



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Συμμόρφωση στη φαρμακευτικά αγωγή ασθενών με ισχαιμικό
αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**

Μπεχτσοπούλου Στυλιανή, Νοσηλεύτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ντάιος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας ΠΘ, Επιβλέπων Καθηγητής

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας ΠΘ, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Σγάντζος Μάρκος, Επίκουρος Καθηγητής Ανατομίας ΠΘ, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2016



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Compliance to secondary prevention in patients with ischemic
stroke**

Μπεχτσοπούλου Στυλιανή, Νοσηλεύτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ντάιος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας ΠΘ, Επιβλέπων Καθηγητής

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας ΠΘ, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Σγάντζος Μάρκος, Επίκουρος Καθηγητής Ανατομίας ΠΘ, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2016

Ευχαριστίες

Αφιερώνεται στους γονείς μου

Φίλιππο και Καλλιόπη

Γιατί ό,τι είμαι το οφείλω

σ εκείνους.....

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
Εισαγωγή.....	8
1. ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	10
1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία	10
1.2 Ορισμός ΑΕΕ.....	11
2. ΤΥΠΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ	11
2.1 Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο.....	11
2.2 Αιμορραγικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	13
3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ	15
3.1 Τροποποιήσιμοι παράγοντες.....	15
3.2 Μη-Τροποποιήσιμοι παράγοντες.....	17
4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	18
5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ	20
5.1 Επαναγγείωση: θρομβόλυση και μηχανική επαναγγείωση	20
5.2 Γενική Αντιμετώπιση	20
6. ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	23
7. ΠΡΟΛΗΨΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ	24
7.1 Πρωτογενής πρόληψη	24
7.1.1 Υψηλή αρτηριακή πίεση.....	24
7.1.2 Σακχαρώδης διαβήτης	25
7.1.3 Δυσλιπιδαιμία	25
7.1.4 Κάπνισμα.....	25
7.1.5 Κατανάλωση οινοπνεύματος	25
7.1.6 Σωματική δραστηριότητα και άσκηση	26
7.1.7 Διατροφή	26

7.2 Δευτερογενής πρόληψη	26
7.2.1 Υψηλή αρτηριακή πίεση.....	27
7.2.2 Σακχαρώδης διαβήτης	27
7.2.3 Δυσλιπιδαιμία	27
7.2.4 Αλλαγή του τρόπου ζωής	28
7.2.5 Διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου	28
8. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	29
8.1 Θεραπεία με Αντιαμοπεταλικά	29
8.1.1 Ασπιρίνη	29
8.1.3 Κλοπιδογρέλη	29
8.1.4 Διπυριδαμόλη.....	29
8.1.5 Τριφλουζάλη.....	29
8.1.6 Διπυριδαμόλη και Ασπιρίνη	30
8.1.7 Κλοπιδογρέλη και Ασπιρίνη	30
8.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ	30
9. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	31
9.1 Σκοπός.....	31
9.2 Πληθυσμός μελέτης και μέθοδος.....	31
9.3 Διαδικασία της έρευνας.....	31
9.4 Ανάλυση των δεδομένων.....	33
9.5 Συμμετοχή στη μελέτη – Ζητήματα ηθικής.....	34
10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	35
11.ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	48
Βιβλιογραφία.....	51

Περίληψη

Εισαγωγή: Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) είναι επείγοντα ιατρικά περιστατικά με υψηλή θνητότητα. Η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ) αποτελεί παράγοντα που επηρεάζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα και καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την πρόγνωση των ασθενών αυτών.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η εκτίμηση του επιπέδου συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών που έχουν υποστεί ΙΑΕΕ.

Υλικό και μέθοδος: Από τους 173 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Πανεπιστημιακή Παθολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας το χρονικό διάστημα Απρίλιος 2014-Μάιος 2015, μελετήθηκε η συμμόρφωση τους στη φαρμακευτική αγωγή τρεις μήνες μετά το ΙΑΕΕ και στους 12 μήνες. Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν δομημένες τηλεφωνικές συνεντεύξεις. Αξιολογήθηκαν η αντιθρομβωτική και αντιπηκτική αγωγή, καθώς και φαρμακευτικές θεραπείες για τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη). Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS.22.0

Αποτελέσματα: Από το σύνολο των ασθενών, οι 152 ασθενών αξιολογήθηκαν στο τρίμηνο και οι 67 από αυτούς στο έτος. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $78,26 \pm 6,70$ έτη. Το 51,3% των ασθενών συνέχιζε να λαμβάνει ασπιρίνη στο τρίμηνο και το 3,3% κλοπιδογρέλη (από 76,4% και 6,5% αντίστοιχα, μετά το εξιτήριο). Το 10,6% των ασθενών ελάμβανε κάποιο αντιπηκτικό μετά το εξιτήριο (πλην ηπαρίνης), ποσοστό που φθάνει το 27,6% στο τρίμηνο και το 15,1% στο έτος. Αναφορικά με τα αντιυπερτασικά, τα ποσοστά για τα ARB ήταν 26,3%, 19,1% και 11,3% για μετά το εξιτήριο, το τρίμηνο και το έτος αντίστοιχα, ενώ παρομοίως για τα ACE ήταν 33,5%, 26,3% και 19,4%. Υψηλά ποσοστά συμμόρφωσης εμφανίζουν οι στατίνες με 88,1%, 78,3% και 73,6%. Για τη μεταφορμίνη τα ποσοστά ήταν 21,7%, 18,4% και 11,6%. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συμμόρφωση ως προς το φύλο ($p > 0,20$).

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η συμμόρφωση των ασθενών κυμαίνεται σε μέτρια επίπεδα, καθώς μέσα στο πρώτο τρίμηνο, ένα ποσοστό από 10-30% των ασθενών σταματά την ενδεικνυόμενη αγωγή, ποσοστό που αυξάνεται κατά την πάροδο του 12μήνου. Κρίνεται αναγκαία η διερεύνηση των αιτιών μη συμμόρφωσης και ο σχεδιασμός μέτρων, με σκοπό την αύξηση της συμμόρφωσης και κατ' επέκταση τη βελτίωση της έκβασής τους.

Λέξεις κλειδιά: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο, συμμόρφωση, δευτερογενής πρόληψη

Abstract

Introduction: A stroke, or cerebrovascular accident (CVA) is a medical emergency with high mortality. Compliance to medication on the part of patients with ischemic stroke (IS) is a factor affecting the therapeutic effect and determines the prognosis of these patients to a considerable extent.

Purpose: The purpose of this research is to assess the level of compliance to medication of patients who have undergone IS.

Material and Method: The compliance to medication of 173 patients, who were hospitalized at the University Department of Medicine of the University Hospital of Larissa during the period of April 2014- May 2015 three months after the IS and in a 12-month period, was studied. Structured telephone interviews were used for the collection of data. Antithrombotic treatment and anticoagulation as well as drug treatments for the major risk factors of CVA occurrence (hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus) were evaluated. The statistical package SPSS.22.0 was used.

Results: Out of the total of patients, 152 of them were evaluated at the end of the 3 months and 67 of them at the end of the year. The mean age of patients was 78.26 ± 6.70 years. The 51.3% of the patients continued to take aspirin in the quarter, while 3.3% took clopidogrel (76.4% and 6.5% respectively, after being discharged). The 10.6% of the patients took some anticoagulant after being discharged, which was augmented to 27.6 % in 3 months and 10.6 % in the year. Regarding the antihypertensives, the percentages for the ARB were 26.3%, 19.1% and 11.3% at discharge, in the quarter and the year respectively, while similarly for the ACE it was 33.5%, 26.3% and 19.4%. Statins show high compliance percentages with 88.1%, 78.3% and 73,6% respectively. Percentages for metformin were 21.7%, 18.4% and 11.6% respectively. There were no differences in gender compliance ($p > 0.20$).

Conclusions: The results of this study indicate that the compliance of patients ranges within moderate levels, as during the first quarter, a percentage of 10-30% of patients stops the indicated treatment, which further increases after 12 months. It is necessary to investigate the causes of non-compliance and to plan measures to increase compliance and thus improve outcome.

Key words: ischemic stroke, compliance, secondary prevention

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν την δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες [1]. Υπολογίζεται ότι 25.000 Έλληνες κάθε χρόνο θα παρουσιάσουν ΑΕΕ, οι 6.500 για τουλάχιστον δεύτερη φορά, ενώ τα παροδικά ΑΕΕ υπερβαίνουν τα 8.000 ετησίως. Η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με ΙΑΕΕ είναι απαραίτητη για την αποτελεσματικότητα της δευτερογενούς πρόληψης και αποτελεί παράγοντα που επηρεάζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα και καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την πρόγνωση των ασθενών αυτών.

Κατά την τελευταία δεκαετία έχουν διατυπωθεί πολλές κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις, τόσο για την αντιμετώπιση των ΑΕΕ, όσο και για πιο ειδικά θέματα που άπτονται της φροντίδας ασθενών με ΑΕΕ. Παρ' όλη αυτά, υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με τη συμμόρφωση των ασθενών αυτών στη φαρμακευτική αγωγή. Η μελέτη αυτή αποτελεί μια πρώτη προσπάθεια διερεύνησης της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με ΙΑΕΕ στο νομό Λάρισας. Κρίνεται απαραίτητη, καθώς αποτελεί το κλειδί για τη βελτίωση της έκβασης τους και παράλληλα θα βοηθήσει στη διερεύνηση των αιτιών μη συμμόρφωσης και στο σχεδιασμό στρατηγικών, με σκοπό τη βελτίωση της συμμόρφωσης.

Η δευτερογενής πρόληψη του ΑΕΕ συνίσταται σε ιδανική ρύθμιση αγγειακών παραγόντων κινδύνου. Ως δευτερογενής πρόληψη ορίζεται η προσπάθεια αποφυγής ενός δεύτερου ΑΕΕ σε άτομα που έχουν ήδη υποστεί ένα. Κάθε υποτροπή ΑΕΕ είναι απειλητική για τη ζωή των ασθενών, πέρα από την πιθανή αύξηση του ποσοστού αναπηρίας τους. Ιδιαίτερα σημαντική κρίνεται η αξιολόγηση των ασθενών αυτών καθώς και οι λόγοι μη συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή στους τρεις μήνες και στον ένα χρόνο μετά το ΑΕΕ, όπου ο κίνδυνος υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου είναι μεγαλύτερος.

