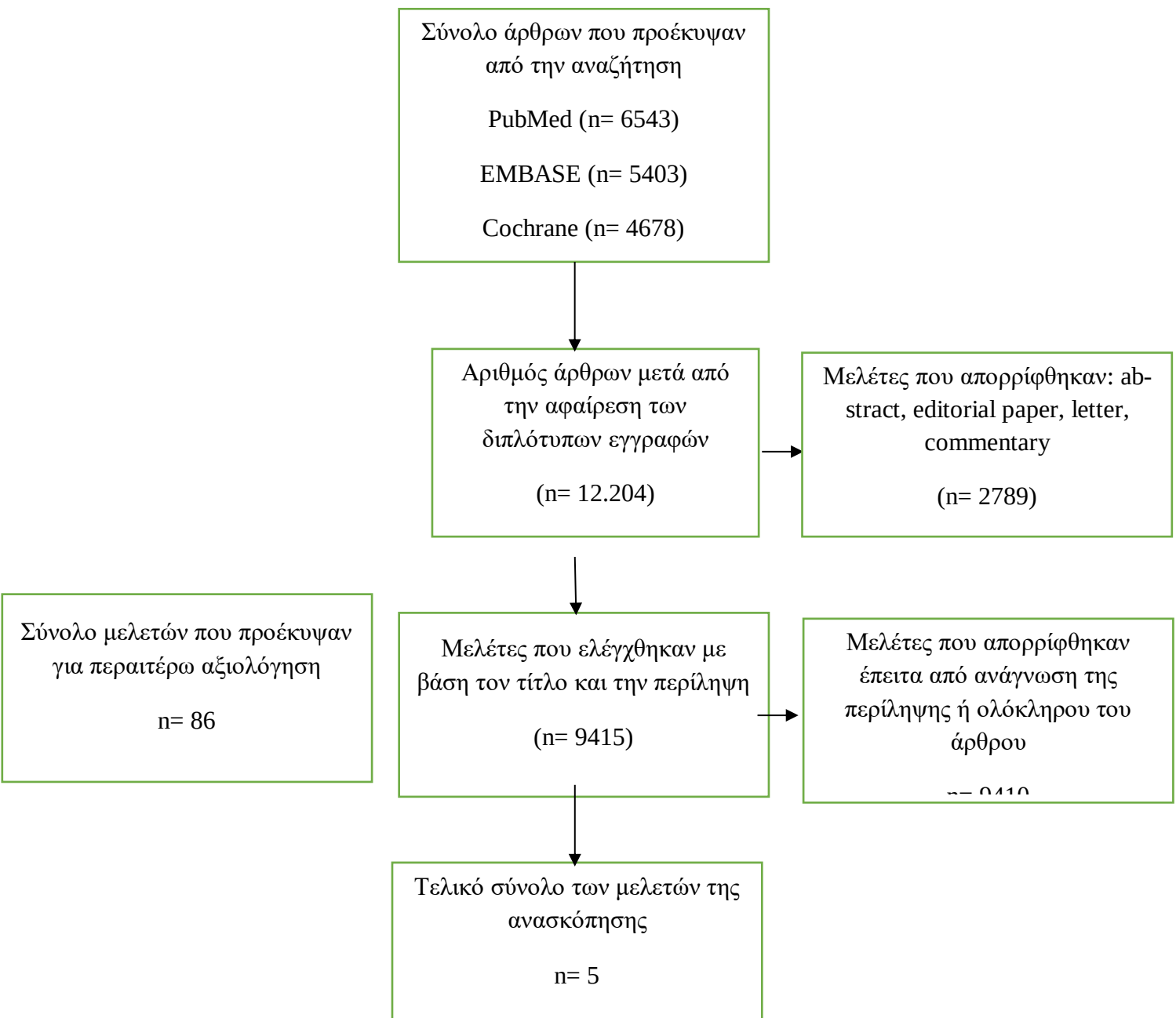
Στην ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν οι έρευνες που μελετούν τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή, ως δευτερογενής πρόληψη, σε ασθενείς με παροδικό ή ελαφρύ εγκατεστημένο Α.Ε.Ε., σύμφωνα με τη διαθέσιμη έως σήμερα βιβλιογραφία.

Από το σύνολο των άρθρων που προέκυψαν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αφαιρέθηκαν τα διπλότυπα άρθρα και εκείνα που απέμειναν ελέγχθηκαν ως προς τον τίτλο τους ενώ σε όσα ο τίτλος δεν ήταν συμβατός με το σκοπό της συστηματικής ανασκόπησης απορρίφθηκαν. Έπειτα πραγματοποιήθηκε η ανάγνωση των περιλήψεων των υπόλοιπων μελετών και απορρίφθηκαν όσες δεν πληρούσαν τις προϋποθέσεις για να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση.

Η διαδικασία επιλογής των άρθρων φαίνεται στο διάγραμμα ροής (Διάγραμμα ροής 1).

Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν οι Κατευθυντήριες Οδηγίες του Ινστιτούτου Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική αγωγή και του Ελληνικού Οργανισμού Εγκεφαλικών, καθώς και των American Heart Association/American Stroke Organization (AHA/ASA Guidelines).

Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής της διαδικασίας αναζήτησης και επιλογής.



2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Από τα δεδομένα που συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες, μπορούμε να εξάγουμε τα εξής συμπεράσματα.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των AHA/ASA του 2018:

- Για τα εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια ήπιας βαρύτητας εγκατεστημένα ή παροδικά, αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας (τα οποία συμβαίνουν χωρίς προϋπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή), η καλύτερη θεραπευτική αγωγή είναι ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης στην οξεία φάση και μέχρι 21 μέρες μετά το συμβάν. Στη συνέχεια, μπορούμε να περάσουμε σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Στις περιπτώσεις με σοβαρή στένωση αγγείου (>70%) η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να παραταθεί για τρεις μήνες.
- Όσον αφορά τα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια, τα οποία οφείλονται σε κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας, η χορήγηση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACS) αποδεικνύεται μια επιλογή εξίσου ή περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, καθώς επίσης και ασφαλής όσον αφορά το αιμορραγικό ρίσκο.

Table 2: Anticoagulant choices, dosing, and comparative efficacy in non-valvular atrial fibrillation (*Biomedicines* **2021**, 9, 1906).

Agent	Dosing	Comparative Efficacy to Warfarin
Digabattran	150 mg twice daily (75mg twice daily in case of renal impairment)	Superior
Apixaban	5 mg twice a day (2.5 mg twice a day for age creatinine >1.5 ≥ 80, BMI <60 kg or serum	Superior

Rivaroxaban	20 mg a day (15 mg a day with renal impairment)	Non-inferior
Edoxaban	60 mg a day (do not use from CrCL greater than 95ml/min because of an increased risk of ischemic stroke compared with warfarin in a NVAf trial)	Non-inferior
Warfarin	Targeted INR of 2 to 3	Not applicable

Table 3. Major trials on antithrombotics.**

POINT trial	4881	Aspirin 50 to 325 mg and clopidogrel 75 daily (first load with 600 mg) vs. aspirin 50 to 325 mg daily for 21 days of onset in minor ischemic stroke or higher-risk TIA	Recurrence of ischemic stroke	Recurrence of ischemic stroke is 5% in combined group vs. 6.5% in aspirin monotherapy group, $p = 0.02$
-------------	------	--	-------------------------------	---

CHANCE	5170	Aspirin 75 mg and clopidogrel 75 daily (first load with 300 mg) vs. placebo and aspirin 75 mg daily for 21 days of onset in minor ischemic stroke or higher-risk TIA	Recurrence of ischemic stroke	Recurrence of ischemic stroke is 8.2% in combined group vs. 11.75% in aspirin monotherapy group, $p < 0.001$
SOCRATES trial	13,199	Ticagrelor 90 mg twice daily (first loaded with 180 mg) vs. aspirin 100 mg daily (first loaded with 300 mg) in mild to moderate ischemic stroke and TIA for 90	Recurrence of ischemic stroke	Recurrence of ischemic stroke, ticagrelor 6.7% vs. aspirin 7.5%, $p = 0.07$. No benefit was noted

		days		
THALES trial stroke and TIA	11,016	Ticagrelor 90 mg twice daily (first loaded with 180 mg) plus aspirin was compared to aspirin 75 to 100 mg daily (first loaded with 300 to 325 mg) in mild to moderate is-chemic	Recurrence of ischemic stroke	Recurrence of ischemic stroke; 5.0% for combination therapy compared to 6.3% for aspirin, $p = 0.004$

Table 4. Recommendations for AF. Cardioembolism. Atrial Fibrillation, AHA/ASA **

***πηγή: Kleindorfer et al 2021 Guideline for the Secondary Prevention of Ischemic Stroke. Stroke. 2021;52:e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375

COR	LOE	Recommendation
1	A	1. In patients with nonvalvular AF and stroke or TIA, oral anticoagulation (eg, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, or warfarin) is recommended to reduce the risk of recurrent stroke
1	B-R	2. In patients with AF and stroke or TIA, oral anticoagulation is indicated to reduce the risk of recurrent stroke regardless of whether the AF pattern is paroxysmal, persistent, or permanent.
1	B-R	3. In patients with stroke or TIA and AF who do not have moderate to severe mitral stenosis or a mechanical heart valve, apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban is recommended in preference to warfarin to reduce the risk of recurrent stroke.
1	B-NR	4. In patients with atrial flutter and stroke or TIA, anticoagulant therapy similar to that in AF is indicated to reduce the risk of recurrent stroke
1	C-EO	5. In patients with AF and stroke or TIA, without moderate to severe mitral stenosis or a mechanical heart valve, who are unable to maintain a therapeutic INR level with warfarin, use of dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban is recommended to reduce the risk of recurrent stroke.
2a	B-NR	6. In patients with stroke at high risk of hemorrhagic conversion in the setting of AF, it is reasonable to delay initiation of oral anticoagulation beyond 14 days to reduce the risk of ICH.
2a	C-EO	7. In patients with TIA in the setting of nonvalvular AF, it is reasonable to initiate anticoagulation immediately after the index event to reduce the risk of recurrent stroke.

2b	B-R	8. In patients with stroke or TIA in the setting of non-valvular AF who have contraindications for lifelong anticoagulation but can tolerate at least 45 days, it may be reasonable to consider percutaneous closure of the left atrial appendage with the Watchman device to reduce the chance of recurrent stroke and bleeding.
2b	B-NR	9. In patients with stroke at low risk for hemorrhagic conversion in the setting of AF, it may be reasonable to initiate anticoagulation 2 to 14 days after the index event to reduce the risk of recurrent stroke.
2b	B-NR	10. In patients with AF and stroke or TIA who have end-stage renal disease or are on dialysis, it may be reasonable to use warfarin or apixaban (dose adjusted if indicated) for anticoagulation to reduce the chance of recurrent stroke.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

Στην παρούσα ανασκόπηση έχουν επιλεγεί έρευνες που μελετούν τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή, ως δευτερογενή πρόληψη, σε ασθενείς με παροδικό ή ελαφρύ εγκατεστημένο Α.Ε.Ε.

Στη μελέτη των Bugyi et al. (2021) διεξήχθη η μετα-ανάλυση και η συστηματική ανασκόπηση για να αξιολογηθεί η κλινική συνάφεια της υποκλινικής θρόμβωσης φυλλαδίου (SLT) μετά από αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας με διακαθετήρα.. Συνολικά, 25 μελέτες ήταν επιλέξιμες για την ανάλυση και περιελάμβαναν συνολικά 11.098 ασθενείς. Η διάμεση επίπτωση του SLT ήταν 6% σε μια διάμεση παρακολούθηση 30 ημερών. Η χρήση ενδοδακτυλιοειδών βαλβίδων συσχετίστηκε με 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη SLT σε σύγκριση με τη χρήση υπερδακτυλιοειδών βαλβίδων. Δεν υπήρχε διαφορά στον κίνδυνο για SLT μεταξύ της θεραπείας με μία μόνο αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (SAPT) και της θεραπείας διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (DAPT), ενώ η από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία (OAC) συσχετίζεται με 58% μείωση του σχετικού κινδύνου για το SLT σε σύγκριση με το SAPT και το DAPT.

Σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με SLT, οι πιθανότητες ανάλυσης του SLT αυξήθηκαν κατά 99% μετά τη μετάβαση από αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες σε OAC. Συνοψίζοντας, η χρήση του OAC βάσει ενδείξεων μετά από αντικατάσταση διακαθετηριακής αορτικής βαλβίδας σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο για SLT σε σύγκριση με το SAPT και το DAPT. Η εναλλαγή σε OAC φαίνεται να είναι αποτελεσματική για την ανάλυση SLT. Καθώς το SLT αύξησε τις πιθανότητες εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου στον πληθυσμό που συμπεριλήφθηκε, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διερευνηθεί εάν οι εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου για SLT και η κατάλληλη αντιθρομβωτική θεραπεία βελτιώνουν τη μακροπρόθεσμη λειτουργικότητα της βαλβίδας και την κλινική πρόγνωση.

Στη μελέτη των Hagrass et al. (2022) έγινε προσπάθεια σύνθεσης συγκεκριμένων στοιχείων από μελέτες που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και

την ασφάλεια των αντιαιμοπεταλιακών (AP) έναντι των αντιπηκτικών (AC) θεραπειών για το CeAD.

Συμπεριλήφθηκαν μελέτες κοόρτης και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) που συνέκριναν αντιπηκτικά με αντιαιμοπεταλιακά για το CeAD. Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση χρησιμοποιώντας άρθρα που ελήφθησαν και κρίθηκαν σχετικά. Η μέση διαφορά (MD) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) χρησιμοποιήθηκε για συνεχή δεδομένα και ο λόγος πιθανοτήτων (OR) με 95% CI για διχοτομικά δεδομένα.

Η ανάλυσή περιελάμβανε 15 μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 2064 ασθενείς, 909 (44%) από τους οποίους έλαβαν αντιαιμοπεταλιακά και 1155 (56%) έλαβαν αντιπηκτικά. Η ανάλυσή έδειξε μια μη σημαντική διαφορά όσον αφορά τη θνησιμότητα 3 μηνών, > θνησιμότητα 3 μηνών, υποτροπιάζον εγκεφαλικό επεισόδιο, υποτροπιάζον παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA), συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία (sICH) (OR 0,38, 95% CI 0,192 εκ νέου κάνωση), και πλήρης 0,70, 95% CI 0,46-1,06). Όσον αφορά το πρωτοπαθές ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, τα αποτελέσματα ευνόησαν το AC έναντι του AP μεταξύ των RCTs.

Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτής της μελέτης δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς όλα τα αποτελέσματα έδειξαν μη σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, εκτός από το πρωτοπαθές ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (RCTs) και την πλήρη επανασωληνοποίηση (μελέτες παρατήρησης), που έδειξαν σημαντική εύνοια του AC έναντι του AP. Παρόλο που το πρωτογενές ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ένα σημαντικό αποτέλεσμα, θα πρέπει να δοθεί προσοχή σε πολλά κρίσιμα σημεία που θα μπορούσαν να επηρεάσουν αυτά τα αποτελέσματα. Αυτές περιλαμβάνουν την ατελή προσαρμογή για τη συγχυτική επίδραση των δόσεων AP-AC, των συχνοτήτων, της συμμόρφωσης με τη χορήγηση και άλλων. Συνιστάται η διεξαγωγή πιο καλά σχεδιασμένων μελετών για να αξιολογηθεί εάν η περιττή αντιπηκτική αγωγή μπορεί να αποφευχθεί στο CeAD.

Στη μελέτη των Tornoyos et al. (2022) έγινε προσπάθεια να προσδιοριστεί η προληπτική δράση διαφορετικών αντιαιμοπεταλιακών θεραπειών μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης η σιλοσταζόλη αποδείχθηκε ότι είναι η πιο αποτελεσματική στη μείωση της υποτροπής του εγκεφαλικού και του

κινδύνου αιμορραγίας σε σύγκριση με την ασπιρίνη, αντίστοιχα. Η εντατικοποίηση με συνδυασμούς ασπιρίνης με τικαγρελόρη ή κλοπιδογρέλη είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά ενέχει υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.

Η πρόγνωση των ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο βελτιώνεται με την χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών. Η σύλοσταζόλη έδειξε τα καλύτερα χαρακτηριστικά κινδύνου-οφέλους χωρίς συμβιβασμό με τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Η βελτιωμένη υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου με εντατικά αντιαιμοπεταλιακά σχήματα αντισταθμίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και, κατά συνέπεια, η θνησιμότητα παραμένει ανεπηρέαστη. Οι θεραπευτικές αποφάσεις για επιβίωση εγκεφαλικού θα πρέπει να ενσωματώνουν την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας για την καλύτερη αναγνώριση των ασθενών με το υψηλότερο όφελος από την εντατικοποίηση της θεραπείας.

Ασπιρίνη/Ακυλοσαλικυλικό οξύ - Αντιθρομβωτική θεραπεία για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου

Η ασπιρίνη είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας που χρησιμοποιείται για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου. Αυτό αντικατοπτρίζει την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά της, το χαμηλό κόστος, τη σχετική ασφάλεια και την ευκολία χρήσης με γενικά περιορισμένη αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου. Διατίθεται χωρίς ιατρική συνταγή, γεγονός που είναι επωφελές από άποψη κόστους και διαθεσιμότητας.

Ωστόσο, αυτό μπορεί επίσης να μεταφραστεί σε ένα μεταβλητό μοτίβο χορήγησης με τις προσπάθειες συμφιλώσης της φαρμακευτικής αγωγής. Ένα όχι ασυνήθιστο σενάριο, στο πλαίσιο του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, είναι η προσπάθεια να προσδιοριστεί εάν ο ασθενής λαμβάνει πράγματι το φάρμακο και πόσο τακτικά, καθώς η χρήση ενός τέτοιου παράγοντα μπορεί να μην καταγράφεται στον κατάλογο φαρμάκων των συνταγογραφούμενων φαρμάκων και η όσο συχνά χρειάζεται χρήση του, για τον πόνο, μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με την

ακεταμινοφαίνη ή έναν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη παράγοντα όταν προσπαθεί να λάβει αυτές τις πληροφορίες στο οξύ περιβάλλον.

Όσον αφορά τον μηχανισμό δράσης, η χορήγηση ασπιρίνης έχει ως αποτέλεσμα τον μη αναστρέψιμο αποκλεισμό και των δύο ενζύμων κυκλο-οξυγενάσης (COX). Ο αποκλεισμός της COX 1 προκαλεί αναστολή της θρομβοξάνης A₂ (TXA₂) των αιμοπεταλίων. Ο χρόνος ημιζωής της ασπιρίνης είναι 2 έως 3 ώρες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της ασπιρίνης περιλαμβάνουν δυσπεψία και γαστρεντερική αιμορραγία. Είναι ασυνήθιστο να παρατηρούνται εύκολοι μώλωπες που αντικατοπτρίζουν την αντιαιμοπεταλιακή της δράση και αυτό μπορεί να παρέχει διαβεβαίωση ότι λαμβάνεται τακτικά. Η ενδοκρανιακή αιμορραγία είναι μια ασυνήθιστη επιπλοκή, ενώ η ασπιρίνη αντενδείκνυται εάν υπάρχει αναφερόμενο ιστορικό σημαντικής αλλεργικής αντίδρασης. Το ιστορικό άσθματος, ρινικών πολυπόδων και ρινίτιδας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο βρογχόσπασμου, κνίδωσης και αγγειοοιδήματος, αν και σημαντικές αλλεργικές αντιδράσεις δεν παρατηρούνται συνήθως.

Μια συνδυασμένη ανάλυση 40.000 ασθενών από τις μελέτες CAST (Chinese Acute Stroke Trial) και IST (International Stroke Trial) έδειξε ότι η πρόωμη έναρξη της ασπιρίνης, στα 160 έως 300 mg ημερησίως, μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τον έλεγχο. Στη μελέτη CAPRIE, η σύγκριση της κλοπιδογρέλης στα 75 mg ημερησίως έναντι της ασπιρίνης στα 325 mg ημερησίως δεν έδειξε σημαντική διαφορά στο ποσοστό υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου, του ΜΙ και του αγγειακού θανάτου στους 19.183 ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που αναφέρθηκαν. Ως εκ τούτου, η ασπιρίνη θεωρείται συνήθως ως αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων σε μη καρδιοεμβολικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια.

Σε δεδομένα μετα-ανάλυσης, η ασπιρίνη, σε δοσολογικό εύρος από 81 έως 325 mg ημερησίως, συσχετίστηκε με περίπου 13% σχετική μείωση της υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου. Δεν έχει αναφερθεί διαφορά αποτελεσματικότητας μεταξύ 81 και 325 mg ημερησίως για την προστασία από αγγειακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η ασπιρίνη είναι περιορισμένης αποτελεσματικότητας για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε εμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο με καρδιογενή πηγή. Η

μελέτη Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) I αξιολόγησε την ασπιρίνη, στα 325 mg ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και τη βαρφαρίνη σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο που είχαν μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (NVAF). Υπήρξε μείωση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου με την ασπιρίνη (3,6%/έτος) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (6,3%/έτος), καθώς και του συνδυασμένου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου (7,9%/έτος έναντι 11,8%/έτος).

Η βαρφαρίνη ήταν σαφώς ανώτερη από την ασπιρίνη στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων σε αυτή τη μελέτη και σε μεταγενέστερες μελέτες NVAF. Ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν συγκρίσιμος σε όλες τις ομάδες. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA), η ασπιρίνη θεωρείται ως μια λογική εναλλακτική λύση στην αντιπηκτική θεραπεία για όσους δεν είναι κατάλληλοι για αντιπηκτικό λόγω ανησυχιών για την ασφάλεια, καθώς και σε περίπτωση άρνησης ή έλλειψης συμμόρφωσης με το αντιπηκτικό.

Ένα όχι ασυνήθιστο σενάριο είναι η λεγόμενη «αποτυχία ασπιρίνης», η οποία αφορά έναν ασθενή που παρουσιάζει ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ, ενώ κατά πάσα πιθανότητα συμμορφώνεται με τη συνταγογραφούμενη ασπιρίνη. Αυτό έχει συχνά ως αποτέλεσμα ο ασθενής να μεταπηδά σε έναν εναλλακτικό αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, όπως η κλοπιδογρέλη, και είναι όλο και πιο συχνή η έναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (DAPT) κατά την οξεία περίοδο.

Η αντίσταση στην ασπιρίνη αποτελεί σημαντική ανησυχία στην κοινότητα της αγγειακής νευρολογίας. Μια μελέτη ανέφερε ότι ο επιπολασμός της αντίστασης στην ΑΣΑ ανέρχεται στο 25%. Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης και η υψηλή LDL χοληστερόλη προκαλούν ανεξάρτητα αντίσταση στην ασπιρίνη μέσω της ρύθμισης των ισοπροστώνων και της επακόλουθης ενεργοποίησης του αραχιδονικού οξέος. Το εύρημα αυτό υποστηρίχθηκε από τα υψηλά επίπεδα 11-δεϋδροθρομβοξανής B2, προϊόντος διάσπασης της θρομβοξανής A2, στα ούρα αυτών των ατόμων. Πρόσθετοι παράγοντες που συμβάλλουν μπορεί να περιλαμβάνουν την ταυτόχρονη χρήση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων που αναφέρεται ότι σχετίζεται με υψηλότερη συσσώρευση αιμοπεταλίων και υψηλότερα επίπεδα θρομβοξανής B2 στον ορό.

Επιπλέον, βρέθηκε ότι τα σκευάσματα ασπιρίνης με εντερική επικάλυψη σχετίζονται με μειωμένη αναστολή της θρομβοξάνης A2 που σχετίζεται με τη μειωμένη απορρόφηση, με το ουδέτερο pH, του λεπτού εντέρου.

Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη χρησιμοποιείται συνήθως για την αγγειακή προφύλαξη λόγω της αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητάς της, του λογικού προφίλ παρενεργειών και του λογικού κόστους που συνδέεται με τη διαθεσιμότητά της σε γενόσημη μορφή. Πρόκειται για ένα προφάρμακο, το οποίο μεταβολίζεται στη δραστική του μορφή από την καρβοξυλεστεράση-1. Προκύπτει μη αναστρέψιμη αναστολή των αιμοπεταλίων μέσω της σύνδεσης με τους υποδοχείς P₂Y₁₂-ADP στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Αυτή η παρεμπόδιση της πρόσδεσης του ADP στους υποδοχείς P₂Y₁₂ έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπλόκου της γλυκοπρωτεΐνης GPII b/IIIa με αποτέλεσμα την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Η μελέτη CAPRIE συνέκρινε την ασπιρίνη, στα 325 mg ημερησίως, με την κλοπιδογρέλη, στα 75 mg ημερησίως, σε 19.185 ασθενείς είτε με πρόσφατο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, είτε με πρόσφατο MI, είτε με περιφερική αρτηριακή νόσο. Η σχετική μείωση του κινδύνου για σύνθετο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, MI ή αγγειακό θάνατο ήταν 8,7% ($p = 0,043$) υπέρ της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης. Έτσι, το όφελος δεν ήταν απαραίτητα σε βαθμό που η κλοπιδογρέλη να αντικαταστήσει την ασπιρίνη ως πρώτη επιλογή για αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, αλλά προσδιόρισε τον παράγοντα αυτό ως επιλογή για τους «αποτυχημένους με ασπιρίνη».

Όπως και η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη ενισχύει τον κίνδυνο αιμορραγίας και η αυξημένη αποτελεσματικότητά της στην αναστολή των αιμοπεταλίων δικαιολογεί την ανησυχία για επεμβατικές διαδικασίες, οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε κλινικά σημαντική αιμορραγική επιπλοκή. Αυτό μεταφράζεται σε διατήρηση της κλοπιδογρέλης για 5 έως 7 ημέρες, τουλάχιστον στο μη επείγον κλινικό περιβάλλον, πριν από χειρουργικές επεμβάσεις, και αυτό περιλαμβάνει επεμβάσεις, όπως η

τοποθέτηση γαστροστομίας σίτισης και η οσφυονωτιαία παρακέντηση, οι οποίες δεν είναι σπάνιες στο νευρολογικό πεδίο.

Η κορύφωση της αναστολής των αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη εμφανίζεται συνήθως σε 3 έως 5 ημέρες μετά την αρχική χορήγηση της τυπικής δόσης των 75 mg ημερησίως, ενώ μια δόση φόρτισης των 300 έως 600 mg μπορεί να εμφανίσει αποτέλεσμα σε έξι ώρες. Η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης βασίζεται στη γενετικής βάσης ανταπόκριση στον μηχανισμό δράσης της. Το αλληλόμορφο CYP2C19*2 με απώλεια λειτουργίας σχετίζεται με μειωμένη ενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης και την αντιαιμοπεταλιακή της δράση, καθώς και με χειρότερη έκβαση καρδιαγγειακού συμβάντος.

Συνδυασμένη θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη

Με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης θεωρήθηκε ότι είναι αποτελεσματικότερος από οποιονδήποτε παράγοντα μόνο του στην προστασία από αγγειακά συμβάντα, εφόσον το προφίλ ασφάλειας είναι παρόμοιο με τη μονοθεραπεία.

Τρεις μελέτες αξιολόγησαν αυτόν τον συνδυασμό με μη υποστηρικτικά αποτελέσματα. Η MATCH εξέτασε την κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως συν ασπιρίνη στα 75 mg ημερησίως έναντι της κλοπιδογρέλης μόνο σε 7599 ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA συν τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα αγγειακού κινδύνου. Η σχετική μείωση του κινδύνου για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν 6,4% ($p = 0,244$), ενώ οποιοδήποτε πιθανό όφελος αναιρέθηκε από τον ανησυχητικό κίνδυνο αιμορραγίας της πιο μακροχρόνιας DAPT.