Ο βαθμός συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή ποικίλει και τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Στην προοπτική μελέτη των Sappok και συνεργατών, η μακροπρόθεσμη συμμόρφωση των ασθενών στην προληπτική θεραπεία εγκεφαλικού επεισοδίου χαρακτηρίζεται εξαιρετικά καλή. Η προχωρημένη ηλικία, ένα πιο σοβαρό νευρολογικό έλλειμα και το καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό συνιστούν πρόβλεψη υψηλών επιπέδων προσαρμογής.[2] Σε άλλη μελέτη, η μακροπρόθεσμη συμμόρφωση των ασθενών στην προληπτική θεραπεία εγκεφαλικού επεισοδίου χαρακτηρίζεται φτωχή. Το εισόδημα, οι διάφορες κατηγορίες αντιθρομβωτικών παραγόντων και ο χαμηλός βαθμός ανεξαρτησίας του ασθενή σχετίζονται με φτωχή συμμόρφωση.[3]

Η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ καθώς και η λήψη των κατάλληλων φαρμάκων στην περίπτωση καρδιοπαθειών, υπέρτασης και διαβήτη μπορούν να προστατέψουν από τα αγγειακά επεισόδια.[4],[5] Αυτό προϋποθέτει τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και του σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και των λιπιδίων του αίματος. Η αποχή από το κάπνισμα, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, η τακτική σωματική άσκηση, η υγιεινή διατροφή και η διατήρηση του δείκτη μάζας σώματος σε χαμηλά επίπεδα συνιστούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής που σχετίζεται με ελάττωση του κινδύνου ΙΑΕΕ.

Σκοπός της παρούσας έρευνας, είναι η διερεύνηση της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο που νοσηλεύτηκαν στη Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και κατεγράφησαν στην Larissa Stroke Outcome Registry (LASTRO).

1. ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Τα ΑΕΕ αποτελούν παγκοσμίως έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Πρόκειται για επείγοντα ιατρικά περιστατικά με θνητότητα που υπερβαίνει το 30%. Από τους ασθενείς που επιβιώνουν το ένα τρίτο αναρρώνει πλήρως, το ένα τρίτο αναρρώνει με ήπιες υπολειπόμενες βλάβες, ενώ το υπόλοιπο ένα τρίτο εμφανίζει σοβαρή μόνιμη αναπηρία. Η πιθανότητα υποτροπής στην επόμενη πενταετία ανέρχεται σε 50%.

Παγκοσμίως, η ετήσια επίπτωση των ΑΕΕ εκτιμάται ότι φθάνει τα 300 περιστατικά ανά 100.000 άτομα στο γενικό πληθυσμό. Στην Ελλάδα, βάσει των δεδομένων από την κλινική μελέτη Αρκαδία, η ετήσια επίπτωση των ΑΕΕ κυμαίνεται περίπου 310 ασθενείς ανά 100.000 πληθυσμού ηλικίας 45–85 ετών, με αυξητική τάση τα τελευταία χρόνια λόγω της αύξησης του επιπολασμού των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η υπέρταση, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα. Οι άνδρες προσβάλλονται πιο συχνά (362/100.000) από τις γυναίκες (271/100.000). [6]

Παρά το ολοένα και μικρότερο ποσοστό θνησιμότητας που αποδίδεται σε αυτά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, σύμφωνα με τα στοιχεία του WHO, ποσοστό άνω του 30% των ασθενών με ΑΕΕ καταλήγουν σε θάνατο κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά την εκδήλωση ενός ΑΕΕ. [7] Η θνησιμότητα στην Ελλάδα φτάνει στους 130 ασθενείς ανα 100.000 πληθυσμού. Ένα μήνα μετά από το ΑΕΕ, το 26% των ασθενών έχει ήδη πεθάνει. Η θνητότητα φθάνει στο 26% το πρώτο μήνα και 37% το πρώτο έτος. Αντίστοιχα, η αναπηρία φθάνει το ένα τρίτο περίπου, με αποτέλεσμα να κρίνεται αναγκαία η συνεχής βοήθεια, υποστήριξη και επίβλεψη από άλλο (συγγενικό ή μη) πρόσωπο. [8]

Οι αριθμοί αυτοί τεκμηριώνουν, ότι η επίπτωση του ΑΕΕ στην Ελλάδα είναι στις υψηλότερες θέσεις των αναπτυγμένων χωρών της δυτικής Ευρώπης και της βόρειας Αμερικής, ιδίως όμως ότι η πρόγνωση του είναι πιο βαριά. [9] Σε στοιχεία που προέρχονται από τη βάση δεδομένων NewCronos (Health and Safety, 2002) η Ελλάδα βρέθηκε να έχει θνητότητα από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, διορθωμένη ως προς την ηλικία, υψηλότερη κατά 50% από την αντίστοιχη μέση θνητότητα της Ευρωπαϊκής Ένωσης και βρίσκεται κοντά στις θνητότητες που καταγράφονται σε χώρες της Ανατολικής Ευρώπης.

1.2 Ορισμός ΑΕΕ

Ως ΑΕΕ ορίζεται, κάθε οξείας έναρξης εστιακή ή γενικευμένη διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες και οφείλεται αποκλειστικά σε αγγειακά αίτια. Σύμφωνα με το νεότερο ορισμό, το ισχαιμικό έμφρακτο του εγκεφάλου είναι ένα επεισόδιο νευρολογικής διαταραχής που οφείλεται σε εστιακή ισχαιμία του εγκεφάλου, η οποία διαπιστώνεται παθολογοανατομικά ή απεικονιστικά ή κλινικά και διαρκεί πάνω από 24 ώρες. [10]

2. ΤΥΠΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Υπάρχουν δύο κατηγορίες εγκεφαλικής βλάβης στους ασθενείς με ΑΕΕ: α) η ισχαιμία, που υποδηλώνει έλλειψη αιματικής ροής και στερεί από τον εγκεφαλικό ιστό την απαιτούμενη ενέργεια και οξυγόνο και β) η αιμορραγία, που υποδηλώνει εξαγγείωση αίματος στον εγκέφαλο. Η αιμορραγία προκαλεί σημαντικό βαθμού βλάβη στον εγκεφαλικό ιστό, μέσω διακοπής της κυκλοφορίας του αίματος και λόγω αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης.

Τη συντριπτική πλειονότητα των ΑΕΕ αποτελούν τα ισχαιμικά (80-85%) και ακολουθούν τα αιμορραγικά ΑΕΕ (ενδοεγκεφαλικές και υπαραχνοειδείς αιμορραγίες) με συχνότητα 15-20%. Στις ΗΠΑ, στο σύνολο των ΑΕΕ, τα ισχαιμικά αποτελούν το 87%, το 10% είναι ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες, ενώ οι υπαραχνοειδείς αιμορραγίες περιορίζονται στο 3%. [11]

Στη σχετικά πρόσφατη (2010) αναδρομική μελέτη 757 ασθενών από τους Shiber et al, το ποσοστό των αιμορραγικών ΑΕΕ ανήλθε περίπου στο 42%, γεγονός που αποδόθηκε στην προγενέστερη λήψη αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών φαρμάκων και στη βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων. [12]

2.1 Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Το ισχαιμικό έμφρακτο του εγκεφάλου είναι ένα επεισόδιο νευρολογικής διαταραχής που οφείλεται σε εστιακή ισχαιμία του εγκεφάλου, η οποία διαπιστώνεται παθολογοανατομικά ή απεικονιστικά ή κλινικά και διαρκεί πάνω από 24 ώρες. [10]

Περίπου το 50% όλων των επεισοδίων προκαλείται από θρόμβωση εγκεφαλικού αγγείου, με αποτέλεσμα ο θρόμβος στα τοιχώματα της εγκεφαλικής αρτηρίας να εμποδίζει την διέλευση του αίματος και κατά συνέπεια του οξυγόνου στον εγκέφαλο. [13] Το υπόλοιπο ποσοστό των ισχαιμικών επεισοδίων προκαλείται από αγγειακή εμβολή, όταν αποφρακτικό υλικό (συνήθως ένας θρόμβος αλλά

κάποιες φορές υπολείμματα κατεστραμμένου ιστού ή μια φυσαλίδα αέρα) εισέλθει στην κυκλοφορία και προκαλέσει αποκλεισμό αιμοφόρου αγγείου του εγκεφάλου. Τα συνηθέστερα σημεία της θρόμβωσης είναι η έσω καρωτίδα, η μέση εγκεφαλική ή οι βασικές αρτηρίες με εκδήλωση συγκεκριμένων κλινικών συμπτωμάτων.

Τα κλινικά σημεία διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή, μιας και η έκταση της βλάβης εξαρτάται από την ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας, τις ανατομικές παραλλαγές των αγγείων του κάθε ασθενή, την αρτηριακή πίεση την ώρα του επεισοδίου και την ακριβές σημείο της απόφραξης. Έμβολα που προέρχονται από την καρδιά, το αορτικό τόξο ή τις καρωτίδες συνήθως αποφράσσουν τη μέση εγκεφαλική αρτηρία, η οποία είναι υπεύθυνη για πάνω από το 80 % της παροχής του αίματος προς τα δυο εγκεφαλικά ημισφαίρια. Όταν αποφράσσονται οι μικροί κλάδοι της βασικής και της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας προκαλούνται μικρές περιοχές βλάβης, οι οποίες ονομάζονται βοθριωτά έμφρακτα. [14]

Συνήθως η συμπτωματολογία διαρκεί μεγάλο χρονικό διάστημα (πέραν της μιας ώρας και ως αρκετές μέρες) αλλά μικροί προσωρινοί αποκλεισμοί των εγκεφαλικών αιμοφόρων αγγείων μπορούν να συμβούν, με αποτέλεσμα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια γνωστά και ως TIAs, (transient ischaemic attack), που χαρακτηρίζονται από βραχείας διάρκειας επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας, που οφείλεται σε εστιακή εγκεφαλική ή αμφιβληστροειδική ισχαιμία και διαρκεί λιγότερο από μία ώρα, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις οξέος εμφράκτου. [15]

Η περαιτέρω διάκριση των ισχαιμικών ΑΕΕ λαμβάνει υπόψη την αιτιοπαθογένειά τους. Με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) της American Stroke Association, [16] τα ισχαιμικά ΑΕΕ διακρίνονται στις ακόλουθες πέντε υποκατηγορίες: α) αθηροθρομβωτικά (30%) λόγω αθηρωματικής νόσου των μεγάλων αγγείων, ιδιαίτερα της έσω καρωτίδας, β) καρδιοεμβολικά (30%) στο πλαίσιο κολπικής μαρμαρυγής, βαλβιδικών παθήσεων (στένωση μιτροειδούς, παρουσία προσθετικής βαλβίδας), λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας και παρουσίας τοιχωματικών θρόμβων (έμφραγμα μυοκαρδίου, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και μύξωμα του αριστερού κόλπου), γ) κενοτοπιώδη (lacunar) λόγω λιποϋαλίνωσης των μικρών αρτηριών του εγκεφάλου σε ασθενείς με αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση ή μικροαγγειοπάθεια σακχαρώδη διαβήτη, δ) ισχαιμικά ΑΕΕ άλλης, σαφώς καθοριζόμενης αιτιολογίας (π.χ. αγγειίτιδα, θρομβοφιλία ή άλλα συστηματικά νοσήματα), και ε) ισχαιμικά ΑΕΕ αδιευκρίνιστης αιτιολογίας παρά τη διενέργεια πλήρους ή ατελούς διαγνωστικού ελέγχου.