Η μελέτη CHARISMA εξέτασε την κλοπιδογρέλη στα 75 mg ημερησίως συν ασπιρίνη στα 75 έως 162 mg ημερησίως έναντι της κλοπιδογρέλης έναντι ασπιρίνης στα 75 έως 162 mg/ημέρα σε ασθενείς με αγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών επεισοδίων και των TIA (4300 από τους 15.603 ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική προστασία στη μία ομάδα έναντι της άλλης όσον αφορά τις αγγειακές εκβάσεις.

Το SP3 αξιολόγησε 3020 ασθενείς με λακκοειδές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που έλαβαν είτε κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα συν ασπιρίνη στα 75 έως 162 mg/ημέρα είτε μόνο ασπιρίνη στα 75 έως 162 mg/ημέρα εντός έξι μηνών από την παρουσίαση. Δεν παρατηρήθηκε όφελος με την DAPT, αλλά ο κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία με την DAPT ήταν σημαντικός ($p = 0,004$). Έτσι, η μακροχρόνια θεραπεία με DAPT εγκαταλείφθηκε έως ότου περαιτέρω μελέτες αναφέρουν πιθανό όφελος για μικρότερα χρονικά πλαίσια θεραπείας στην οξεία ρύθμιση.

Οι ερευνητές του ACTIVE αξιολόγησαν την DAPT σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, με INR 2 έως 3, σε NVAf, χωρίς να παρατηρηθεί όφελος για τη δευτερογενή πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων. Σε μια μελέτη παρακολούθησης, οι εν λόγω ερευνητές εξέτασαν την κλοπιδογρέλη στα 75 mg/ημέρα συν ασπιρίνη στα 75 έως 100 mg/ημέρα σε σύγκριση με την ασπιρίνη μόνη της σε NVAf. Αναφέρθηκε μειωμένο ποσοστό μείζονος αγγειακού συμβάντος, κατά μέσο όρο, σε διάστημα 3,6 ετών παρακολούθησης, αλλά το ποσοστό αιμορραγικού συμβάντος έτεινε να αναιρεί το συνολικό όφελος.

Η μελέτη SAMMPRIS, που δημοσιεύθηκε το 2011, εξέτασε την αγγειοπλαστική και την τοποθέτηση stent σε συμπτωματική ενδοκρανιακή στένωση υψηλότερης βαθμίδας ($\geq 70\%$) με φαρμακευτική θεραπεία, αποτελούμενη από ασπιρίνη 325 mg ημερησίως και κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως, σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία σε συνδυασμό με αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent. Η «επιθετική» φαρμακευτική θεραπεία μόνη της ήταν ανώτερη όχι μόνο από την ομάδα παρέμβασης στις 90 ημέρες, αλλά και σε σύγκριση με τους ιστορικούς ελέγχους. Αυτό οδήγησε στη δυνητική εφαρμογή της DAPT για περιορισμένη πορεία σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου.

Η μελέτη CHANCE αξιολόγησε 5170 ασθενείς που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εντός 24 ωρών από την παρουσίαση είτε ενός ελαφρού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ($\text{NIHSS} \leq 3$) είτε ενός TIA υψηλότερου κινδύνου (βαθμολογία ABCD2 ≥ 4). Ένα φορτίο κλοπιδογρέλης 300 mg ακολουθούμενο από 75 mg ημερησίως συν ασπιρίνη στα 75 mg ημερησίως συγκρίθηκε με μονοθεραπεία με ασπιρίνη 75 mg ημερησίως. Αναφέρθηκε σημαντική μείωση του υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς σχετικό σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας στην ομάδα DAPT σε παρακολούθηση 90 ημερών.

Στη μελέτη POINT (2018), 4881 ασθενείς με ελαφρύ εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ υψηλότερου κινδύνου έλαβαν θεραπεία είτε με κλοπιδογρέλη 600 mg δόσης φόρτισης ακολουθούμενη από 75 mg ημερησίως και ασπιρίνη 50 έως 325 mg ημερησίως είτε μόνο με ασπιρίνη εντός 12 ωρών από την παρουσίαση. Υπήρξε σημαντική μείωση των μείζονων ισχαιμικών επεισοδίων, με DAPT, αλλά και σημαντικός κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία σε σύγκριση με την ασπιρίνη μόνο. Αυτό συνέβη στις 90 ημέρες παρακολούθησης, με τον κίνδυνο αιμορραγίας να γίνεται περισσότερο ανησυχητικός με την πάροδο του χρόνου.

Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μετα-αναλύσεις που υποστηρίζουν τη βραχυπρόθεσμη χρήση της DAPT σε επιλεγμένους ασθενείς και όταν χορηγείται εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα συνδυασμένα δεδομένα από τις μελέτες CHANCE και POINT οδήγησαν στη σύσταση να περιορίζεται η DAPT στις πρώτες 21 ημέρες.

Στη μελέτη των Hao et al. (2018) αναφέρθηκε μείωση κατά 20 στους 1000 ασθενείς του επακόλουθου εγκεφαλικού επεισοδίου με αυξημένο κίνδυνο μέτριας έως σοβαρής αιμορραγίας κατά 2 στους 1000 ασθενείς. Παρόμοια συμπεράσματα αναφέρθηκαν και στη μελέτη των Ye et al. (2019), ενώ στη μελέτη των Hillman et al. (2019) αναφέρθηκε κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας 0,2% με την ασπιρίνη μόνο έναντι 0,9% με την ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη.

Σε μια επέκταση της μελέτης CHANCE, οι Wang et al. (2016) ανέφεραν μειωμένη αποτελεσματικότητα για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου στην υποομάδα των ασθενών που ήταν φορείς αλληλόμορφων απωλειών λειτουργίας του CYP2C19. Ο γενετικός πολυμορφισμός του ABCD1 που εμπλέκεται στην εντερική απορρόφηση της κλοπιδογρέλης μπορεί επίσης να επηρεάσει τη δυνητική αποτελεσματικότητα αυτού του αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα.

Διπυριδαμόλη συν ασπιρίνη

Η διπυριδαμόλη αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) των αιμοπεταλίων και τη διάσπαση της αδενοσίνης καθώς και την ενίσχυση της δραστηριότητας και της σύνθεσης της PGI. Στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου, η μονοθεραπεία με διπυριδαμόλη

χρησιμοποιείται σπάνια λόγω της ασαφούς αποτελεσματικότητάς της. Ο συνδυασμός χαμηλής δόσης ασπιρίνης με υψηλότερη δόση διπυριδαμόλης παρατεταμένης αποδέσμευσης ήρθε στο προσκήνιο με βάση την Ευρωπαϊκή Μελέτη Πρόληψης Εγκεφαλικών Επεισοδίων 2 (ESPS 2). Η δοσολογία ήταν 25 mg ασπιρίνης σε συνδυασμό με 200 mg του σκευάσματος διπυριδαμόλης δύο φορές την ημέρα.

Η ESPS 2 ανέφερε ότι ένα σύνθετο εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος μειώθηκε κατά 13,2% ($p = 0,016$) με την ασπιρίνη μόνο, κατά 15,4% για την υψηλότερη δόση διπυριδαμόλης ($p = 0,015$) και κατά 24,4% για τον συνδυασμό ($p < 0,001$). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν στο ESPRIT. Στην εν λόγω μελέτη, 2739 ασθενείς εισήχθησαν εντός έξι μηνών από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA, σε σύγκριση με 6602 στην ESPS 2 με άτομα που εισήχθησαν εντός τριών μηνών. Η απόλυτη μείωση του κινδύνου αγγειακών συμβάντων ήταν 3% και στις δύο μελέτες χωρίς σημαντική διαφορά στο ποσοστό μείζονος αιμορραγίας μεταξύ της ασπιρίνης μόνο και του συνδυασμού. Παρά τη βελτίωση, η υιοθέτηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης με υψηλότερη δόση διπυριδαμόλης παρατεταμένης αποδέσμευσης μετριάστηκε από την όχι σπάνια παρατηρούμενη σημαντική κεφαλαλγία.

Στη μελέτη Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS), η ασπιρίνη/διπυριδαμόλη συγκρίθηκε με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη σε 20.332 ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 90 ημερών από την τυχαιοποίηση. Δεν υπήρξε στατιστική διαφορά στη μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου, του MI ή του αγγειακού θανάτου με κάπως μεγαλύτερη ανησυχία για μείζονα αιμορραγία στην ομάδα ασπιρίνης/διπυριδαμόλης καθώς και μεγαλύτερη συχνότητα σημαντικού πονοκεφάλου. Στη μελέτη Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischemic Stroke (TARDIS), η τριπλή θεραπεία με ασπιρίνη/διπυριδαμόλη και κλοπιδογρέλη συγκρίθηκε με τη μονοθεραπεία. Δεν υπήρξε μείωση του υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά υπήρξε αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας με την τριπλή θεραπεία.

Σιλοσταζόλη

Η σιλοσταζόλη είναι εγκεκριμένος αντιθρομβωτικός παράγοντας για την περιφερική αρτηριακή νόσο καθώς και για τις θρομβωτικές επιπλοκές της στεφανιαίας

αγγειοπλαστικής όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη. Ο μηχανισμός δράσης της περιλαμβάνει την εκλεκτική αναστολή της φωσφοδιεστεράσης 3, η οποία αυξάνει την ενεργοποίηση του ενδοκυττάριου cAMP και της πρωτεϊνικής κινάσης A, με αποτέλεσμα την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, η σιλοσταζόλη μπορεί να προλάβει τα υποτροπιάζοντα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία.

Η σιλοσταζόλη έχει βρεθεί στο επίκεντρο τουλάχιστον 18 τυχαιοποιημένων δοκιμών δευτερογενούς πρόληψης εγκεφαλικών επεισοδίων, όπως περιγράφεται σε μια μετα-ανάλυση των Tan et al. (2021). Η δοσολογία ήταν συνήθως 100 mg δύο φορές την ημέρα με ή χωρίς ασπιρίνη. Σημειωτέον, η σιλοσταζόλη αναφέρθηκε ότι συγκρίνεται ευνοϊκά τόσο με την ασπιρίνη όσο και με την κλοπιδογρέλη για τη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς και για την ασφάλεια. Ωστόσο, σε αυτή τη μετα-ανάλυση δεν παρατηρήθηκε βελτίωση ούτε στη μείωση της θνησιμότητας ούτε στη λειτουργική έκβαση.

Υπάρχουν πλέον αρκετές επιλογές όσον αφορά την επιλογή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας για τη δευτερογενή πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων, με την ασπιρίνη να τείνει να παραμένει η πρώτη επιλογή εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Οι ασθενείς με συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο, ιδίως εκείνοι με stent, μπορεί να αντιμετωπίζονται καλύτερα με DAPT για ένα πεπερασμένο τουλάχιστον χρονικό διάστημα. Η κλοπιδογρέλη ή ο συνδυασμός ασπιρίνης/διπυριδαμόλης ενδείκνυται ιδιαίτερα για «αποτυχίες ασπιρίνης». Η τικαγρελόρη, ιδίως σε συνδυασμό με ασπιρίνη, παρέχει πρόσθετη αποτελεσματικότητα, αλλά με πρόσθετη ανησυχία για τις αιμορραγικές επιπλοκές. Η σιλοσταζόλη αποτελεί πλέον επίσης ένα δυνητικό συστατικό της αντιαιμοπεταλιακής αρματοσιάς για τη δευτερογενή πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων, ιδίως εάν οι εναλλακτικές προσεγγίσεις δεν είναι επιτυχείς.

Αντιπηκτικά στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου

Η μελέτη WARSS περιέγραψε τον περιορισμό της αντιπηκτικής θεραπείας με βαρφαρίνη στη δευτερογενή πρόληψη του μη καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ ασπιρίνης και βαρφαρίνης. Η

κολπική μαρμαρυγή (KM) μπορεί να εμφανιστεί μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με συγγενή και επίκτητη νόσο που σχετίζεται με τις βαλβίδες. Η μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (NVAF) αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 5 φορές και ο κίνδυνος αυξάνεται έως και 17 φορές στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και στένωση μιτροειδούς.

Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει την υπεροχή της βαρφαρίνης έναντι της ασπιρίνης στην πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με (NVAF) και αυτή η προστασία επεκτείνει ακόμη περισσότερο την αιτιολόγηση της αντιπηκτικής θεραπείας στην βαλβιδική AF. Τα αντιπηκτικά συνιστώνται γενικά για τη δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Για παράδειγμα, η επίπτωση των εμβολικών επεισοδίων σε βαλβιδική είναι οκτώ φορές υψηλότερη σε ασθενείς χωρίς από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία από ό,τι σε εκείνους με αντιπηκτική θεραπεία.

Τα σημερινά διαθέσιμα αντιθρομβωτικά φάρμακα για την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων περιλαμβάνουν τη βαρφαρίνη, τη ριβαροξαμπάνη, την απιξαμπάνη, την εδοξαμπάνη και τη δαμπιγκατράνη.

Βαρφαρίνη

Η βαρφαρίνη αναστέλλει τη δραστηριότητα ή τη σύνθεση των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης, συμπεριλαμβανομένων των II, VII, IX και X. Η βαρφαρίνη χρησιμοποιείται εδώ και αρκετά χρόνια για την προστασία από καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια και για την προστασία από εγκεφαλικά επεισόδια που σχετίζονται με υπερπηκτικές καταστάσεις. Έχει αντικατασταθεί από DOACs για πολλούς ασθενείς με NVAF, αλλά όχι για βαλβιδοσυνδεόμενη AF με βάση τα αποτελέσματα του RE-ALIGN.

Τα επίμονα πλεονεκτήματα της χρήσης βαρφαρίνης, παρά την ταλαιπωρία που συνδέεται με τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου και τροφίμων με μεταβλητή επίδραση στη θεραπευτική δοσολογία, είναι η δυνατότητα προσδιορισμού της συμμόρφωσης με τον προσδιορισμό θεραπευτικού χρόνου προθρομβίνης (PT) και

διεθνούς κανονικοποιημένης αναλογίας (INR), η προσαρμογή της δοσολογίας για κλινικές καταστάσεις υψηλότερου κινδύνου και η αναστρεψιμότητα της αντιπηκτικής δράσης, όταν ενδείκνυται για αιμορραγία, η οποία μόλις πρόσφατα έγινε διαθέσιμη για τα DOACs.

Επιπλέον, η εύκολη διαθεσιμότητα μιας μέτρησης PT/INR στο πλαίσιο επείγουσας ανάγκης βοηθά στον προσδιορισμό της πιθανής επιλεξιμότητας για ενδοφλέβιο ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ιστού (TPA) για το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ οι ασθενείς που λαμβάνουν DOACs αντενδείκνυνται συνήθως για TPA, εκτός εάν τεκμηριώνεται επαρκώς ότι δεν έλαβαν πρόσφατα το φάρμακο.

Άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs)

Τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά περιλαμβάνουν το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban (τα οποία αναστέλλουν άμεσα τον ενεργοποιημένο παράγοντα X) και το dabigatran (το οποίο είναι άμεσος αναστολέας της θρομβίνης). Μελέτες έχουν δείξει ότι αυτά τα DOAC έχουν παρόμοια ή ανώτερη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη θρομβοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς και μειωμένο ή παρόμοιο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα αυτών των DOACs έναντι της βαρφαρίνης είναι σταθερό δοσολογικό σχήμα, μη απαίτηση παρακολούθησης του PT/INR, λιγότερες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων-φαρμάκων και ταχεία και προβλέψιμη έναρξη δράσης. Αντενδείξεις των DOACs είναι η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και η απαιτούμενη προσαρμογή της δοσολογίας για μέτρια δυσλειτουργία ή προχωρημένη ηλικία. Δεν είναι απροσδόκητο ότι η σημαντικότερη παρενέργεια των DOACs είναι η υπερβολική αιμορραγία. Οι διαθέσιμοι παράγοντες αναστροφής για το dabigatran και τους αναστολείς του παράγοντα Xa είναι η idarucizumab (μονοκλωνικό αντίσωμα) και η andexanet alfa (τροποποιημένη έκδοση του παράγοντα Xa), αντίστοιχα.

Η μελέτη RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) με dabigatran 110 ή 150 mg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με βαρφαρίνη (INR 2-3) έδειξε ότι το dabigatran υπερτερεί της βαρφαρίνης, στη δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως, και δεν υπολείπεται της βαρφαρίνης στη δόση των 110 mg δύο

φορές ημερησίως, όσον αφορά τη μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής στους ασθενείς με NVAf. Το dabigatran είχε παρόμοιο ποσοστό με τη βαρφαρίνη για μείζονα αιμορραγία.

Οι μελέτες AVERROES και η μελέτη ARISTOTLE-AF κατέδειξαν ότι η απιξαμπάνη ήταν ανώτερη από τη βαρφαρίνη στη μείωση του κινδύνου υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Ωστόσο, μεταξύ των ασθενών με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής μεταξύ της απιξαμπάνης (2,5%) και της βαρφαρίνης (3,2%).

Η μελέτη ROCKET-AF έδειξε ότι η ριβαροξαμπάνη 20 mg ημερησίως σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (INR 2-3) έδειξε ότι η ριβαροξαμπάνη δεν είναι κατώτερη της βαρφαρίνης όσον αφορά τη μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Επιπλέον, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν συγκριτικά μικρότερος στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης. Οι μελέτες ENGAGE-AF και -TIMI κατέδειξαν ότι η εδοξαμπάνη δεν ήταν κατώτερη από τη βαρφαρίνη όσον αφορά τη μείωση των υποτροπιάζοντων εγκεφαλικών επεισοδίων, της συστηματικής θρομβοεμβολής, της μείζονος αιμορραγίας και του θανάτου.

Η κλινική δοκιμή RIVER σε ασθενείς με AF και βιοπροσθετική μιτροειδή βαλβίδα έδειξε ότι η ριβαροξαμπάνη δεν ήταν κατώτερη από τη βαρφαρίνη, με μια μικρή τάση να μειώνει την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου, του θανάτου και της μείζονος αιμορραγίας στους 12 μήνες. Ωστόσο, στη μελέτη RE-ALIGN σε ασθενείς με AF και μηχανικές καρδιακές βαλβίδες, η εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 5% με το dabigatran και 0% με τη βαρφαρίνη. Η μείζων αιμορραγία ήταν επίσης υψηλότερη στην ομάδα του dabigatran (dabigatran 4% έναντι warfarin 2%). Επί του παρόντος, η βαρφαρίνη παραμένει ο παράγοντας εκλογής για την προστασία από καρδιοεμβολές σε ασθενείς με ΑΥ και μηχανικές καρδιακές βαλβίδες καθώς και σε εκείνα τα άτομα με κλινικά σημαντική στένωση μιτροειδούς.

Ο χρόνος έναρξης ενός αντιπηκτικού είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τη χρόνια αντιπηκτική θεραπεία στους ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και NVAf ή VAF. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν αναμονή 4-14 ημερών σε ασθενή με

αιμορραγικό μετασχηματισμό ή σε ασθενείς με κακοήγη ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια με AF.

Οι πρόσφατες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν το ASA ως πρώτη επιλογή για την πρόληψη υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από IS, καθώς η προληπτική δράση του ASA έχει αποδειχθεί σε πολυάριθμες RCT έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το ASA αναστέλλει μη αναστρέψιμα τη συνθάση της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) στα αιμοπετάλια και τα μεγακαρυοκύτταρα και έτσι εμποδίζει το σχηματισμό της αγγειοσυσπαστικής θρομβοξάνης A₂ (TXA₂), η οποία είναι απαραίτητη για τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Καθώς αναστέλλει την COX-1, συγχέει τον βλεννογονικό φραγμό και δημιουργεί γαστρεντερικές παρενέργειες. Η πρώτη φορά που μελετήθηκε ήταν το 1977 για δευτερογενή πρόληψη μετά από TIA από τους Fields et al.. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη τους, χρησιμοποίησαν 1300 mg ASA και τα αποτελέσματά τους έδειξαν σημαντική μείωση των υποτροπιάζοντων εγκεφαλικών επεισοδίων με ASA σε περιπτώσεις με πολλαπλά επεισόδια, και καρωτιδική TIA. Στη μελέτη των Barnet et al. (2019) διαπιστώθηκε μείωση κατά 31% του κινδύνου υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου με 1300 mg ASA. Σε αυτές τις δύο μελέτες συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με TIA και αποκλείστηκαν οι ασθενείς με IS.

Τόσο η μελέτη CHANCE όσο και η μελέτη POINT έδειξαν ότι τα περισσότερα από τα υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά επεισόδια συμβαίνουν εντός της πρώτης εβδομάδας μετά από ένα IS ή TIA, καθώς οι καμπύλες επίπτωσης διαχωρίζονται εντός των πρώτων 10 ημερών. Καθώς τα περισσότερα από τα οφέλη της διπλής θεραπείας όσον αφορά τα υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά επεισόδια εμφανίζονται εντός των πρώτων 10 ημερών και δεν μπορεί να παρατηρηθεί περαιτέρω σημαντική μείωση μετά τις πρώτες 21 ημέρες, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν η διπλή θεραπεία με κλοπιδογρέλη και ASA να ξεκινά εντός 24 ωρών από την έναρξη και να διατηρείται για 21 ημέρες.

Στην μελέτη Ticagrelor and Aspirin or Aspirin alone in Acute Ischemic Stroke or TIA (THALES) τυχαιοποιήθηκαν 11.016 ασθενείς μετά από μη καρδιοεμβολικό IS ή TIA εντός 24 ωρών. Οι ασθενείς έλαβαν ένα σχήμα 30 ημερών με 180 mg ticagrelor και 75 έως 100 mg ASA ή μονοθεραπεία με ASA. Όσον αφορά την υποτροπιάζουσα IS, διαπίστωσαν μείωση του κινδύνου κατά 21%. Από την άλλη πλευρά, τα ποσοστά

αναπηρίας δεν διέφεραν και παρατηρήθηκε ακραία αύξηση του κινδύνου σοβαρής αιμορραγίας κατά 201%, ενώ ακόμη και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 33% υψηλότερο στην ομάδα διπλής θεραπείας.

Επιπλέον, στην ομάδα της τικαγρελόρης σημειώθηκαν 11 θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα, ενώ, στην ομάδα της ASA, σημειώθηκαν μόνο 2. Πρέπει να σημειωθεί ότι από τους 5523 ασθενείς, μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίστηκαν μόνο σε 28 ασθενείς στην ομάδα της τικαγρελόρης, ενώ στην ομάδα της ασπιρίνης των 5493 ασθενών, εμφανίστηκαν μόνο σε 7 ασθενείς. Επομένως, προκύπτει το συμπέρασμα ότι το όφελος που παρατηρείται στα ισχαιμικά τελικά σημεία μπορεί να υπερκαλύπτει το μειονέκτημα των αιμορραγικών επεισοδίων, αν και αυτό μπορεί να δηλωθεί μόνο σε ασθενείς υψηλού ισχαιμικού κινδύνου, καθώς ο αιμορραγικός κίνδυνος μπορεί να υπερβαίνει αυτό το όφελος σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου.

Σουλφινπυραζόνη

Η σουλφινπυραζόνη είναι ένα ουρικοσουρικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας και είναι επίσης ένας μη εκλεκτικός αναστολέας της COX. Αναστέλλει την αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων και μειώνει την απελευθέρωση του TXA₂. Στη μελέτη των Barnet et al. (2019) δεν αποδείχτηκε η αποτελεσματικότητά της, καθώς δεν διέφερε σημαντικά από το εικονικό φάρμακο. Η σουλφινπυραζόνη δοκιμάστηκε μόνο σε ασθενείς με ΤΙΑ και η χρησιμότητά της είναι αμφισβητήσιμη.

Rivaroxaban/Dabigatran

Το rivaroxaban και το dabigatran είναι άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά. Το rivaroxaban αναστέλλει τον ελεύθερο παράγοντα Χα και το dabigatran είναι άμεσος αναστολέας της θρομβίνης.

Στη μελέτη Randomized, Double-Blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate versus Acetylsalicylic Acid in Patients with Embolic Stroke of Undetermined

Source (RE-SPECT ESUS), 300 mg ή 220 mg dabigatran συγκρίθηκαν με 100 mg ASA. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν ούτε σημαντικό όφελος στο ισχαιμικό τελικό σημείο, ούτε σημαντική διαφορά στη μείζονα αιμορραγία. Ωστόσο, στην ομάδα του dabigatran εμφανίστηκαν περισσότερες κλινικά σημαντικές μη μείζονες αιμορραγίες

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτής της μελέτης διαπιστώθηκε ότι η σιλοσταζόλη, η κλοπιδογρέλη μόνη της και σε συνδυασμό με ασπιρίνη, η τικαγρελόρη μόνη της και σε συνδυασμό με ασπιρίνη, η διπυριδαμόλη σε συνδυασμό με ασπιρίνη, η τικλοπιδίνη και η ασπιρίνη τόσο ≤ 150 όσο και > 150 mg/ημέρα, σχετίζονται σημαντικά με τα μεγαλύτερα οφέλη όσον αφορά τα υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά επεισόδια. Αυτό ισχύει τόσο για τα ισχαιμικά όσο και για τα αιμορραγικά επεισόδια που εξετάζονται μαζί, και τα ισχαιμικά μόνο και τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο/καμία θεραπεία.

Οι απόλυτες μειώσεις του κινδύνου κυμαίνονται μεταξύ 1,1 και 3,6 % για τα υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά επεισόδια και μεταξύ 1,4 και 3,3 % για τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Ωστόσο, η τικαγρελόρη σε συνδυασμό με ασπιρίνη συνδέεται σημαντικά με τις μεγαλύτερες βλάβες όσον αφορά τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (απόλυτη αύξηση κινδύνου 3,7 %), ενδοκρανιακής αιμορραγίας (απόλυτη αύξηση κινδύνου 4,2 %) και μείζονος αιμορραγίας (απόλυτη αύξηση κινδύνου 7,5 %) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο/χωρίς θεραπεία. Επιπλέον, η κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με ασπιρίνη αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, με απόλυτη αύξηση του κινδύνου κατά 0,8 %.

Η ασπιρίνη > 150 mg/ημέρα σε σύγκριση με την ασπιρίνη ≤ 150 mg/ημέρα και οι θεραπείες συνδυασμού με ασπιρίνη σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δεν παρουσιάζουν σταθερά αυξημένα οφέλη, ενώ πιθανώς αυξημένες βλάβες. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση οφέλους και βλάβης, η σιλοσταζόλη, η κλοπιδογρέλη, η τικαγρελόρη και η τικλοπιδίνη μόνες τους, η ασπιρίνη ≤ 150 mg/ημέρα και η διπυριδαμόλη σε συνδυασμό με ασπιρίνη, εκτιμάται ότι αποτελούν τα καλύτερα αντιθρομβωτικά φάρμακα για τη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η χαμηλής δόσης ασπιρίνη είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιθρομβωτικό φάρμακο πρώτης γραμμής για τη δευτερογενή πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, δεδομένου του μεγάλου όγκου στοιχείων που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της στη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού

επεισοδίου, καρδιαγγειακών επεισοδίων και ορισμένων καρκίνων. Επίσης, διερευνήθηκε η σχετική επίδραση των αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε σύγκριση με την ασπιρίνη ≤ 150 mg/ημέρα. Η κλοπιδογρέλη μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο όλων των εκβάσεων εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιαγγειακού συμβάντος και ενδοκρανιακής αιμορραγίας και η σιλοσταζόλη παρέχει πλεονεκτήματα σε όλες τις εκβάσεις, εκτός από την ολική θνησιμότητα, σε σχέση με την ασπιρίνη ≤ 150 mg/ημέρα.