Στην ετερογενή αυτή ομάδα υπάγονται και οι περιπτώσεις ισχαιμικών ΑΕΕ πολυπαραγοντικής (με δύο ή περισσότερες αναγνωρισμένες αιτίες) αιτιολογίας. Τα καρδιοεμβολικά ΑΕΕ είναι πιο συχνά μεγαλύτερης βαρύτητας και σχετίζονται με σοβαρότερα νευρολογικά ελλείμματα στην εισαγωγή,

καθώς και με περισσότερες υπολειμματικές διαταραχές μετά από 6 μήνες σε σύγκριση με τα μη καρδιοεμβολικά. Επιπλέον, τα καρδιοεμβολικά ΑΕΕ θεωρείται ότι αντιστοιχούν στο 40% των ισχαιμικών ΑΕΕ αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. [17],[18],[19]

Ως προς την προσαρμοσμένη ανάλογα με την ηλικία επίπτωση (ανά 100.000) των διάφορων υπότυπων κατά TOAST σε Ευρωπαϊκό πληθυσμό, η μελέτη 583 ατόμων με πρωτοεμφανιζόμενο ισχαιμικό ΑΕΕ στη Βαυαρία της Γερμανίας έδειξε ότι προηγούνται τα καρδιοεμβολικά (30.2/100.000) και ακολουθούν τα κενотоπιώδη (25.8/100.000) και τα αθηροθρομβωτικά (15.3/100.000). 17. Επικράτηση των καρδιοεμβολικών ΑΕΕ παρατηρείται και στην Ελλάδα. Ενδιαφέρον, όμως, στη χώρα μας παρουσιάζουν κάποια επιμέρους ευρήματα που σχετίζονται με τους υπότυπους των ισχαιμικών ΑΕΕ, όπως η κερκάδια (με δύο αιχμές, πρωϊνή και απογευματινή) και η εποχική (με χειμερινή αιχμή) διακύμανση της επίπτωσης των καρδιοεμβολικών (σε έδαφος κολπικής μαρμαρυγής) ΑΕΕ, καθώς και το ότι τα κενотоπιώδη είναι ο συνηθέστερος τύπος ΑΕΕ κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου. 18

Τα νεότερα συστήματα ταξινόμησης των ισχαιμικών ΑΕΕ είναι το CCS (Causative Classification System, ένας μηχανογραφημένος και αυτοματοποιημένος αλγόριθμος, μετεξέλιξη του TOAST) και το ASCO (φαινοτυπική ταξινόμηση, A for atherothrombosis, S for small vessel disease, C for cardiac source, O for other cause). Η ταξινόμηση με βάση το CCS ή το ASCO περιορίζει το ποσοστό των ισχαιμικών ΑΕΕ αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, καθώς λαμβάνει υπόψη, τόσο τη σχετική επίδραση κάθε αιτιολογικού παράγοντα στη γένεση των πολυπαραγοντικών ΑΕΕ, όσο και το βαθμό της διαγνωστικής διερεύνησης. 19,[20] Η απευθείας σύγκριση των τριών αυτών συστημάτων αιτιολογικής ταξινόμησης σε πληθυσμιακή μελέτη 294.529 ατόμων στο Δουβλίνο, έδειξε καλή έως άριστη συμφωνία των δύο νεότερων με το TOAST. Το καθένα ωστόσο παρουσίαζε ειδικά χαρακτηριστικά συγκρινόμενο με το TOAST ως προς τον καθορισμό των υπότυπων των ισχαιμικών ΑΕΕ. [21]

2.2 Αιμορραγικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Τα αιμορραγικά ΑΕΕ αποτελούν ταχέως εξελισσόμενα κλινικά συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας που αντιστοιχούν σε εστιακή συλλογή του αίματος μέσα στο παρέγχυμα του εγκεφάλου ή του κοιλιακού συστήματος χωρίς να προκαλείται από τραύμα. Συνηθέστερη αιτία είναι η αρτηριακή υπέρταση, οι αγγειακές δυσπλασίες (κυρίως ανεύρυσμα). Ο τύπος αυτός του εγκεφαλικού επεισόδου χαρακτηρίζεται από υψηλό ποσοστό θνησιμότητας ενώ εμφανίζεται συχνά και σε νεώτερης ηλικίας ανθρώπους. Τα αιμορραγικά Α.Ε.Ε. οφείλονται επίσης σε περισσότερους του ενός παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς:

Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (15% του συνόλου των Α.Ε.Ε.) που προκαλείται από ρήξη του τοιχώματος ενδοκρανίου αρτηρίας και εκροή αίματος στον περιβάλλοντα εγκεφαλικό ιστό. (υπέρταση, αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες).

Υπαραχνοειδής αιμορραγία (5% του συνόλου των Α.Ε.Ε.) που οφείλεται σε ρήξη σακκοειδούς αρτηριακού ανευρύσματος. Το αίμα εκρέει στον υπαραχνοειδή χώρο με συνέπεια ερεθισμό των φλοιωδών εγκεφαλικών κυττάρων.

Τα επισκληρίδια αιματώματα προκαλούνται από τραυματισμό κάποιας αρτηρίας, με συνηθέστερη τη μέση μηνιγγική, η οποία μπορεί να αιμορραγήσει μετά από χτύπημα στον κροταφικό λοβό. Η αρχική απώλεια συνείδησης μετά την κάκωση συνήθως οφείλεται σε διάσειση και τα συμπτώματα είναι παροδικά. Τα υποσκληρίδια αιματώματα δημιουργούνται συνήθως από φλεβικό αίμα, το οποίο διαφεύγει από τις ραγείσες φλέβες του φλοιού που διασχίζουν τον υποσκληρίδιο χώρο. Η πιο συνήθης αιτία της ρήξης είναι ο τραυματισμός, και εμφανίζεται κυρίως στους ηλικιωμένους. [22] Η υπαραχνοειδής αιμορραγία μπορεί να προκληθεί μετά από εγκεφαλική κάκωση, με αποτέλεσμα την επέκταση μιας αιμορραγίας στον υπαραχνοειδή χώρο ή μετά από ρήξη ενός αρτηριακού ανευρύσματος. Η αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης προκαλεί σε αυτή τη περίπτωση την εγκεφαλική βλάβη. [23]

Σε περιπτώσεις μεγάλης ενδοεγκεφαλικής ή υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ανευρίσκεται αίμα και στο κοιλιακό σύστημα. Ο εγκεφαλικός ιστός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην έλλειψη οξυγόνου και γλυκόζης. Στέρηση αυτών για χρονική διάρκεια μεγαλύτερη των 3 λεπτών επιφέρει θάνατο του νευρικού κυττάρου. [24]

3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ

Το ΑΕΕ αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο, για την οποία ευθύνονται αλληλοεπιδρώμενοι παράγοντες που ταξινομούνται ανάλογα με τη δυνατότητα τροποποίησης τους, σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους (modifiable, non modifiable).

3.1 Τροποποιήσιμοι παράγοντες

Οι κυριότεροι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου πρόκλησης Α.Ε.Ε. είναι η υπέρταση, η κολπική μαρμαρυγή, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρωτιδική στένωση, το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία και η δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Η πλειοψηφία των ερευνητικών μελετών αναγνωρίζει την **αρτηριακή υπέρταση** ως κύριο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ ισχαιμικής αιτιολογίας. Σύμφωνα με την έρευνα των Williams και συν. το 2003 [25], όπου μελετήθηκαν 281 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ ισχαιμικής αιτιολογίας, εκ των οποίων οι 170 ήταν γυναίκες μέσου όρου ηλικίας 60,6 και 111 άνδρες μέσου όρου ηλικίας 62,5 χρονών, τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι στους επιζήσαντες, οι τρεις πιο συχνοί παράγοντες πρόκλησης ΑΕΕ ήταν η υπέρταση με ποσοστό 53,6%, η προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσος με 36,2% και το κάπνισμα με 28,0%. Απο τους ασθενείς που απεβίωσαν, οι τρεις συχνότεροι παράγοντες ήταν η υπέρταση σε ποσοστό 58,3%. Η κατανάλωση αλκοόλ με ποσοστό 41,6% και το κάπνισμα με ποσοστό 33,3%. Ομοίως, οι Li και συν.[26] που μελέτησαν 27.936 άτομα ηλικίας 45-73 ετών εκ των οποίων τα 10.953 ήταν άνδρες και τα 16.983 ήταν γυναίκες έδειξαν, ότι η συχνότητα εμφάνισης της αρτηριακής πίεσης ανέρχονταν στο 60% των ασθενών.

Ως προς τα καρδιακά νοσήματα, η **κολπική μαρμαρυγή** αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου πρόκλησης Α.Ε.Ε. ισχαιμικής αιτιολογίας και σύμφωνα με παλαιότερη αναφορά των Marino και συν. [27] ευθύνεται για το 50% των θρομβοεμβολικών Α.Ε.Ε. Σύμφωνα με την έρευνα των Pieri και συν. [28] το 2008 όπου μελετήθηκαν 215 ασθενείς με Α.Ε.Ε. ισχαιμικής αιτιολογίας, εκ των οποίων οι 78 (36,3%) ήταν ηλικίας >80 χρόνων, οι 95 (44,2%) 65-79 χρόνων και οι 42 (9,5%) ήταν <65 χρόνων, τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι όσο αυξανόταν η ηλικία, τόσο αυξανόταν η συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Αναλυτικότερα, η κολπική μαρμαρυγή αποτελούσε παράγοντα πρόκλησης Α.Ε.Ε. σε ποσοστό 5% σε ασθενείς ηλικίας < 65 χρόνων, 12% σε ασθενείς ηλικίας 65-79 χρόνων και 26% ηλικίας >80 χρόνων.

Ένας άλλος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου πρόκλησης Α.Ε.Ε. είναι ο **σακχαρώδης διαβήτης**. Οι Gonzalez Hernandez και συν.[29] το 2008 μελέτησαν 633 ασθενείς με Α.Ε.Ε. ισχαιμικής αιτιολογίας, εκ των οποίων οι 256 (40,4%) ήταν διαβητικοί και οι 377 (59,6%) δεν ήταν διαβητικοί.