Η μετα-ανάλυσή μας υποστηρίζει τη χρήση του DAPT με ασπιρίνη και έναν αναστολέα P2Y12 σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς που παρουσιάζουν μικρό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA, με την αναγνώριση αυξημένου κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Η συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων σε επίπεδο δοκιμής αποκάλυψε μια στατιστικά σημαντική μείωση του υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου, που οφείλεται κυρίως στη μείωση του ισχαιμικού εγκεφαλικού. Επιπλέον, η θεραπεία με DAPT είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο MACE. Αν και δεν υπήρξε σημαντική αύξηση στον κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, το DAPT συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

Η δοκιμή FASTER ήταν η πρώτη μελέτη που εξέτασε την αποτελεσματικότητα της πρώιμης DAPT (ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς με ελαφρύ εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA. Σε αυτή τη δοκιμή, οι ασθενείς στο σκέλος DAPT είχαν μια αριθμητικά χαμηλότερη αλλά στατιστικά μη σημαντική μείωση στα επαναλαμβανόμενα εγκεφαλικά επεισόδια σε βάρος της αύξησης της συμπτωματικής αιμορραγίας στις 90 ημέρες παρακολούθησης.

Μετά τις προκαταρκτικές πληροφορίες από τη δοκιμή FASTER, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης στην πρόληψη υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου σε δευτερεύοντα εγκεφαλικό επεισόδιο (National Institutes of Health Stroke Scale score ≤ 3) ή TIA υψηλού κινδύνου (ABCD2 score ≥ 4) ήταν καθιερώθηκε από 2 μεγάλης κλίμακας πολυκεντρικές μελέτες: τις δοκιμές CHANCE και POINT.

Η δοκιμή CHANCE ήταν μια πολυκεντρική δοκιμή που διεξήχθη στην Κίνα. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος DAPT έλαβαν συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης για 21 ημέρες. Οι ασθενείς με DAPT είχαν σημαντική μείωση στα

υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά επεισόδια και στα συμβάντα MACE χωρίς σημαντική διαφορά στον κίνδυνο σοβαρής ή μέτριας αιμορραγίας. Σε αντίθεση με το CHANCE, η δοκιμή POINT ήταν μια πολυεθνική δοκιμή που τυχαιοποίησε ασθενείς εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και συνέχισε την ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη στο σκέλος DAPT για 90 ημέρες. Αν και το DAPT αποδείχθηκε ανώτερο από τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη στην πρόληψη των υποτροπιαζόμενων ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, ο κίνδυνος μείζονος και μικρής αιμορραγίας ήταν σημαντικά αυξημένος.

Μια δευτερεύουσα ανάλυση του αποτελέσματος της θεραπείας στρωματοποιημένη σε διαφορετικά χρονικά σημεία έδειξε ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης μείωσε σημαντικά το ποσοστό ισχαιμικών επεισοδίων σε μεγάλο βαθμό κατά τις αρχικές 7 έως 30 ημέρες, ενώ ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξήθηκε σημαντικά μεταξύ 8 και 90 ημερών μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι πιθανές αιτίες για τα χαμηλά αιμορραγικά συμβάντα στο CHANCE περιελάμβαναν μικρότερη διάρκεια DAPT (21 ημέρες στο CHANCE έναντι 90 ημέρες στο POINT) και αυξημένο επιπολασμό του γενετικού πολυμορφισμού του CYP2C19 στον ασιατικό πληθυσμό με αποτέλεσμα μειωμένο αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα.

Η Ticagrelor είναι άμεσος ανταγωνιστής του αναστολέα P2Y₁₂ και έχει πιο σταθερή και ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Η δοκιμή THALES εξέτασε την αποτελεσματικότητα της προσθήκης τικαγρελώρας στη μονοθεραπεία με ασπιρίνη στην πρόληψη των επαναλαμβανόμενων εγκεφαλικών επεισοδίων. Συμπεριλήφθηκαν 11 016 ασθενείς με ήπιο έως μέτριο εγκεφαλικό (Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας βαθμολογίας Κλίμακα Εγκεφαλικού Εγκεφαλικού Επεισοδίου ≤ 5) ή TIA υψηλού κινδύνου (βαθμολογία ABCD₂ ≥ 6) και δόθηκε DAPT για 30 ημέρες. Οι ασθενείς που έλαβαν DAPT είχαν χαμηλότερο ποσοστό υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου από όλες τις αιτίες. Η επίπτωση της συνολικής αναπηρίας (τροποποιημένη βαθμολογία Rankin Scale >1) ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας. Αν και τα αιμορραγικά συμβάντα εμφανίζονταν σπάνια, οι ασθενείς που λάμβαναν DAPT είχαν αυξημένο κίνδυνο μέτριας έως σοβαρής αιμορραγίας λόγω αύξησης της ενδοκρανιακής ή θανατηφόρας αιμορραγίας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Αυτό ήταν σε αντίθεση με τη δοκιμή POINT, όπου ο αυξημένος κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας οφείλεται σε μη θανατηφόρα εξωκρανικά αιμορραγικά συμβάντα στο σκέλος DAPT. Ωστόσο, οι δοκιμές

POINT και CHANCE χρησιμοποίησαν χαμηλότερη δόση φόρτισης ασπιρίνης (75 και 162 mg, αντίστοιχα) σε σύγκριση με τη δοκιμή THALES.

Συνολικά, σε ασθενείς με μικρό εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA υψηλού κινδύνου, η βραχυπρόθεσμη DAPT για τουλάχιστον 21 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου, αν και σε μικρό αλλά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Τα τρέχοντα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να προτείνουν έναν παράγοντα P2Y12 έναντι του άλλου. Η εν εξελίξει δοκιμή CHANCE-2 που συγκρίνει διαφορετικές στρατηγικές DAPT μπορεί να προσφέρει περαιτέρω πληροφορίες.

Η μετα-ανάλυσή μας έχει ορισμένους περιορισμούς. Οι διαφορές στον ορισμό της μείζονος αιμορραγίας και των δόσεων που χρησιμοποιήθηκαν, μαζί με τη διακύμανση στη διάρκεια της παρακολούθησης πιθανότατα συνέβαλαν στη μέτρια ετερογένεια που σχετίζεται με το πρωταρχικό αποτέλεσμα ασφαλείας της μείζονος αιμορραγίας. Υπήρχε υπολειπόμενη ετερογένεια ακόμη και μετά την προσαρμογή για την περίοδο παρακολούθησης και τη διάρκεια του DAPT. Λόγω της έλλειψης δεδομένων σε επίπεδο ασθενών, δεν μπορέσαμε επίσης να διερευνήσουμε την επίδραση των θεραπειών υποβάθρου στα κύρια τελικά σημεία αποτελεσματικότητας και ασφαλείας. Σε όλες τις δοκιμές συμμετείχαν ασθενείς με ελαφρά εγκεφαλικά επεισόδια ή TIA υψηλού κινδύνου, επομένως αυτά τα μετα-αναλυτικά ευρήματα δεν γενικεύονται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά εγκεφαλικά επεισόδια, TIA χαμηλού κινδύνου, εικαζόμενα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά και ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή ενδοφλέβια ινωδολυτικά.

Το DAPT με ασπιρίνη και τικαγρελόρη ή κλοπιδογρέλη χορηγείται εντός 24 ωρες TIA υψηλού κινδύνου ή μη καρδιοεμβολικό ήπιο έως μέτριο εγκεφαλικό μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου και MACE σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Το DAPT σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών συμβάντων, αλλά δεν υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία. Επομένως, η απόφαση χρήσης του DAPT με την προσθήκη κλοπιδογρέλης ή τικαγρελόρης στην ασπιρίνη πρέπει να εξατομικεύεται και να καθοδηγείται από το υποκείμενο προφίλ θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς.

Παρόλα αυτά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι μελέτες που αξιολόγησαν τη σιλοσταζόλη αφορούσαν ασιατικό πληθυσμό, περιορίζοντας έτσι τη δυνατότητα

γενίκευσης των αποτελεσμάτων στον καυκάσιο πληθυσμό. Η κλινική χρήση της σιλοσταζόλης για την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων περιορίζεται στις χώρες της Ασίας και του Ειρηνικού, ενώ στις ΗΠΑ και την Ευρώπη έχει εγκριθεί μόνο για τη διαλείπουσα χωλότητα.

Στην παρούσα εργασία εκτιμάται ότι τα αντιθρομβωτικά φάρμακα δεν φαίνεται να τροποποιούν όλες τις αιτίες θνησιμότητας. Μια πιθανή εξαίρεση θα μπορούσε να είναι η ασπιρίνη > 150 mg/ημέρα που σχετίζεται με μια μικρή μείωση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες. Ωστόσο, η επίδραση αυτή δεν ήταν σημαντική όταν λαμβάνονται υπόψη μόνο μελέτες με χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας. Παρ' όλα αυτά, εάν υπάρχει, η επίδραση της ασπιρίνης στη θνησιμότητα μπορεί να οφείλεται σε μηχανισμούς άλλους από την ειδική αντιθρομβωτική της λειτουργία, όπως για παράδειγμα η επίδρασή της στη θνησιμότητα από καρκίνο.

Στη μετα-ανάλυση των Xiang et al. (2019), συμπεριλήφθηκαν 45 RCTs. Με βάση τα αποτελέσματά τους, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, η σιλοσταζόλη και η κλοπιδογρέλη αποδείχθηκαν η πιο υποσχόμενη επιλογή, καθώς και οι δύο μείωσαν τον κίνδυνο υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου πιο αποτελεσματικά από το ASA.

Τα αποτελέσματα της εντατικοποίησης της αντιθρομβωτικής θεραπείας με τη χρήση αναστολής του πουρινεργικού υποδοχέα P2Y₁₂ είναι, σε κάποιο βαθμό, αντικρουόμενα. Δύο κύριοι τύποι αναστολέων του υποδοχέα P2Y₁₂ χρησιμοποιούνται σε κλινικό περιβάλλον, οι προφαρμακευτικές θειενοπυριδίνες, όπως η τικλοπιδίνη, η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη, και οι ανταγωνιστές άμεσης δράσης, όπως η τικαγρελόρη και η κανγκρελόρη. Τα φάρμακα αυτά δοκιμάστηκαν σε διάφορους τομείς της καρδιολογίας και έχουν καθιερωμένο ρόλο σε περιπτώσεις με στεφανιαία νόσο.

Οι συνδυασμοί ASA με κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη ανήκουν στα πρότυπα της θεραπείας σε ACS χωρίς ή με τοποθέτηση stent. Τα υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά επεισόδια ανακουφίστηκαν επίσης αποτελεσματικότερα από αυτά τα εντατικοποιημένα αντιαιμοπεταλιακά σχήματα. Ωστόσο, και στις δύο περιπτώσεις, το αποτέλεσμα αυτό αντισταθμίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Είναι σημαντικό ότι η θνησιμότητα δεν αντανάκλούσε σημαντικές διαφορές μεταξύ των εφαρμοζόμενων θεραπειών.

Στη νευρολογία, ωστόσο, τα οφέλη των ισχυρότερων αναστολέων είναι αντιφατικά, καθώς η πρασουγρέλη αύξησε σημαντικά το ποσοστό ενδοκρανιακής και θανατηφόρας αιμορραγίας σε ασθενείς με ACS με ιστορικό εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων, ενώ μόνο προκαταρκτικά δεδομένα είναι διαθέσιμα με την καγκρελόρη σε περιπτώσεις IS που απαιτούν stenting.

Η δημοσιευμένη μελέτη THALES (2020) καταδεικνύει απόλυτα τα οφέλη και τα μειονεκτήματα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Η τικαγρελόρη όταν συνδυάστηκε με ASA απέτρεψε αποτελεσματικά την υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου, αποδίδοντας 21% μείωση του υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με την ASA, αλλά οδήγησε σε αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου κατά 201%. Ωστόσο, μια σύντομη, εντατικοποιημένη θεραπεία μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα και οδηγεί σε ισορροπία μεταξύ αιμορραγικών και ισχαιμικών τελικών σημείων.

Όσον αφορά τις πτυχές της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η πρόωγη έναρξη της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας έχει σημαντικό αντίκτυπο στην πρόγνωση. Όπως δείχνουν τα αποτελέσματα των δοκιμών CHANCE και POINT, το όφελος μιας εντατικοποιημένης θεραπείας είναι πιο εμφανές εντός των πρώτων 10 ημερών μετά το οξύ συμβάν. Στη συνέχεια, ο κίνδυνος αιμορραγικών συμβάντων αυξάνεται και μπορεί να υπερκεράσει το ισχαιμικό όφελος.

Τα αιμορραγικά συμβάντα δεν θα πρέπει να παραμελούνται, καθώς η ενδοκρανιακή αιμορραγία σχετίζεται με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, ιδίως μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο IS, όπου το τραυματισμένο εγκεφαλικό παρέγχυμα είναι εξαιρετικά επιρρεπές στην αιμορραγία. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγονται οι πιο ισχυρές διπλές θεραπείες και να χρησιμοποιούνται μόνο μετά από κατάλληλη αξιολόγηση του κινδύνου.

Μετά την οξεία φάση, απαιτείται μακροχρόνια πρόληψη, καθώς ο κίνδυνος υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου παραμένει υψηλός. Με βάση τα αποτελέσματα πολλών μελετών, πέραν των 90 ημερών, η μονοθεραπεία φαίνεται να είναι η καταλληλότερη επιλογή. Εκτός από το ASA, η σιλοσταζόλη, η κλοπιδογρέλη και η τικαγρελόρη φαίνεται να είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς στη χρήση για μακροπρόθεσμη περίοδο. Εκτός από την ισχαιμική αποτελεσματικότητα και την

ασφάλεια στην αιμορραγία, κατά την επιλογή της θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη διάφορες άλλες πτυχές.

Καθώς η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία συνεχίζεται για χρόνια, το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής παίζει σημαντικό ρόλο. Αυτή η πτυχή καθιστά την ASA την πρώτη επιλογή θεραπείας. Ωστόσο, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας εκτείνεται πέρα από την τιμή ενός φαρμάκου και μετράται ως κερδισμένα έτη ζωής και προσαρμοσμένα στην ποιότητα έτη ζωής. Οι αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων δοκιμών απέδειξαν ότι η ASA είναι πιο συμφέρουσα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, η ανάλυση της μελέτης CHANCE διαπίστωσε ότι η κλοπιδογρέλη-ασπιρίνη 90 ημερών αυξάνει το κόστος αλλά βελτιώνει την ποιότητα ζωής, γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με την ASA. Επιπλέον, η διαθεσιμότητα των γενόσημων καθιστά την κλοπιδογρέλη ακόμη πιο ελκυστική από οικονομική άποψη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η γαστρεντερική αιμορραγία, είναι μεγαλύτερες με το ASA από ό,τι με την κλοπιδογρέλη. Ο πονοκέφαλος εμφανίζεται συχνά με τη θεραπεία με διπυριδαμόλη, γεγονός που την καθιστά συχνά μη ανεκτή. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με την τικλοπιδίνη, όπως ουδετεροπενία και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Η φαρμακευτική αλλεργία και η γαστρεντερική δυσανεξία στην ασπιρίνη μπορεί επίσης να αυξήσουν τη σημασία άλλων θεραπευτικών επιλογών.

Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Xiang et al. (2019), η τρέχουσα κατευθυντήρια γραμμή της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας/Αμερικανικής Εταιρείας Εγκεφαλικών Επεισοδίων (AHA/ASA) συνιστά τη χορήγηση μονής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, συνηθέστερα ASA, σε ασθενείς εντός 24 έως 48 ωρών μετά την έναρξη, ενώ για όσους υποβάλλονται σε θρομβόλυση, η χορήγηση ASA καθυστερεί έως 24 ώρες αργότερα. Η κατευθυντήρια γραμμή υποδεικνύει ότι, σε ασθενείς με αντένδειξη για το ASA, η χορήγηση εναλλακτικών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων μπορεί να είναι λογική.

Παρόλα αυτά, επισημαίνεται ότι το όφελος των εναλλακτικών αντιθρομβωτικών παραγόντων έναντι του ASA δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς στη δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου. Μετά από ήσσονος σημασίας μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ, σε ασθενείς που δεν έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία, συνιστάται

διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ASA και κλοπιδογρέλη. Καθώς η υποτροπή του ΑΕΕ είναι συχνότερη κατά τον πρώτο μήνα μετά το συμβάν δείκτη, η συνδυασμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα πρέπει να ξεκινά εντός 24 ωρών μετά την έναρξη και να διατηρείται για 21 ημέρες.

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των διαθέσιμων RCT περιπλέκεται περαιτέρω από το γεγονός ότι η σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου διέφερε μεταξύ των περιλαμβανόμενων δοκιμών. Οι περισσότερες μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με ελαφρύ εγκεφαλικό επεισόδιο σύμφωνα με τη βαθμολογία 3 ή λιγότερο της κλίμακας NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) (εύρος 0 έως 42, με υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν σοβαρότερο εγκεφαλικό επεισόδιο) ή με TIA υψηλού κινδύνου, όπως προσδιορίστηκε σύμφωνα με βαθμολογία 4 ή υψηλότερη στην κλίμακα ABCD2 (εύρος, 0 έως 7, με υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου).

Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη εγκεφαλικού επεισοδίου και μια σημαντική μειοψηφία αυτών των περιπτώσεων έχει καρδιοεμβολική προέλευση. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή παραμένει η θεραπεία εκλογής αυτών των ασθενών. Περιπλέκεται περαιτέρω από τις διάφορες δοσολογίες και τη διάρκεια της θεραπείας. Ως εκ τούτου, περιορίζεται η δυνατότητα να εκτιμηθεί το πώς οι διαφορετικές επιδράσεις της δοσολογίας αυτών των φαρμάκων επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Επιπλέον, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αντανακλούν τα προβλήματα καταγραφής των αιμορραγικών συμβάντων και την έλλειψη ενός συνολικά αποδεκτού συστήματος ορισμού της αιμορραγίας.

Αντιθρομβωτικές στρατηγικές σε ασθενείς με ενδείξεις τόσο για αντιπηκτική όσο και για αντιθρομβωτική θεραπεία

Πολλοί ασθενείς με ΚΜ έχουν αγγειακή νόσο, είτε στεφανιαία, καρωτιδική ή περιφερική αρτηριακή νόσο. Σε τέτοιους ασθενείς, υπάρχει τόσο ανάγκη πρόληψης του εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω κολπικής μαρμαρυγής, η οποία απαιτεί ΟΑC, όσο και για πρόληψη εγκεφαλικού λόγω αγγειακής νόσου, η οποία σε περιβάλλον χωρίς AF συνήθως απαιτεί αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Σε ασθενείς με ΚΜ με σχετιζόμενη

στεφανιαία νόσο, η αντιθρομβωτική αντιμετώπιση ποικίλλει μεταξύ οξέων και σταθερών κλινικών σεναρίων.

Σε όσους παρουσιάζουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, πρέπει να βρεθεί μια ισορροπία μεταξύ της πρόληψης του εγκεφαλικού που σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή, η οποία απαιτεί OAC. μείωση της καρδιακής ισχαιμίας σε εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου που απαιτεί αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης στεντ μετά από διαδερμική στεφανιαία επέμβαση. και ο κίνδυνος αιμορραγίας που δημιουργείται από το συνδυασμό OAC και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.

Η αποφυγή μακροχρόνιας συνδυαστικής θεραπείας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με στεφανιαία νόσο χωρίς πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο υποστηρίζεται από μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δεδομένων παρατήρησης,⁴⁴ που έδειξε παρόμοια ποσοστά θρομβωτικών και ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με απλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και OAC σε σύγκριση με το από του στόματος αντιπηκτικό μόνο, αλλά υψηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας με το πρώτο.

Η δοκιμή AFIRE (Κολπική μαρμαρυγή και ισχαιμικά συμβάντα με Rivaroxaban σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο) συνέκρινε την εφάπαξ αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και το rivaroxaban με το rivaroxaban μόνο σε ασθενείς με AF και σταθερή στεφανιαία νόσο. Αν και διακόπηκε νωρίς λόγω αυξημένης θνησιμότητας στην ομάδα συνδυασμένης θεραπείας, η δοκιμή έδειξε μη κατωτερότητα μόνο του rivaroxaban για ένα σύνθετο πρωτογενές αποτέλεσμα εγκεφαλικού επεισοδίου, συστηματικής εμβολής, εμφράγματος του μυοκαρδίου, στεφανιαίας επαναγγείωσης και θανάτου και υπεροχή για μείζονα αιμορραγία. Αυτή η παρατήρηση ήταν εμφανής ανεξάρτητα από τις βαθμολογίες CHA2DS2VASc ή HAS-BLED.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της στένωσης της καρωτίδας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ήταν 12,4%, με τον αναφερόμενο επιπολασμό να κυμαίνεται από 4,4% έως 24,3%. Ο ομαδικός επιπολασμός της καρωτιδικής πλάκας ήταν 48,4% και ο επιπολασμός της KM σε ασθενείς με στένωση της καρωτίδας ήταν 9,3%. Έτσι, περίπου 1 στους 10 ασθενείς με KM έχει στένωση καρωτίδας και αντίστροφα. Επίσης, η μη στενωτική καρωτιδική νόσος υπάρχει στους μισούς περίπου ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν λίγα δεδομένα που να καθοδηγούν τη διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και καρωτιδική ή περιφερική αρτηριακή νόσο, αλλά ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας με συνδυαστική θεραπεία που παρατηρείται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μπορεί ευλόγως να αναμένεται σε αυτούς τους ασθενείς. Ελλείπει στοιχείων ότι η ταυτόχρονη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν να μην χρησιμοποιείται σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο χωρίς αγγειακά επεισόδια τους τελευταίους δώδεκα μήνες.

Σε ασθενείς με σταθερή αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο υψηλού κινδύνου χωρίς κολπική μαρμαρυγή, η δοκιμή COMPASS τυχαιοποίησε 27.395 συμμετέχοντες να λάβουν rivaroxaban 2,5 mg δύο φορές την ημέρα συν ασπιρίνη 100 mg μία φορά την ημέρα, rivaroxaban 5 mg δύο φορές την ημέρα ή ασπιρίνη 100 mg μία φορά ανά ημέρα. Η συχνότητα εμφάνισης της πρωτογενούς έκβασης, μιας σύνθεσης καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, ήταν χαμηλότερη στην ομάδα rivaroxaban συν ασπιρίνη σε σύγκριση με την ομάδα μόνο με ασπιρίνη.

Αν και πιο σημαντικά αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν στην ομάδα συνδυασμού, η θνησιμότητα ήταν επίσης χαμηλότερη, χωρίς αύξηση στην ενδοκρανιακή ή θανατηφόρες αιμορραγίες. Από τις δευτερογενείς εκβάσεις, το ισχαιμικό εγκεφαλικό ήταν σημαντικά χαμηλότερο με θεραπεία συνδυασμού σε σύγκριση με την ασπιρίνη και με το rivaroxaban μόνο έναντι της ασπιρίνης. Στην υποομάδα των ασθενών με σταθερή περιφερική ή καρωτιδική αρτηριακή νόσο, η συνδυαστική θεραπεία μείωσε επίσης σημαντικά τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά και περιφερικά αρτηριακά συμβάματα καθώς και το εγκεφαλικό, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη, αλλά και πάλι με μεγαλύτερη αιμορραγία. Το Rivaroxaban από μόνο του δεν μείωσε σημαντικά μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα ή εγκεφαλικό σε σύγκριση με την ασπιρίνη μόνη της, αλλά μείωσε τις κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες στα άκρα και αύξησε τη μείζονα αιμορραγία.

Είναι αβέβαιο εάν μια παρόμοια στρατηγική συνδυαστικής θεραπείας όπως στη δοκιμή COMPASS θα ήταν ωφέλιμη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και αγγειακή νόσο. Απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές για να καθοριστεί η καλύτερη αντιθρομβωτική στρατηγική για την πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή με ενδείξεις μεγάλης αρτηριακής νόσου, όπως σύνθετη αορτική πλάκα ή συμπτωματική.

Όταν χρησιμοποιείται συνδυαστική θεραπεία, οι προσπάθειες για τον μετριασμό του κινδύνου αιμορραγίας είναι ιδιαίτερα σημαντικές και θα πρέπει να στοχεύουν στην αντιμετώπιση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της περίσσειας αλκοόλ και των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, και στον εντοπισμό των ασθενών με τον υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας για έγκαιρη επανεξέταση και παρακολούθηση.

Μια τέτοια στρατηγική έχει δοκιμαστεί σε μια προοπτική ομαδικής RCT ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή (με ή χωρίς συννοσηρή αγγειακή νόσο), με αποτέλεσμα τη μείωση της μείζονος αιμορραγίας σε 1 έτος και την αύξηση της χρήσης OAC. Επίσης, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η πρόληψη του εγκεφαλικού είναι μόνο μία πτυχή της ολοκληρωμένης προσέγγισης για τη φροντίδα της κοιλιακής μαρμαρυγής, όπως αντικατοπτρίζεται στο μονοπάτι Καλύτερης Φροντίδας για την Κοιλιακή μαρμαρυγή που συνιστάται στις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2020.

Έναρξη αντιπηκτικών μετά από οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που σχετίζεται με AF

Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών με καρδιοεμβολικό ισχαιμικό εγκεφαλικό είναι ήδη γνωστό ότι έχουν κοιλιακή μαρμαρυγή κατά την παρουσίαση ή θα διαγνωστούν με κοιλιακή μαρμαρυγή κατά την αρχική νοσηλεία τους. Οι ασθενείς αποτελούν την πρόσθετη πρόκληση να αποφασίσουν πότε θα πρέπει να ξεκινήσει ή να ξαναρχίσει η αντιπηκτική αγωγή. Τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες μετά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που σχετίζεται με AF, ο ημερήσιος κίνδυνος υποτροπής είναι περίπου 0,5% εάν δεν αντιμετωπιστεί. Αυτό πρέπει να εξισορροπηθεί με τον κίνδυνο του κλινικά σημαντικού αιμορραγικού μετασχηματισμού, περίπου 0,4% την ημέρα την πρώτη εβδομάδα μετά το εγκεφαλικό, που μπορεί να αυξηθεί με πρόωμη αντιπηκτική αγωγή.

Οι RCT της αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη ή VKA υποδηλώνουν ότι η έναρξη εντός 48 ωρών από την έναρξη δεν έχει καθαρό όφελος σε σύγκριση με πιο καθυστερημένη έναρξη, με αδύναμες ενδείξεις μείωσης του υποτροπιάζοντος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου να αντισταθμίζεται από σαφείς ενδείξεις αυξημένου κινδύνου συμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Σύμφωνα με αυτό, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την καθυστέρηση της αντιπηκτικής αγωγής έως και 2 εβδομάδες,^{11 48 49 70-73} μια περίοδο που βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε γνώμες ειδικών και μικρές ιστορικές μελέτες που περιγράφουν τη χρονική πορεία της αιμορραγικής μεταμόρφωσης. Η αυξανόμενη χρήση των DOACS προτείνουν την ανάγκη αναθεώρησης αυτής της πρακτικής, καθώς τα DOACS ενέχουν τον μισό κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας των VKAs, τουλάχιστον μακροπρόθεσμα, και επομένως μπορεί να προσφέρουν ευνοϊκή ισορροπία κινδύνου-οφέλους στην οξεία φάση.