Αναλυτικότερα, στην ομάδα των διαβητικών το 63,7% ήταν άνδρες και το 36,3% γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας $69,2 \pm 9,3$ χρόνια, ενώ στην ομάδα όσων δεν ήταν διαβητικοί, το 62,2% ήταν άνδρες και το 37,8% γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας $65,4 \pm 13,9$ έτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι στους διαβητικούς ασθενείς, το 25% είχε Α.Ε.Ε. αθηρωθρομβωτικής αιτιολογίας, το 20,3% καρδιοεμβολικής αιτιολογίας, το 26,1% κενотоπιώδη και το 25,7% αγνώστου αιτιολογίας. Αντίθετα, στους μη διαβητικούς ασθενείς, τα ποσοστά ήταν 16,4%, 24,4%, 22%, 27,2% αντίστοιχα.

Η **στένωση της καρωτίδας** αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου πρόκλησης Α.Ε.Ε. Οι Shaikh και συν.[30] το 2010 μελέτησαν 100 ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εκ των οποίων, οι 61 (61%) ήταν άνδρες και οι 39 (39%) γυναίκες τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι το 39% είχε καρωτιδική στένωση ετερόπλευρα της ισχαιμικής βλάβης.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τόσο οι καπνιστές όσο και οι μη-καπνιστές βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου, διότι το **κάπνισμα** (ενεργητικό –παθητικό) αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα που επιταχύνει την αθηρωμάτωση. Αντιθέτως, η διακοπή του καπνίσματος μειώνει το κίνδυνο για ΑΕΕ, κυρίως σε όσους καπνίζουν ελαφρά.

Δυσλιπιδαιμία. Οι διαταραχές των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερίνης, της HDL και της LDL ευθύνονται για την αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων, αλλά και της καρωτίδας. Άτομα με αυξημένη ολική χοληστερόλη > 500 mg/dl, η οποία αποτελεί κύριο συστατικό των LDL εμφανίζουν εκτεταμένη αρτηριοσκλήρυνση.

3.2 Μη-Τροποποιήσιμοι παράγοντες

Οι κυριότεροι μη- τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου πρόκλησης ΑΕΕ είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η κληρονομικότητα

Η ηλικία. Ο κίνδυνος διπλασιάζεται σε κάθε διαδοχική δεκαετία ζωής μετά τα 55 χρόνια. Η ηλικία αποτελεί παράγοντα, που οφείλεται κυρίως στη γήρανση του καρδιαγγειακού συστήματος. [31],[32]

Το φύλο. Παρατηρείται υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης Α.Ε.Ε. στους άνδρες. Εξαίρεση αποτελούν οι γυναίκες ηλικίας 35-44 χρόνων και άνω των 85 χρόνων, όπου η συχνότητα εμφάνισης είναι υψηλότερη σε σχέση με τους άνδρες. Παρότι δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για τη σχέση φύλου και Α.Ε.Ε., εντούτοις είναι πιθανόν να είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης παραγόντων. Για παράδειγμα, οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα επειδή παρουσιάζουν περισσότερους ενοχοποιητικούς παράγοντες, όπως είναι το κάπνισμα και η υπέρταση. Επίσης, οι γυναίκες είναι και ορμονικά προστατευμένες.[33]

Η εθνικότητα-Φυλή. Οι μαύροι και μερικοί Αμερικανοί Ισπανοί έχουν υψηλότερη συχνότητα εγκεφαλικού συγκρινόμενοι με τους λευκούς. Επίσης, υψηλή συχνότητα εγκεφαλικού παρατηρείται στους Κινέζους και Γιαπωνέζους. [31], [32]

Η κληρονομικότητα. Το κληρονομικό ιστορικό και από τους δυο γονείς μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο Α.Ε.Ε. Πιθανό να υπάρχει γενετική προδιάθεση, η οποία επιβαρύνεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η κουλτούρα και ο τρόπος ζωής. [32]

Τέλος, στη βιβλιογραφία αναφέρεται, ότι το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία με δείκτη μάζα σώματος $BMI > 29\text{kg/m}^2$, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά αποτελούν ενοχοποιητικούς παράγοντες για την πρόκληση Α.Ε.Ε. διότι συμβάλλουν σε σημαντικό βαθμό στην προαγωγή της αθηροσκλήρυνσης.

4.ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση ξεκινά με τη λήψη επαρκούς ιστορικού και την κλινική εξέταση. Στη συνέχεια απαιτείται καρδιολογικός και αιματολογικός έλεγχος για αναζήτηση σακχαρώδους διαβήτη, αυξημένης γλυκότητας του αίματος, ηλεκτρολυτικών διαταραχών, αιμορραγικής διάθεσης και άλλων πιθανών προδιαθεσικών για ΑΕΕ παραγόντων.

Εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του ΑΕΕ είναι η αξονική τομογραφία (CT), η οποία παρέχει το πλεονέκτημα της διαθεσιμότητας, του χαμηλού κόστους και της ακρίβειας στη διάκριση αιμορραγικού από ισχαιμικό ΑΕΕ κατά τις πρώτες 4-6 κρίσιμες ώρες της εξέλιξης του επεισοδίου[34]. Μπορεί, επίσης, να προβλέψει την ανταπόκριση και το αναμενόμενο αποτέλεσμα από την θρομβολυτική θεραπεία [35]. Ωστόσο, σε αιμορραγικό επεισόδιο, αν παρέλθουν 5-7 ημέρες, οι μικρές αιμορραγίες, λόγω απορρόφησης του θρόμβου μοιάζουν με ισχαιμικό έμφρακτο. Με τη CT αγγειογραφία είναι δυνατόν να προσδιοριστεί το σημείο της απόφραξης, η αιματική ροή των αγγείων μετά το σημείο του εμφράκτου, καθώς και το μήκος του αποφραγμένου αγγείου. Έτσι, λοιπόν, με αυτήν αναγνωρίζονται το ταχύτερο δυνατόν οι υποψήφιοι ασθενείς για άμεση έναρξη θρομβολυτικής θεραπείας 34,[36]. Επίσης, υπάρχει πλέον και η μέθοδος της CT- διήθησης (CT perfusion, CTP), με την οποία ανιχνεύεται η ύπαρξη της λαθροβιούσας ζώνης και προσδιορίζεται και η έκτασή της, ενώ παράλληλα παρέχονται και πληροφορίες για την αιμοδυναμική κατάσταση σε επίπεδο τριχοειδών 34.

Μαγνητική τομογραφία (MRI) δεν είναι απαραίτητη, εκτός αν υπάρχει δυσκολία στη διάγνωση ή υπάρχει υποψία για πολλά μικρά έμφρακτα τα οποία δεν είναι ορατά στην αξονική τομογραφία. Η απεικόνιση του εμφράκτου δίνει διαφορετικές εικόνες στην MRI ανάλογα με την χρονική στιγμή της εξέλιξής του. Στην υπεροξεία φάση (0-6 ώρες) αναγνωρίζεται η απώλεια του σήματος φυσιολογικής ροής των αγγείων που αποφράχθηκαν και η ανάπτυξη οιδήματος με την FLAIR MRI. Στην οξεία φάση (6-24 ώρες) παρατηρείται το οίδημα, ακόμη και με την απλή T2 MRI. Στην υποξεία φάση (24 ώρες έως και 2 εβδομάδες) απεικονίζεται το έμφρακτο τόσο στην T2 όσο και στην T1 ακολουθία. Τέλος, στη χρόνια φάση (περισσότερο από δύο εβδομάδες), ακόμη και με την αποκατάσταση του ΑΕΕ στην T1 αλλά και στην T2 ακολουθία διακρίνεται η περιοχή του εμφράκτου, η απώλεια ιστού, η διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος ή η Βαλλεριανή εκφύλιση δερματίων σε μεγάλο έμφρακτο 34.

Βέβαια, σήμερα εφαρμόζονται και άλλες, πιο εξελιγμένες μέθοδοι MRI. Συγκεκριμένα, η μαγνητική αγγειογραφία [TOF-MRA (time-of-flight MRA), PC-MRA (phase-contrast MRA)] δίνει τη δυνατότητα προσδιορισμού της αιτίας του ισχαιμικού επεισοδίου, της δυναμικής της αγγειακής ροής, της σοβαρότητας της αγγειακής απόφραξης και της ύπαρξης παράπλευρης κυκλοφορίας. Σε ότι αφορά την MR-διάχυση (diffusion-weighted images, DWI), αυτή μπορεί να διακρίνει τις διακυμάνσεις του

νερού στον ζώντα ιστό και να εντοπίσει το έμφρακτο σε πολύ αρχικά στάδια με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα 34 . Τέλος, με την MR-διήθηση (Perfusion weighted MRI, PW-MRI) είναι δυνατόν να μελετηθούν οι αιμοδυναμικές συνθήκες σε μικροαγγειακό επίπεδο και να εντοπιστούν περιοχές που απειλούνται από ανεπαρκή ροή, αλλά που μπορούν να διασωθούν με θρομβολυτική ή νευροπροστατευτική αγωγή, εφόσον δεν υπέστησαν ανεπανόρθωτες βλάβες. 34,[37],[38]

5.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ

5.1 Επαναγγείωση: θρομβόλυση και μηχανική επαναγγείωση

Για τη θεραπευτική προσέγγιση του ισχαιμικού εγκεφαλικού εφαρμόζονται θεραπείες επαναιμάτωσης που στόχο έχουν να βελτιώσουν την αιματική ροή στην ισχαιμική περιοχή και να μειώσουν το μέγεθος του εμφράκτου. Οι θρομβολυτικοί παράγοντες μπορεί να χορηγηθούν είτε ενδοφλέβια, είτε ενδαρτηριακά. Η ενδοφλέβια χορήγηση αλτεπλάσης (ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου, rt-PA) έλαβε έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (FDA) για χορήγηση στο οξύ ΑΕΕ. Το συγκεκριμένο φάρμακο δρα στις πρώτες 4.5 ώρες από την εκδήλωση του επεισοδίου σε δόση χορήγησης 0.9 mg/kg με μέγιστη δόση τα 90 mg. [39].

Η ανάγκη διεύρυνσης του χρονικού θεραπευτικού παράθυρου και αντιμετώπισης ασθενών με απόφραξη μεγάλου αγγείου, οδήγησε στην ανάπτυξη της ενδαρτηριακής θεραπείας, η οποία περιλαμβάνει την ενδαρτηριακή θρομβόλυση και την ενδαρτηριακή θρομβεκτομή ή μηχανική θρομβόλυση. Η ενδαρτηριακή θρομβόλυση (έγχυση θρομβολυτικής ουσίας απευθείας στην αποφραγμένη αρτηρία) μπορεί να εφαρμοστεί έως και 6 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, προσφέροντας 60% πιθανότητα επανασηραγγοποίησης (διάνοιξης) της αποφραγμένης αρτηρίας. Η ενδαρτηριακή θρομβεκτομή ή μηχανική θρομβόλυση (αφαίρεση του θρόμβου) μπορεί να εφαρμοστεί έως και 8 ώρες (έως και 12 ώρες στην οπίσθια κυκλοφορία) μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, προσφέροντας 80% πιθανότητα διάνοιξης της αποφραγμένης αρτηρίας.

5.2 Γενική Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση του ασθενούς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ εστιάζει αρχικά στην εξασφάλιση του αεραγωγού και την επαρκή οξυγόνωση (κορεσμός οξυγόνου $\geq 92\%$).

Σε περίπτωση αυξημένης θερμοκρασίας σώματος ($> 37,5$ οC), απαραίτητη είναι η χορήγηση αντιπυρετικών, καθώς και η αντιμετώπιση τυχόν εστίας λοίμωξης, γιατί η υψηλή θερμοκρασία επιδεινώνει την εγκεφαλική ισχαιμία, αυξάνει το μέγεθος της εμφρακτικής περιοχής και θεωρείται κακό προγνωστικό σημείο. Παράλληλα, έχει αποδειχθεί ότι μια ήπια υποθερμία δρα νευροπροστατευτικά και βελτιώνει την πρόγνωση.

Η υπεργλυκαιμία έχει συσχετισθεί με κακή πρόγνωση, καθώς προάγει την παραγωγή γαλακτικού οξέος [40],[41] και γι' αυτό επιβάλλεται η αντιμετώπισή της με χορήγηση ινσουλίνης, η οποία ελαττώνει την γλυκόζη του περιφερικού αίματος και ταυτόχρονα δρα προστατεύοντας τα εγκεφαλικά

κτύτταρα 40. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια πρέπει και αυτά να διορθώνονται άμεσα. Τα υποτονικά διαλύματα πρέπει να αποφεύγονται καθώς υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης του οιδήματος.

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή ή και καθόλου γιατί μπορεί να οφείλεται σε μηχανισμό αυτορρυθμισμού, σε προϋπάρχουσα υπέρταση, σε νευροενδοκρινική ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ή του άξονα ACTH- κορτιζόλης, σε στρεσογόνο αντίδραση, στο αντανακλαστικό του Cushing (κατά το οποίο η ενδοκράνιος υπέρταση οδηγεί σε υψηλά επίπεδα συστηματικής αρτηριακής πίεσης), στον πόνο (επίσχεση ούρων) ή στη μεταβολή της ευαισθησίας των καρδιακών τασεοϋποδοχέων [42]. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες του European Stroke Organization, δε συνιστάται η μείωση της αρτηριακής πίεσης στην οξεία φάση του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, παρά μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως σε ασθενείς με κατ' επανάληψη υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης ($> 220/120\text{mmHg}$), σε ασθενείς με βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαχωρισμό αορτής, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή υπερτασική εγκεφαλοπάθεια [43]. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται προσεκτική και βραδεία μείωση της αρτηριακής πίεσης. Σύμφωνα με την American Stroke Association, η μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την οξεία φάση δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 15% των αρχικών τιμών κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου [44].

Η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση χρειάζεται να αντιμετωπισθεί με ανύψωση της κεφαλής σε 30ο ή και με μείωση του PCO₂ με μηχανικό αερισμό. Αν χρειαστούν φάρμακα χορηγείταιμανιτόλη ή μακροχρόνια η γλυκερόλη (σε μη διαβητικούς ασθενείς), ενώ αν αποτύχουν τα συντηρητικά μέτρα, εφαρμόζεται επείγουσα κρανιοτομή [45],[46].

Επιπλέον, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται και επιπλοκές όπως το οίδημα και οι επιληπτικές κρίσεις και να χορηγούνται αντιθρομβωτικά ή αντιαιμοπεταλιακά (ηπαρίνη ή ασπιρίνη) σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για θρομβώσεις. Παράλληλα, κρίνεται απαραίτητη η άμεση κινητοποίηση των ασθενών, η αντιμετώπιση τυχόν λοιμώξεων και η έναρξη χορήγησης ασπιρίνης εντός 48 ωρών από την εμφάνιση του ΑΕΕ (ή και με καθυστέρηση ενός εικοσιτετραώρου σε περίπτωση που γίνει θρομβόλυση) [47].

Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης χορηγούνται αντιθρομβωτικά (ηπαρίνη) ή αντιαιμοπεταλιακά (ασπιρίνη, η οποία ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπής του επεισοδίου). Άλλη μέθοδος που εφαρμόζεται είναι η επείγουσα καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή, η οποία συμβάλλει στη βελτίωση της νευρολογικής εικόνας σε ασθενείς με σοβαρή στένωση ή αποκλεισμό της έσω καρωτίδας [48],[49]. Παράγοντες που συνηγορούν υπέρ της είναι η νεότερη σχετικά ηλικία, η καλή

παράπλευρη κυκλοφορία, τα ελάχιστα συστηματικά συνοδά νοσήματα και το σύντομο χρονικό διάστημα μεταξύ συμβάντος και επέμβασης.

6. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι προγνωστικοί δείκτες επιβίωσης μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι καλύτεροι από ότι μια εγκεφαλική υπαραχνοειδή αιμορραγία. Η μόνη αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία για το οξύ ΑΕΕ (θρομβόλυση) απαιτεί τη χορήγηση εντός 3 ωρών από την έναρξή του και κατά συνέπεια η πρόγνωση εξαρτάται από το χρόνο που παρεμβάλλεται μέχρι την είσοδο στο νοσοκομείο. Η πλήρης απώλεια της συνείδησης μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ σημαίνει και φτωχότερη πρόγνωση. Η έκταση και η τοποθεσία του εμφράκτου καθορίζει την πιθανότητα για αποκατάσταση. Οι ασθενείς που προσβλήθηκαν από ισχαιμικό ΑΕΕ κινδυνεύουν να παρουσιάσουν νέα ισχαιμικά ΑΕΕ και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Για τους ασθενείς με εκτεταμένα έμφρακτα, στους οποίους η ουσιαστική ανάρρωση είναι απίθανη πρέπει να χορηγείται παρηγορητική θεραπεία.

7. ΠΡΟΛΗΨΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ

Η συντηρητική ή και φαρμακευτική αντιμετώπιση των τροποποιήσιμων παραγόντων αγγειακού κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δισλιπιδαιμία, κάπνισμα) αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο τόσο της πρωτογενούς όσο και της δευτερογενούς πρόληψης των ΙΑΕΕ. Είναι προφανές ότι στη δευτερογενή πρόληψή τους κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζει η εξατομικευμένη βέλτιστη αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή [50].

7.1 Πρωτογενής πρόληψη

Στόχος της πρωτογενούς πρόληψης είναι η μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ σε ασυμπτωματικά άτομα. Πρωταρχικό μέλημα είναι η τροποποίηση (και σε ευρύτερη κλίμακα η μείωση του επιπολασμού) των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η αποχή από το κάπνισμα, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, η τακτική σωματική άσκηση, η υγιεινή διατροφή και η διατήρηση του δείκτη μάζας σώματος σε χαμηλά επίπεδα συνιστούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής που σχετίζεται με ελάττωση του κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ. [51]

7.1.1 Υψηλή αρτηριακή πίεση

Οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης (> 120/80 mmHg) σχετίζονται ισχυρά και άμεσα με αυξημένη αγγειακή και γενική θνησιμότητα, χωρίς να αναφέρονται κάποιες συγκεκριμένες οριακές τιμές πίεσης. [52] Η ελάττωση των τιμών αρτηριακής πίεσης, και πιο συγκεκριμένα ο βαθμός ελάττωσης των τιμών, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ΑΕΕ και στεφανιαίων συμβαμάτων. [53] Η αρτηριακή πίεση πρέπει να επανέλθει σε επίπεδα κάτω των 140/85, [54] ενώ η αντιυπερτασική αγωγή πρέπει να είναι πιο επιθετική σε διαβητικούς ασθενείς. [55] Ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι συχνά αναγκαίος προκειμένου να επιτευχθούν οι προαναφερθέντες στόχοι.

7.1.2 Σακχαρώδης διαβήτης

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης αίματος μειώνει τον αριθμό των ΑΕΕ. [56] Σε διαβητικούς ασθενείς πρέπει να ρυθμίζεται αρτηριακή πίεση σε επίπεδα κάτω των 130/80 mmHg.

7.1.3 Δυσλιπιδαιμία

Η χορήγηση στατίνης μειώνει τον κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένων και των ΑΕΕ. [57] Σύμφωνα με ανασκόπηση 26 μελετών (95,000 ασθενείς) η χορήγηση στατίνης πέτυχε ελάττωση των ΑΕΕ από 3.4% σε 2.7%. [58] Αυτό αποδόθηκε κυρίως στη μείωση των μη θανατηφόρων ΑΕΕ από 2.7% σε 2.1%. Η ανασκόπηση αυτή συμπεριέλαβε και τη μελέτη Heart Protection Study, η οποία εν μέρει ήταν μελέτη δευτερογενούς πρόληψης. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ετήσια αύξηση των μυοπαθειών κατά μια περίπτωση ανά 10,000 ασθενείς υπό θεραπεία με στατίνη. [59] Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η χορήγηση στατίνης έχει προστατευτική δράση έναντι ΑΕΕ σε ασθενείς με επίπεδα LDL-χοληστερίνης κάτω των 150 mg/dl (3.9 mmol/l).

7.1.4 Κάπνισμα

Μελέτες παρατήρησης απέδειξαν ότι το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εγκατάσταση ισχαιμικών ΑΕΕ [60] και στα δύο φύλα. [61] Το παθητικό κάπνισμα πιθανόν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ. [62] Η απαγόρευση του καπνίσματος στους χώρους εργασίας θα μπορούσε να επιφέρει σημαντικά οικονομικά και υγειονομικά οφέλη. [63]

7.1.5 Κατανάλωση οινοπνεύματος

Η βαριά κατανάλωση οινοπνεύματος (>60 g ημερησίως) αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού ΑΕΕ. Αντίθετα, η ήπια κατανάλωση (<12 g ημερησίως) σχετίζεται με ελάττωση τόσο του συνολικού κινδύνου εγκατάστασης ΑΕΕ, όσο και του κινδύνου εγκατάστασης ισχαιμικού ΑΕΕ. Τέλος, και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (12–24 g ημερησίως) σχετίζεται με μείωση του κινδύνου ισχαιμικών ΑΕΕ. [64] Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να αποτελεί τον ενδιάμεσο παράγοντα μέσω του οποίου σχετίζεται η κατανάλωση αλκοόλ με τον κίνδυνο ΑΕΕ. [65]

7.1.6 Σωματική δραστηριότητα και άσκηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης τα σωματικά δραστήρια άτομα έχουν μικρότερο κίνδυνο θανάτου ή εγκατάστασης AEE. Παρομοίως, άτομα με μέτριο επίπεδο άσκησης παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο από άτομα που δεν ασκούνται καθόλου. [66] Η συσχέτιση αυτή αποδίδεται εν μέρει στη μείωση του σωματικού βάρους, της αρτηριακής πίεσης και των τιμών χοληστερίνης και γλυκόζης.