Τα αρχικά αποτελέσματα της μελέτης TIMING παρουσιάστηκαν στη Διάσκεψη του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Εγκεφαλικού Επεισοδίου τον Σεπτέμβριο του 2021. Μέχρι σήμερα, αυτά είναι τα μόνα δεδομένα RCT σχετικά με το πότε πρέπει να ξεκινήσει η αντιπηκτική αγωγή με DOAC μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που σχετίζεται με AF.

Σε 888 συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν για έναρξη αντιπηκτικής αγωγής στις 0-5 ή 5-10 ημέρες μετά το εγκεφαλικό και παρακολούθηθηκαν για 90 ημέρες, η πρώιμη αντιπηκτική θεραπεία ήταν στατιστικά μη κατώτερη, με βάση ένα προκαθορισμένο περιθώριο 3%, από την καθυστερημένη αντιπηκτική αγωγή. Ο απόλυτος κίνδυνος της σύνθετης πρωτογενούς έκβασης του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, της συμπτωματικής ICH και της θνησιμότητας ήταν χαμηλότερος στην ομάδα πρώιμης αντιπηκτικής αγωγής, αλλά δεν αποδείχθηκε υπεροχή.

Οι περισσότεροι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν είχαν ήπιο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που ορίζεται κλινικά και δεν εμφανίστηκε ICH σε κανένα από τα σκέλη της μελέτης. Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν κάποια διαβεβαίωση σχετικά με την ασφάλεια της πρώιμης αντιπηκτικής αγωγής, αλλά απαιτούνται περαιτέρω RCT για να καθοριστεί ο βέλτιστος χρόνος της αντιπηκτικής αγωγής, τόσο σε ασθενείς με ήπιο εγκεφαλικό όσο και σε ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό εγκεφαλικό.

Πολλές μελέτες παρατήρησης έχουν επίσης αναφέρει αποτελέσματα σύμφωνα με τον αντιπηκτικό χρόνο. Συλλογικά, αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι η πρώιμη αντιπηκτική αγωγή με DOAC δεν σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας και ότι αυτός ο κίνδυνος είναι χαμηλός σε σύγκριση με αυτόν του υποτροπιάζοντος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Αρκετές μελέτες βρήκαν αριθμητικά υψηλότερο ενδοκρανιακό ποσοστό αιμορραγίας με πιο καθυστερημένη αντιπηκτική αγωγή ή παρόμοια ή υψηλότερα ποσοστά υποτροπιάζουσας ισχαιμίας σε ομάδες πρώιμης θεραπείας. Δεδομένων σημαντικών ανισορροπιών στη σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου, το μέγεθος και την παρουσία αιμορραγικού μετασχηματισμού μεταξύ των ομάδων, αυτά τα αποτελέσματα είναι πιθανό να συγχέονται από την προκατάληψη της θεραπείας. Για παράδειγμα, ενώ τα μη προσαρμοσμένα ποσοστά συμβάντων από τη μελέτη RAF-NO-ACs πρότειναν ότι ο βέλτιστος χρόνος της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να βρίσκεται μεταξύ 4 και 14 ημερών μετά την έναρξη, ένα εύρημα που έχει επηρεάσει τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές, μια πολυμεταβλητή ανάλυση που διορθώνει τους συγχυτικούς παράγοντες δεν βρήκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ περιόδου έναρξης και το σύνθετο αποτέλεσμα της μελέτης.

Η αντιθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή είναι ο βασικός άξονας της πρόληψης του εγκεφαλικού στην καρδιαγγειακή ιατρική, πολλοί ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό υποβάλλονται σε αντιθρομβωτική θεραπεία πριν από την έναρξη του εγκεφαλικού. Η διαχείριση αυτών των πρωτοποριακών εγκεφαλικών επεισοδίων (η «αποτυχία θεραπείας» περιγράφει αυτό το σενάριο ανεπαρκώς) είναι μια συχνή και σημαντική πρόκληση στην εγκεφαλοαγγειακή ιατρική.

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με χρήση ασπιρίνης παρέχει μέτρια μείωση του κινδύνου για υποτροπιάζοντα εγκεφαλικό επεισόδιο που δεν σχετίζεται με την κολπική μαρμαρυγή. Προηγούμενη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με μειωμένη σοβαρότητα εγκεφαλικού. Οι λόγοι για εγκεφαλικό παρά την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνουν ανεπαρκή μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων από ασπιρίνη και άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ή υποκείμενες αιτιολογίες εγκεφαλικού, όπου η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι λιγότερο αποτελεσματική.

Παρόλο που είναι διαθέσιμες *in vivo* δοκιμές λειτουργίας αιμοπεταλίων και δοκιμές για γενετικούς πολυμορφισμούς που προδιαθέτουν για μειωμένη αποτελεσματικότητα διαφορετικών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, ο ρόλος τους στην καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων συζητείται επί του παρόντος όχι μόνο στη νευρολογία αλλά και στην καρδιολογία. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εντόπισε προσθήκη ή μετάβαση σε διαφορετικό αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα για να συσχετιστεί με λιγότερα αγγειακά συμβάντα, αλλά καμία RCT δεν έχει ακόμη διερευνήσει τις βέλτιστες στρατηγικές θεραπείας.

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία που συνδυάζει ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με ελαφρύ εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ υψηλού κινδύνου που χρησιμοποιείται για περιορισμένη περίοδο μετά το συμβάν. Παρατηρήθηκε κατάσταση αλληλόμορφης λειτουργίας σε μια υποανάλυση ασθενών που εγγράφηκαν στη δοκιμή CHANCE (από την Κίνα), ενώ δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης αλληλόμορφου απώλειας λειτουργίας και του υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των ασθενών που εγγράφηκαν στη δοκιμή POINT (κυρίως από την Ευρώπη και τις ΗΠΑ). Ωστόσο, ο γενετικός έλεγχος για την καθοδήγηση κλινικών αποφάσεων δεν είναι επί του παρόντος τυπική περίθαλψη και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που προτείνουν τη χρήση του.

Η αντιπηκτική αγωγή με χρήση DOAC ή VKA είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με AF. Ωστόσο, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μπορεί να έχουν εγκεφαλικό παρά τη λήψη DOAC ή VKA, με ποσοστό 1,0%–1,5% ετησίως σε RCTs. Πρόσφατα δεδομένα από τις ΗΠΑ (2012–2015) και την Ελβετία (2015–2019) διαπίστωσαν ότι μεταξύ των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή (γνωστή πριν ή πρόσφατα διαγνωσθείσα μετά την έναρξη του εγκεφαλικού) που είχαν εγκεφαλικό, το 30% (ΗΠΑ) και 38 % (Ελβετία) λάμβαναν οποιοδήποτε DOAC τη στιγμή της έναρξης του εγκεφαλικού. Το 8,8% των συμμετεχόντων στις ΗΠΑ και το 20% στην Ελβετία έπαιρναν NOAC στην αρχή. Έτσι, με περισσότερους από έναν στους τρεις ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν αντιπηκτικά τη στιγμή της έναρξης του εγκεφαλικού, αυτό αποτελεί μια σημαντική πρόκληση όχι μόνο για τις θεραπείες οξείας επανασωληνοποίησης, αλλά και για τη δευτερογενή πρόληψη.

Οι λόγοι για την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου παρά την αντιπηκτική θεραπεία είναι ετερογενείς και ελάχιστα κατανοητοί. Διακρίνονται τρεις διαφορετικές ομάδες: (1) ανταγωνιστική αιτιολογία εγκεφαλικού επεισοδίου (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω αρτηριοσκλήρωσης μεγάλης αρτηρίας, νόσος των μικρών αγγείων, ανατομή αυχενικής αρτηρίας, ενδοκαρδίτιδα, ενεργός κακοήθεια ή άλλη καθορισμένη προέλευση), (2) φαρμακευτικό σφάλμα (π.χ. έλλειψη συμμόρφωσης, χρήση μη επισημασμένης δόσης NOAC, φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που μειώνουν την αντιπηκτική αποτελεσματικότητα) και (3) καρδιοεμβολή παρά την αντιπηκτική δράση.

Χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση ASCOD132 (ένα πολλαπλό αιτιολογικό σύστημα ταξινόμησης των αιτιών εγκεφαλικού επεισοδίου), στο 95% των ασθενών εντοπίστηκε τουλάχιστον μία πιθανή επιπλέον μη καρδιακή αιτία εγκεφαλικού επεισοδίου. Ωστόσο, στην ίδια μελέτη, σφάλμα φαρμακευτικής αγωγής (π.χ. θεραπεία με VKA με INR <2,0 στην έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου, μη επισημασμένη δόση DOAC ή χαμηλά επίπεδα DOAC στο πλάσμα) παρατηρήθηκε στο 55% των ασθενών.

Μια πολυκεντρική μελέτη ασθενών με εγκεφαλικό παρά τη θεραπεία με DOAC βρήκε συγκρίσιμα αποτελέσματα με αιτιολογία μη καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συχνό σφάλμα δοσολογίας DOAC. Μια διεξοδική αιτιολογική εξέταση που περιλαμβάνει διερεύνηση πρόσθετων αιτιολογιών εγκεφαλικού (π.χ. απεικόνιση αγγείων, μαγνητική τομογραφία) και αντιπηκτική δοσολογία και η συμμόρφωση θα πρέπει να αποτελεί πρότυπο φροντίδας για ασθενείς με ΚΜ που έχουν εγκεφαλικό παρά την αντιπηκτική θεραπεία.

Η επανεξέταση της ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς στους οποίους συνταγογραφήθηκαν DOAC, καθώς η παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης δεν είναι ρουτίνα. Τα φάρμακα που αναμένεται να μειώσουν τα επίπεδα του NOAC στο πλάσμα περιλαμβάνουν ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτόνη, πριμιδόνη και βαλσαμόχορτο (P-γλυκοπρωτεΐνη ή επαγωγείς CYP3A4). Το εάν η παρακολούθηση του DOAC οδηγεί σε κλινικό όφελος σε ασθενείς που δεν μπορούν να σταματήσουν την αλληλεπίδραση φαρμακευτικής αγωγής είναι αβέβαιο.

Μια διεθνής, πολυκεντρική μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υπέστησαν εγκεφαλικό παρά την αντιπηκτική θεραπεία (88,8% VKA) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν άλλο εγκεφαλικό (HR 1,6, 95% CI 1,2 έως 2,3) με ετήσιο ποσοστό 8,9% ετησίως. Σε αυτή τη μελέτη, η αντιπηκτική αγωγή άλλαξε (π.χ., εναλλαγή μεταξύ θεραπείας VKA και DOAC ή αλλαγή του τύπου NOAC) στο 31% των ασθενών, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν την ίδια αντιπηκτική θεραπεία όπως πριν από το εγκεφαλικό. Καμία θεραπεία, αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής ή συνέχιση του ίδιου αντιπηκτικού όπως πριν από το εγκεφαλικό, δεν συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η βέλτιστη θεραπεία δευτερογενούς πρόληψης μετά το εγκεφαλικό παρά την αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή παραμένει ασαφής. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν σε πιθανούς μηχανισμούς εγκεφαλικού επεισοδίου (π.χ. πρόσθετο σφάλμα αιτιολογίας και φαρμακευτικής αγωγής) και σε νέες θεραπευτικές επιλογές για άτομα με καρδιοεμβολή παρά την αντιπηκτική αγωγή. Τέτοιες θεραπείες μπορεί να περιλαμβάνουν LAAO, καθώς η πρόσφατη δοκιμή LAAOS-III (Μελέτη III για απόφραξη προσαρτήματος αριστερού κόλπου) διαπίστωσε ότι το LAAO με αντιπηκτική αγωγή μείωσε τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού σε σύγκριση με το αντιπηκτικό μόνο (HR 0,67, 95% CI 0,53 έως 0,85), αν και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική για ξεχωριστή ένδειξη.

Σε ασθενείς με υποτροπή παρά την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα μιας προηγούμενης μη αναγνωρισμένης και θεραπεύσιμης αιτίας. Σε γενικές γραμμές, ενδείκνυται βραχυπρόθεσμη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να προτείνουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή τον γενετικό έλεγχο ως τυπική φροντίδα, αλλά αυτή η προσέγγιση μπορεί να βοηθήσει στην παροχή εξατομικευμένων επιλογών θεραπείας σε επιλεγμένους ασθενείς.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Το εγκεφαλικό επεισόδιο εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό στόχο για τη βελτίωση της ιατρικής θεραπείας, καθώς είναι η δεύτερη κύρια αιτία θνησιμότητας και η πιο συχνή αιτία αναπηρίας. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για τις αντιθρομβωτικές θεραπείες στη δευτερογενή πρόληψη του παροδικού ή ελαφρώς εγκατεστημένου Α.Ε.Ε.