7.1.7 Διατροφή

Φρούτα, λαχανικά και κατανάλωση ψαριού

Σύμφωνα με μελέτες παρατήρησης η υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εγκατάστασης AEE. [67] Ο κίνδυνος ισχαιμικού AEE ήταν χαμηλότερος μεταξύ των ατόμων που έτρωγαν ψάρι τουλάχιστον μια φορά το μήνα. [68] Η κατανάλωση δημητριακών έχει συσχετιστεί με μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων, όχι όμως και με μείωση του κινδύνου AEE. [69]

Σωματικό βάρος

Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (body mass index - BMI ≥ 25) σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο AEE στους άνδρες [70] και στις γυναίκες. [71] Η συσχέτιση αυτή αποδίδεται στη συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη. Η παχυσαρκία, όπως εκφράζεται από την αυξημένη περιφέρεια της κοιλιάς, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για AEE στους άντρες, όχι όμως και στις γυναίκες, [72]

Βιταμίνες

Αν και η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο AEE, [73] τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D δε φαίνεται να ελαττώνουν τον κίνδυνο αυτό. [74]

7.2 Δευτερογενής πρόληψη

Οι ασθενείς που έχουν υποστεί ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παραμένουν σε υψηλό κίνδυνο επακόλουθου εγκεφαλικού (περίπου 7%/χρόνο), άλλων μορφών καρδιαγγειακών νόσων (περίπου 7%/χρόνο) και επιληψίας (περίπου 5%σε 2χρόνια). [75] Ο κίνδυνος για επανεκδήλωση εγκεφαλικού επεισοδίου είναι υψηλότερος τις πρώτες μέρες μέχρι και κάποιους μήνες από το αρχικό επεισόδιο.

Μετά από ένα παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ο ετήσιος κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι 6,7% ενώ ο ετήσιος κίνδυνος για θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό έμφρακτο είναι 8,6%.[76] Κατά συνέπεια, έχει ιδιαίτερη σημασία η εφαρμογή μέτρων για την αποτροπή των δευτερογενών υποτροπών.

7.2.1 Υψηλή αρτηριακή πίεση

Η μετα-ανάλυση επτά τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η αντιυπερτασική αγωγή ελαττώνει τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ σε ασθενείς που υπέστησαν ΑΕΕ ή ΠΠΕ. [77] Η ελάττωση των ΑΕΕ παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τις τιμές της αρτηριακής πίεσης και του τύπου του ΑΕΕ. [78] Επομένως, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελαττώνεται και να παρακολουθείται επ' αόριστον μετά από ΑΕΕ και ΠΠΕ. Οι επιθυμητές τιμές αρτηριακής πίεσης και ο βαθμός ελάττωσης της δεν έχουν καθοριστεί με ακρίβεια. Θα πρέπει να εξατομικεύονται αν και έχει διαπιστωθεί όφελος από τη μέση ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά 10/5 mmHg και με φυσιολογικές τιμές ΑΠ <120/80 mmHg. [79] Παρόλα αυτά η αρτηριακή πίεση δεν πρέπει να ελαττώνεται απότομα σε ασθενείς με ΑΕΕ αιμοδυναμικής αιτιολογίας και σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των καρωτίδων.

7.2.2 Σακχαρώδης διαβήτης

Στην προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη PROactive συμπεριλήφθηκαν 5,238 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ιστορικό αθηρωματικής νόσου που έλαβαν πιογλιταζόνη ή placebo. Μεταξύ των ασθενών με παλιό ΑΕΕ (n=486 υπό πιογλιταζόνη και n=486 υπό placebo) η ομάδα που έλαβε πιογλιταζόνη παρουσίασε οριακά καλύτερα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά το θάνατο και τα μείζονα αγγειακά συμβάματα [80]

7.2.3 Δυσλιπιδαιμία

Σύμφωνα με τη μελέτη SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) η θεραπεία με ατορβαστατίνη μειώνει τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ, [81] ενώ σύμφωνα με τη μελέτη Heart Protection Study η σιμβαστατίνη ελαττώνει τον κίνδυνο αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με άλλη αγγειακή νόσο. 59

7.2.4 Αλλαγή του τρόπου ζωής

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ που να αφορούν τη διακοπή του καπνίσματος. Ωστόσο, τα οφέλη από τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τη διακοπή αυτής της συνήθειας επιβάλλουν τη διακοπή του καπνίσματος στους ασθενείς με ΑΕΕ. Παρόμοια, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της μείωσης του σωματικού βάρους στη δευτερογενή πρόληψη, αναμένεται σημαντικό όφελος από την ευεργετική επίδραση του ελέγχου του βάρους στη ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή πίεση, λιπίδια, γλυκόζη ορού).

7.2.5 Διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο αποτελούν τόσο μόνο παράγοντα κινδύνου όσο και συνέπεια του ΑΕΕ και συσχετίζονται με δυσμενέστερη μακροπρόθεσμη έκβαση και αυξημένη θνησιμότητα. Περισσότεροι από το 50% των ασθενών με ΑΕΕ εμφανίζουν διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, ιδιαίτερα του τύπου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Η κατάσταση αυτή μπορεί να βελτιωθεί αυτόματα στη συνέχεια, ενδέχεται όμως να χρειαστεί αντιμετώπιση. Η συνεχής χορήγηση οξυγόνου με μάσκα θετικής πίεσης (CPAP) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής.

8. ANTIΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

8.1 Θεραπεία με Αντιαιμοπεταλιακά

Η θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ ή ΠΠΕ ελαττώνει τα αγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των μη θανατηφόρων ΑΕΕ και των αγγειακής αιτιολογίας θανάτων. [82]

8.1.1 Ασπιρίνη

Ανεξάρτητα της χορηγούμενης δόσης (50 έως 1300 mg ημερησίως) η ασπιρίνη μειώνει τις υποτροπές [83] αν και οι υψηλές δόσεις (>150mg ημερησίως) αυξάνουν τις επιπλοκές όπως η αιμορραγία.

8.1.3 Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη είναι ελαφρώς πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη σε ό,τι αφορά την πρόληψη αγγειακών συμβαμάτων. [84] Πιθανόν να είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. [85]

8.1.4 Διπυριδαμόλη

Η διπυριδαμόλη είναι εξίσου αποτελεσματική με την ασπιρίνη. [86]

8.1.5 Τριφλουζάλη

Η τριφλουζάλη έχει παραπλήσια αποτελεσματικότητα με την ασπιρίνη και λιγότερες παρενέργειες. [87]

8.1.6 Διπυριδαμόλη και Ασπιρίνη

Ο συνδυασμός ασπιρίνης (38-300 mg ημερησίως) και διπυριδαμόλης (200 mg βραδείας αποδέσμευσης δις ημερησίως) μειώνει τον κίνδυνο αγγειακού θανάτου, ΑΕΕ ή εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη.[88]

8.1.7 Κλοπιδογρέλη και Ασπιρίνη

Ένα σχετικά βραχυχρόνιο (για 3 εβδομάδες) σχήμα ασπιρίνης μαζί με κλοπιδογρέλη αμέσως μετά την εμφάνιση ενός παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (Transient Ischemic Attack – TIA) ή ενός ελαφρού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (Minor Stroke) υπερέχει θεραπευτικά σε σύγκριση με μόνο την χορήγηση ασπιρίνης στην μείωση του κινδύνου για εμφάνιση ενός επακόλουθου επεισοδίου, και αυτό επιτυγχάνεται χωρίς σημαντική αύξηση του κινδύνου για σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές. Σε αυτό το συμπέρασμα κατέληξαν τα αποτελέσματα της μελέτης **CHANCE (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events)**. Η μελέτη κατέδειξε ότι ΑΕΕ συνέβαινε λιγότερο συχνά στους ασθενείς της ομάδας που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη.[89]

8.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Η χορήγηση αντιπηκτικών από του στόματος σε ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ δεν υπερέχει έναντι της ασπιρίνης, ενώ προκαλεί περισσότερες αιμορραγίες.[90] Η από του στόματος χορήγηση αντιπηκτικών (INR 2.0–3.0) μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς με μόνιμη, χρόνια ή παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και με άλλες καρδιογενείς πηγές εμβόλων. Η χορήγηση αντιπηκτικών γίνεται επί μακρόν ή για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών από την εγκατάσταση καρδιοεμβολικού ΑΕΕ συνεπεία εμφράγματος του μυοκαρδίου.

9. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

9.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η εκτίμηση του επιπέδου συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών που έχουν υποστεί Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ).

Συγκεκριμένα τέθηκε το εξής ερευνητικό ερώτημα:

- Πόσο καλή είναι η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με ΙΑΕΕ στην περιοχή του νομού Λάρισας;

9.2 Πληθυσμός μελέτης και μέθοδος

Ο τύπος της έρευνας είναι προοπτική μελέτη παρατήρησης (Observational prospective study). Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 173 ασθενείς με Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ) που νοσηλεύτηκαν στη Πανεπιστημιακή Παθολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και κατεγράφησαν στην Larissa stroke Outcome Registry (LASTRO), το χρονικό διάστημα Απρίλιος 2014-Μάιος 2015. Κριτήρια επιλογής στη μελέτη αποτέλεσαν αποκλειστικά ασθενείς με ΙΑΕΕ. Συγκρίναμε την φαρμακευτική αγωγή μετά το εξιτήριο του ασθενούς από το νοσοκομείο με τη φαρμακευτική αγωγή στα πλαίσια της μακροπρόθεσμης κλινικής αξιολόγησης στους τρεις και δώδεκα μήνες από το εξιτήριο.

9.3 Διαδικασία της έρευνας

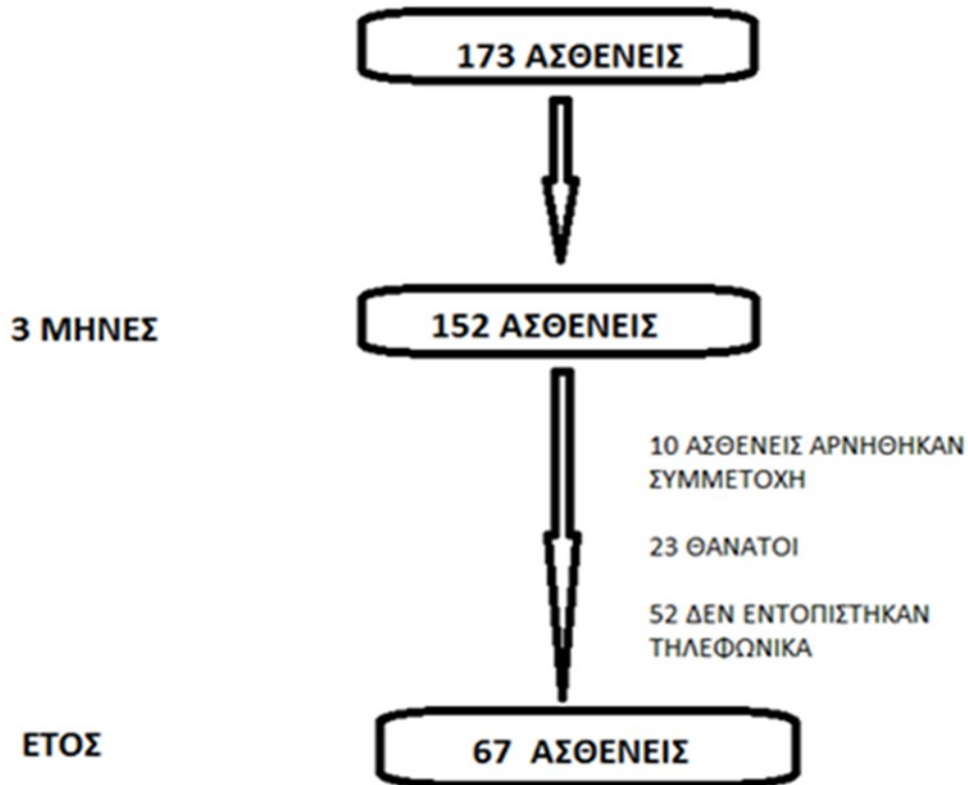
Για τη συλλογή των δεδομένων η ερευνήτρια χρησιμοποίησε δομημένες τηλεφωνικές συνεντεύξεις. Ενημέρωσε τηλεφωνικά τους ασθενείς και προέβη στην περιγραφή της φύσης και του σκοπού της έρευνας, διευκρινίζοντας τη δυνατότητά τους να δεχθούν ή να αρνηθούν τη συμμετοχή τους στην έρευνα ή ακόμη και να αποσυρθούν κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής της. Σε περίπτωση αδυναμίας των ασθενών να συμμετέχουν στη συνέντευξη, πληροφορίες έδιναν οι φροντιστές.

Τα προς συλλογή δεδομένα καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονική φόρμα συλλογής δεδομένων (Παράρτημα 1), η οποία αποτελείται από τρία μέρη: α)δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φύλο) και προορισμός μετά το εξιτήριο, β) μια σταθμισμένη κλίμακα εκτίμησης της βαρύτητας του ΑΕΕ modified Rankin scale (mRs) , υποτροπή ισχαιμικού ΑΕΕ και γ) φαρμακευτική αγωγή κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο.

Αξιολογήθηκαν η αντιθρομβωτική και αντιπηκτική αγωγή, καθώς και οι φαρμακευτικές θεραπείες για τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ (υπέρταση, δισλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη), στους τρεις μήνες και 12 μήνες μετά το εξιτήριο. Όσο αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή οι ασθενείς ρωτήθηκαν αν λαμβάνουν ή όχι αντιαμοπεταλιακά (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, Aggrenox, τριφλουσάλη, συνδυασμός ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης), ενώ όσο αφορά τα αντιπηκτικά ρωτήθηκαν αν λαμβάνουν κουμαρινικά, Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους (HXMB), δαμπιγκατράνη (Pradaxa), ριβαροξαβάνη (Rivaroxaban) και απιξαμπάνη (Apixaban). Επίσης διερευνήθηκε εάν λαμβάνουν ή όχι αντιυπερτασικά, αντιδιαβητικά ή υπολιπιδαιμικά φάρμακα και αν κάνουν χρήση ινσουλίνης

Απο τους 173 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Πανεπιστημιακή Παθολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, 21 ασθενείς απεβίωσαν στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της παρακολούθησης, οπότε συνέχισαν στη μελέτη 152 ασθενείς, τα στοιχεία για τους οποίους και παρουσιάζονται μέχρι και τον τρίτο μήνα παρακολούθησης. Στη διάρκεια των επομένων 9 μηνών, σημειώθηκαν 23 ακόμα θάνατοι, ενώ 10 ασθενείς αρνήθηκαν συμμετοχή και για 52 ασθενείς δεν κατέστη εφικτή η τηλεφωνική τους εντόπιση. Να σημειωθεί ότι σε όσους δεν απαντούσαν η ερευνήτρια κάλεσε συνολικά 2 φορές. Τελικά, μελετήθηκε η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή 152 ασθενών, τρεις μήνες μετά το Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ) και 67 απο τους ασθενείς αυτούς στους 12 μήνες.

Γράφημα 1. Διάγραμμα ροής



9.4 Ανάλυση των δεδομένων

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο σύνολο των ασθενών ανεξαρτήτως το χρονικό σημείο που έγινε η εκτίμηση της συμμόρφωσης, καθώς επίσης και σε υπο-ομάδες [πρώιμη συμμόρφωση (στους 3 μήνες μετά το ΙΑΕΕ και μεσοπρόθεσμη συμμόρφωση (στους 12 μήνες μετά το ΙΑΕΕ)]. Οι συγκρίσεις των ποσοστών πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 . Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS.22.0. Για τον προσδιορισμό των ποσοστών λήψης του κάθε φαρμάκου και της συμμόρφωσης έγιναν οι εξής παραδοχές :α) μετά το εξιτήριο, αθροίστηκαν τα ποσοστά εκείνων που συνέχισαν τη συγκεκριμένη ενδονοσοκομειακή αγωγή ή την άρχισαν τότε. Αυτό το ποσοστό χρησιμοποιήθηκε ως αφετηρία στα διαγράμματα αποτύπωσης του ποσοστού λήψης των φαρμάκων στη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών, β) ως συμμόρφωση ορίστηκε το ποσοστό των ασθενών που συνέχισαν να χρησιμοποιούν το φάρμακο επί του συνόλου των ασθενών που το ελάμβαναν αμέσως μετά το εξιτήριο, που για το σκοπό αυτό θεωρήθηκε κατά σύμβαση 100% [είναι το ποσοστό στην

παραδοχή (α)], γ) Επειδή οι απώλειες στο έτος ήταν υψηλές (85 ασθενείς σε σύνολο 152) και με σκοπό να μετριαστεί η υποεκτίμηση της συμμόρφωσης αθροίστηκαν τα ποσοστά του «ουδέν» και «της διακοπής» στο έτος και με βάση αυτά υπολογίστηκε το κλάσμα εκείνων των ασθενών που συνέχισαν να λαμβάνουν την αγωγή στο έτος. Ως αφητηρία υπολογισμού του ποσοστού ήταν οι ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν την αγωγή στο τρίμηνο. Πιο συγκεκριμένα: αν πχ στην αρχή μετά το εξιτήριο ελάμβαναν ένα φάρμακο 100 ασθενείς και στο τρίμηνο 60 και το ποσοστό διακοπής + ουδέν στο έτος ήταν 20%, τότε θεωρήθηκε ότι 20% επί 60 ασθενείς=12 ασθενείς σταμάτησαν περαιτέρω τη λήψη του, οπότε έμειναν $60-12=48$ ασθενείς που συνέχισαν άρα η συμμόρφωση ήταν $100\%-60\%-48\%$, αντί του 20% που αναγράφεται στο σχετικό πίνακα. Η συμμόρφωση αυτή αναφέρεται ως εκτιμώμενη, σε αντίθεση με την καταγραφείσα επί 67 ασθενών και λόγω της αναγωγής στους 100 ασθενείς, η συνολική συμμόρφωση που παρουσιάζεται στα αντίστοιχα διαγράμματα της περιόδου παρακολούθησης αναφέρεται ως προσαρμοσμένη συμμόρφωση.

9.5 Συμμετοχή στη μελέτη – Ζητήματα ηθικής

Από την αρχή της μελέτης εξασφαλίστηκε η προφορική συναίνεση των δυνητικών συμμετεχόντων, καθώς και του φορέα στον οποίο υλοποιήθηκε η έρευνα. Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού προγράμματος «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας» της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Θεσσαλίας και εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Π.Ν.Λάρισας. Η συμμετοχή των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν εθελοντική και τα δικαιώματά τους διαφυλάχθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ειδικότερα, η ερευνήτρια διασφάλισε τη συναίνεση των συμμετεχόντων μετά από ενημέρωση και προστάτευσε το δικαίωμα της ιδιωτικότητας για κάθε ερωτώμενο. Τα δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά και μόνο για τις ανάγκες της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας και τα στοιχεία των ασθενών παρέμειναν ανώνυμα και εμπιστευτικά.