Σύμφωνα με τα ευρήματα των μελετών που περιλαμβάνονται στην παρούσα εργασία υπάρχουν ισχυρά στοιχεία υπέρ της σιλοσταζόλης και της κλοπιδογρέλης όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη του Α.Ε.Ε. Αυτά τα φάρμακα σε μονοθεραπεία μείωσαν αποτελεσματικά τον κίνδυνο υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Μεταξύ των ενεργών διπλών αντιαιμοπεταλιακών θεραπειών, το ASA συν τικαγρελόρη, κλοπιδογρέλη ή διπυριδαμόλη ήταν τα πιο αποτελεσματικά θεραπευτικά σχήματα για την πρόληψη του υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου. Ωστόσο, στις περιπτώσεις αυτών των εντατικοποιημένων σχημάτων παρατηρήθηκε αντιστάθμιση με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

Η αντιθρομβωτική θεραπεία μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο έχει εξελιχθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία. Χρήση αντιθρομβωτικών άμεσης δράσης στην κλινική πρακτική αποτελεί σημαντική πρόοδο, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και κοιλιακή μαρμαρυγή, καθώς τα φάρμακα αυτά είναι ασφαλέστερα και αποτελεσματικότερα για τη θεραπεία ασθενών υψηλού κινδύνου.

Παρόλα αυτά, η ενδελεχής διερεύνηση της αιτιολογίας του ισχαιμικού αγγειακού συμβάντος είναι απαραίτητη για την εφαρμογή της κατάλληλης δευτερογενούς προφύλαξης. Συμπερασματικά, η δευτερογενής πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν πρέπει να περιορίζεται σε στην αντιθρομβωτική διαχείριση, αλλά να γίνεται επιθετική αντιμετώπιση άλλων παραγόντων αγγειακού κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία, ο διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, και ο καθιστικός τρόπος ζωής.

Σύνοψη Διατριβής

Οι ασθενείς με παροδικό ή ελαφρύ εγκατεστημένο Α.Ε.Ε. αποτελούν έναν πληθυσμό υψηλού ρίσκου για υποτροπιάζοντα Α.Ε.Ε., επομένως η εύρεση εναλλακτικών για δευτερογενή πρόληψη στο συγκεκριμένο πληθυσμό υψηλού κινδύνου είναι άκρως σημαντική επειδή μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα.

Ο κίνδυνος υποτροπής είναι ο υψηλότερος στις περιπτώσεις όπου ένα πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο έμεινε χωρίς θεραπεία. Στο 30% περίπου των περιπτώσεων αυτών κατά τις επόμενες ώρες και ημέρες, ένα υποτροπιάζον εγκεφαλικό επεισόδιο οδηγεί σε επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων ή ακόμη και στο θάνατο.

Παρόλο που η πρόληψη είναι απαραίτητη για τη μείωση της επιβάρυνσης από το εγκεφαλικό επεισόδιο, η σημασία των μέτρων αυτών στην επιβίωση των εγκεφαλικών ισχαιμικών επεισοδίων παραμένει κρίσιμη. Η αντιυπερτασική και λιπιδαιμονοθεραπεία, ο έλεγχος της γλυκόζης σε ασθενείς με διαβήτη και η διακοπή του καπνίσματος αποτελούν τα βασικά στοιχεία της πρόληψης. Επιπλέον, με βάση την αιτιολογία του IS, η αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία είναι αναπόφευκτη, καθώς το σύστημα πήξης παίζει ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεια του IS.

Σε ασθενείς με μη καρδιοεμβολικό IS ή TIA, οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Τα κλινικά στοιχεία είναι τα πιο ισχυρά για την υποστήριξη της ασπιρίνης (ASA). Ωστόσο, παρά τα αποδεδειγμένα οφέλη της, ο κίνδυνος υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου παραμένει υψηλός στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ASA.

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ανεπιφύλακτα την πρώιμη χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με οξύ IS⁶. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως.

Η μονήρης αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη είναι μια αποτελεσματική παρέμβαση τόσο για τη βραχυπρόθεσμη όσο και για τη μακροπρόθεσμη δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου. Οι κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούν μερικές φορές εναλλακτικές λύσεις της σιλοσταζόλης ή συνδυασμό διπυριδαμόλης και ασπιρίνης, οι οποίες αναφέρονται και οι δύο για την παρούσα σύσταση ως θεραπεία με έναν παράγοντα.

Η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη έχουν συνεργιστική δράση για την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Δεν χρησιμοποιούνται, όμως, καθώς δεν είναι χρήσιμα μακροπρόθεσμα μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο και θεωρούνται ιδιαίτερα επικίνδυνα μετά από μείζονα εγκεφαλικά επεισόδια.

Η εντατικοποίηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας με αποτελεσματικότερους παράγοντες ή με συνδυασμούς για τον αποκλεισμό πολλαπλών μονοπατιών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων δοκιμάστηκε σε πολυάριθμες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT). Οι στρατηγικές αυτές φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικές έναντι των θρομβωτικών συμβάντων. Ωστόσο, αυτό μπορεί να έχει ως κόστος τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας αιμορραγίας.

Αν και πολλαπλές συγκρίσεις αντιαιμοπεταλιακών θεραπειών με διαφορετικό τρόπο δράσης έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές, τα αποτελέσματά τους είναι συχνά αντικρουόμενα.

Η μελέτη CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events) κατέδειξε περαιτέρω ότι η πρώιμη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για 21 ημέρες μεταξύ ασθενών με μη καρδιοεμβολική IS ή TIA ήταν αποτελεσματική και ασφαλής.

Για τα εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια ήπιας βαρύτητας εγκατεστημένα ή παροδικά, αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, η καλύτερη θεραπευτική αγωγή είναι ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης στην οξεία φάση και μέχρι 21 μέρες μετά το συμβάν. Στη συνέχεια, μπορούμε να περάσουμε σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Στις περιπτώσεις με σοβαρή στένωση αγγείου (>70%) η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να παραταθεί για τρεις μήνες.

Στα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια, τα οποία οφείλονται σε κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας, η χορήγηση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACS) αποδεικνύεται μια επιλογή εξίσου ή περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, καθώς επίσης και ασφαλής όσον αφορά το αιμορραγικό ρίσκο.

Η ασπιρίνη είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας που χρησιμοποιείται για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου. Αυτό αντικατοπτρίζει την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά της, το χαμηλό κόστος, τη σχετική ασφάλεια και την ευκολία χρήσης με γενικά περιορισμένη αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου. Διατίθεται χωρίς ιατρική συνταγή, γεγονός που είναι επωφελές από άποψη κόστους και διαθεσιμότητας.

Η μελέτη WARSS περιέγραψε τον περιορισμό της αντιπηκτικής θεραπείας με βαρφαρίνη στη δευτερογενή πρόληψη του μη καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ ασπιρίνης και βαρφαρίνης. Η κολπική μαρμαρυγή (KM) μπορεί να εμφανιστεί μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με συγγενή και επίκτητη νόσο που σχετίζεται με τις βαλβίδες. Η μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (NVAf) αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 5 φορές και ο κίνδυνος αυξάνεται έως και 17 φορές στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και στένωση μιτροειδούς.

Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει την υπεροχή της βαρφαρίνης έναντι της ασπιρίνης στην πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με (NVAf) και αυτή η προστασία επεκτείνει ακόμη περισσότερο την αιτιολόγηση της αντιπηκτικής θεραπείας στην βαλβιδική Af. Τα αντιπηκτικά συνιστώνται γενικά για τη δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Για παράδειγμα, η επίπτωση των εμβολικών επεισοδίων σε βαλβιδική Af είναι οκτώ φορές υψηλότερη σε ασθενείς χωρίς από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία από ό,τι σε εκείνους με αντιπηκτική θεραπεία.

Η αντιθρομβωτική θεραπεία μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο έχει εξελιχθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία. Η χρήση αντιθρομβωτικών άμεσης δράσης στην κλινική πρακτική αποτελεί σημαντική πρόοδο, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και κολπική μαρμαρυγή, καθώς τα φάρμακα αυτά

είναι ασφαλέστερα και αποτελεσματικότερα για τη θεραπεία ασθενών υψηλού κινδύνου.

Παρόλα αυτά, η ενδεδειγμένη διερεύνηση της αιτιολογίας του ισχαιμικού αγγειακού συμβάντος είναι απαραίτητη για την εφαρμογή της κατάλληλης δευτερογενούς προφύλαξης. Συμπερασματικά, η δευτερογενής πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν πρέπει να περιορίζεται σε στην αντιθρομβωτική διαχείριση, αλλά να γίνεται επιθετική αντιμετώπιση άλλων παραγόντων αγγειακού κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία, ο διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, και ο καθιστικός τρόπος ζωής.

Βιβλιογραφία

- [1] Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH; Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016 Aug;15(9):913-924. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4. Epub 2016 Jun 9. PMID: 27291521.
- [2] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 Mar 7;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485. Epub 2017 Jan 25. Erratum in: *Circulation.* 2017 Mar 7;135(10):e646. Erratum in: *Circulation.* 2017 Sep 5;136(10):e196. PMID: 28122885; PMCID: PMC5408160.
- [3] Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology.* 2010 Feb 16;74(7):588-93. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cff776. PMID: 20157161.

- [4] Coutts SB, Hill MD, Campos CR, Choi YB, Subramaniam S, Kosior JC, Demchuk AM; VISION study group. Recurrent events in transient ischemic attack and minor stroke: what events are happening and to which patients? *Stroke*. 2008 Sep;39(9):2461-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.513234. Epub 2008 Jul 10. PMID: 18617658.
- [5] Wang Y, Johnston SC, Bath PM, Grotta JC, Pan Y, Amarenco P, Wang Y, Simon T, Kim JS, Jeng JS, Liu L, Lin Y, Wong KSL, Wang D, Li H. Acute dual antiplatelet therapy for minor ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *BMJ*. 2019 Feb 28;364:l895. doi: 10.1136/bmj.l895. PMID: 30819687; PMCID: PMC6394376.
- [6] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158. Epub 2018 Jan 24. Erratum in: *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e138. Erratum in: *Stroke*. 2018 Apr 18;; PMID: 29367334.
- [7] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1. Erratum in: *Stroke*. 2015 Feb;46(2):e54. PMID: 24788967.
- [8] Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y; THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl*

- J Med. 2020 Jul 16;383(3):207-217. doi: 10.1056/NEJMoa1916870. PMID: 32668111.
- [9]** Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ*. 2004 Feb 7;328(7435):326. doi: 10.1136/bmj.37991.635266.44. Epub 2004 Jan 26. PMID: 14744823; PMCID: PMC338101.
- [10]** Wein T, Lindsay MP, Côté R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, Bourgoin A, Buck BH, Cox J, Davidson D, Dowlatshahi D, Douketis J, Falconer J, Field T, Gioia L, Gubitz G, Habert J, Jaspers S, Lum C, McNamara Morse D, Pageau P, Rafay M, Rodgeron A, Semchuk B, Sharma M, Shoamanesh A, Tamayo A, Smitko E, Gladstone DJ; Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Committees. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke*. 2018 Jun;13(4):420-443. doi: 10.1177/1747493017743062. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29171361.
- [11]** Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, Guyatt G, O'Donnell M, Lytvyn L, Heen AF, Agoritsas T, Vandvik PO, Gorthi SP, Fisch L, Jusufovic M, Muller J, Booth B, Horton E, Fraiz A, Siemieniuk J, Fobuzi AC, Katragunta N, Rochwerg B. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018 Dec 18;363:k5130. doi: 10.1136/bmj.k5130. Erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 10;364:l103. PMID: 30563885.
- [12]** Lee JH, Oh GT, Park SY, Choi JH, Park JG, Kim CD, Lee WS, Rhim BY, Shin YW, Hong KW. Cilostazol reduces atherosclerosis by inhibition of superoxide and tumor necrosis factor-alpha formation in low-density lipoprotein receptor-null mice fed high cholesterol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 May;313(2):502-9. doi: 10.1124/jpet.104.079780. Epub 2005 Feb 25. PMID: 15734902.
- [13]** Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for

- recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 18;359(12):1238-51. doi: 10.1056/NEJMoa0805002. Epub 2008 Aug 27. PMID: 18753638; PMCID: PMC2714259.
- [14] Boulanger JM, Lindsay MP, Gubitz G, Smith EE, Stotts G, Foley N, Bhogal S, Boyle K, Braun L, Goddard T, Heran M, Kanya-Forster N, Lang E, Lavoie P, McClelland M, O'Kelly C, Pageau P, Pettersen J, Purvis H, Shamy M, Tampieri D, vanAdel B, Verbeek R, Blacquiere D, Casaubon L, Ferguson D, Hegedus Y, Jacquin GJ, Kelly M, Kamal N, Linkewich B, Lum C, Mann B, Milot G, Newcommon N, Poirier P, Simpkin W, Snieder E, Trivedi A, Whelan R, Eustace M, Smitko E, Butcher K. Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018. *Int J Stroke.* 2018 Dec;13(9):949-984. doi: 10.1177/1747493018786616. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30021503.
- [15] Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016 Jul 7;375(1):35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060. Epub 2016 May 10. PMID: 27160892.
- [16] Tornyos D, Bálint A, Kupó P, El Abdallaoui OEA, Komócsi A. Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in Patients with Non-Cardioembolic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *Life (Basel).* 2021 May 15;11(5):447. doi: 10.3390/life11050447. PMID: 34063551; PMCID: PMC8156895.
- [17] Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation.* 2005 May 3;111(17):2233-40. doi: 10.1161/01.CIR.0000163561.90680.1C. Epub 2005 Apr 25. PMID: 15851601.
- [18] Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, Tan KS, Ratanakorn D, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Hao Q, Markus HS; CLAIR study investigators. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis

(CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2010 May;9(5):489-97. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70060-0. Epub 2010 Mar 22. PMID: 20335070.

- [19] Wang Y, Johnston SC; CHANCE Investigators. Rationale and design of a randomized, double-blind trial comparing the effects of a 3-month clopidogrel-aspirin regimen versus aspirin alone for the treatment of high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular event. *Am Heart J.* 2010 Sep;160(3):380-386.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2010.05.017. PMID: 20826243.
- [20] Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013 Jul 4;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23803136.
- [21] Wong KS, Wang Y, Leng X, Mao C, Tang J, Bath PM, Markus HS, Gorelick PB, Liu L, Lin W, Wang Y. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2013 Oct 8;128(15):1656-66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003187. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24030500.