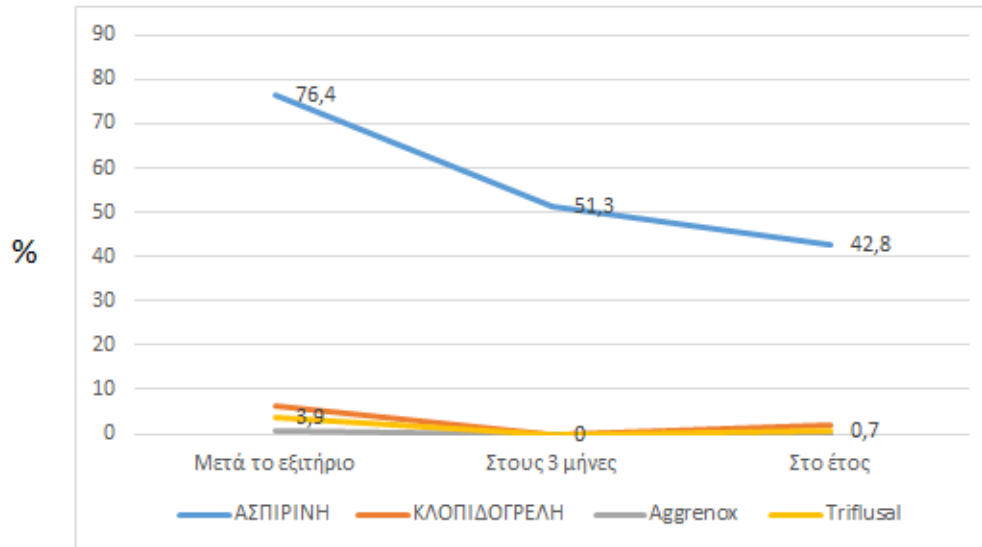
10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν 73 γυναίκες (48%) και 79 άνδρες (52%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $78,26 \pm 6,70$ έτη. Το 51,3% των ασθενών συνέχιζε να λαμβάνει ασπιρίνη στο τρίμηνο και το 3,3% κλοπιδογρέλη (από 76,4% και 6,5% αντίστοιχα, μετά το εξιτήριο). Ποσοστό 11,8% περισσότεροι ασθενείς έπαιρναν αντιπηκτικά (coumarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban) στο τρίμηνο σε σχέση με το εξιτήριο, με την επισήμανση ότι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ήταν η Acenocoumarol και η dabigatran. Για αυτό το λόγο και το ποσοστό των ασθενών που παίρνει αντιπηκτικό αυξάνει στο τρίμηνο σε σχέση με το εξιτήριο. Στον ίδιο λόγο αποδίδεται και ένα μέρος της μείωσης του ποσοστού των αντιαιμοπεταλιακών στο τρίμηνο σε σχέση με το εξιτήριο. Αναφορικά με τα ποσοστά λήψης της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, από τους 52 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή Coumarin ελάμβανε το 11,5%(6/52), dabigatran το 1,9% (1/52), rivaroxaban το 3,8%(2/52), apixaban 0%, ενώ LMWH ελάμβαναν 38 άτομα (73%). Αναφορικά με τα αντιυπερτασικά, τα ποσοστά για τα ARB ήταν 26,3%, 19,1% και 11,3% για μετά το εξιτήριο, το τρίμηνο και το έτος αντίστοιχα, ενώ παρομοίως για τα ACE ήταν 33,5%, 26,3% και 19,4%. Υψηλά ποσοστά συμμόρφωσης εμφανίζουν οι στατίνες με 88,1%, 78,3% και 73,6%. Για τη μετφορμίνη τα ποσοστά ήταν 21,7%, 18,4% και 11,6%. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συμμόρφωση ως προς το φύλο ($p > 0.20$)

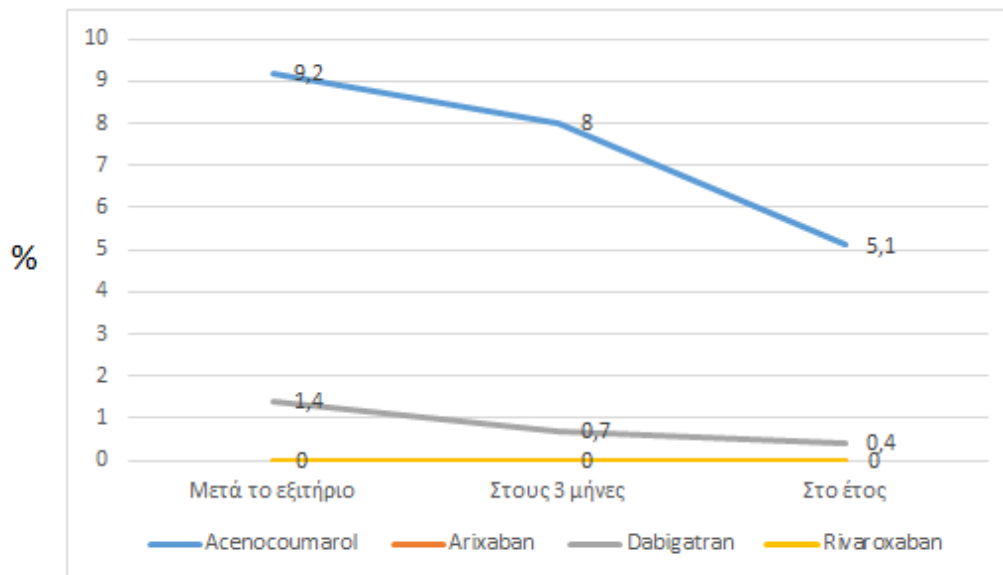
Πίνακας 1. Αναλυτική παρουσίαση των ποσοστών των ασθενών που άρχισαν, συνέχισαν και διέκοψαν την υπο παρακολούθηση φαρμακευτική αγωγή.

Φ.Α.	Μετά την εισαγωγή				Μετά το ξητήριο				Στους 3 μήνες				Στους 12 μήνες			
	Έναρξη	Συνέχιση	Διακοπή	Ουδέν	Έναρξη	Συνέχιση	Διακοπή	Ουδέν	Έναρξη	Συνέχιση	Διακοπή	Ουδέν	Έναρξη	Συνέχιση	Διακοπή	Ουδέν
ΑΣΠΙΡΙΝΗ	63,2	16,4	0,7	19,7	13,2	63,2	15,8	7,9	5,9	51,3	25,0	17,8	1,3	26,3	3,3	13,2
ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ	2,0	1,3	11,2	85,5	3,9	2,6	0,7	92,8	7,2	3,3	3,3	86,2	0,7	5,3	0	38,8
Aggrenox	0,7	0	0,7	98,7	0,7	0	0	99,3	0	0	0,7	98,7	0	0	0	44,7
Triflusal	0,7	0	0,7	98,7	7,2	0	0,7	92,1	2,6	1,3	5,9	90,1	0	0,7	0	44,1
LMWH	67,1	3,3	0	29,6	0,7	16,4	54,6	28,3	1,3	3,9	13,8	80,9	0,7	1,3	1,3	41,4
Acenocoumarol	1,3	2,6	5,9	90,1	6,6	2,6	0,7	90,1	11,8	7,9	2,0	78,3	1,3	7,9	0,7	34,2
Arixaban	0	0	0	100,0	0	0	0	100,0	0,7	0	0	99,3	0	0	0	44,7
Dabigatran	0,7	0,7	0	98,7	0,7	0,7	0,7	98,0	6,6	0,7	0,7	92,1	0	3,9	0	39,5
Rivaroxaban	0	0	0	100,0	0	0	0	100,0	2,6	0	0	97,4	0	0	0,7	42,8
ACE	0	2,6	28,9	68,4	32,2	1,3	0,7	65,8	7,2	26,3	6,6	59,9	0	16,4	0	26,3
ARB	0,7	3,3	18,4	77,6	23,0	3,3	0,7	73,0	4,6	19,1	8,6	67,8	0,7	11,2	0,7	30,9
CCA	0,7	1,3	9,2	88,8	12,5	2,0	0	85,5	3,9	9,2	5,3	81,6	1,3	6,6	0	35,5
Diuretics	0,7	2,0	25,0	72,4	23,7	0,7	2,0	73,7	2,6	13,2	9,9	74,3	2,6	6,6	2,0	32,9
B Blockers	1,3	8,6	15,8	74,3	23,0	7,2	2,6	67,1	4,6	19,1	10,5	65,8	3,9	7,2	3,3	29,6
Renin-Antagonist	0	0	0,7	99,3	0	0	0	100,0	0	0	0	100,0	0	0	0	44,1
Aldosterol	0	0	1,3	98,7	0,7	0	0	99,3	0,7	0	0,7	98,7	0	0,7	0	43,4
Centrally Acting	0	0	1,3	98,7	1,3	0	0	98,7	0	0	0,7	99,3	0	0	0	44,1
Statins	52,6	32,2	0	15,1	11,8	76,3	8,6	3,3	10,5	78,3	2,6	3,9	0,7	38,2	3,3	2,6
Ezetimibe	0	0	1,3	98,7	0,7	0	0	99,3	0	0	0,7	99,3	1,3	0	0	42,8
Fibrate	0	0	0,7	99,3	0,7	0	0	99,3	0	0	0,7	99,3	0	0	0	44,1
Metformin	0	1,3	10,5	88,2	20,4	1,3	0	78,3	1,3	18,4	3,3	77,0	0	7,9	0	36,8
Sulfonylureas	0	1,3	4,6	94,1	5,9	0	1,3	80,3	0,7	3,3	2,6	93,4	0	0,7	0	43,4
Thiazolidinediones	0,7	0	0	99,3	0,7	0	0,7	98,7	0	0	0,7	99,3	0	0	0	44,1
GLP1 Analogues	0,7	0	0	99,3	0	0	0,7	99,3								
DPP 4 Antagonist	0	0	3,3	96,7	2,6	0	0	97,4	2,0	0,7	1,3	96,1	0	0,7	0	43,4
Insulin	1,3	1,3	1,3	96,1	2,6	1,3	1,3	94,7	0,7	2,0	2,0	95,4	0	0,7	0	43,4

Γράφημα 1. Ποσοστά λήψης αντιαιμοπεταλιακών στη διάρκεια της μελέτης

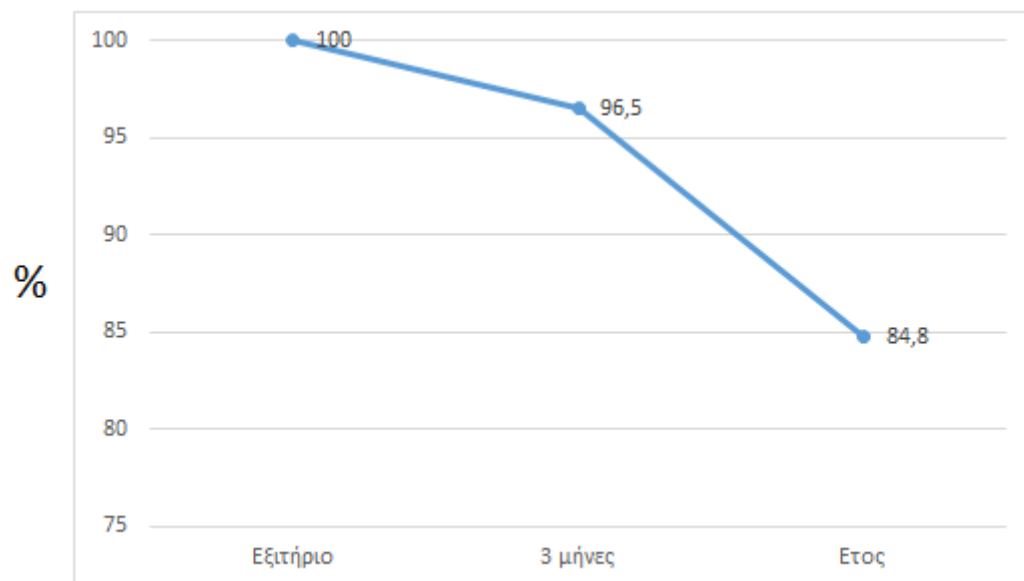


Γράφημα 2. Ποσοστά λήψης αντιπηκτικών στη διάρκεια της μελέτης

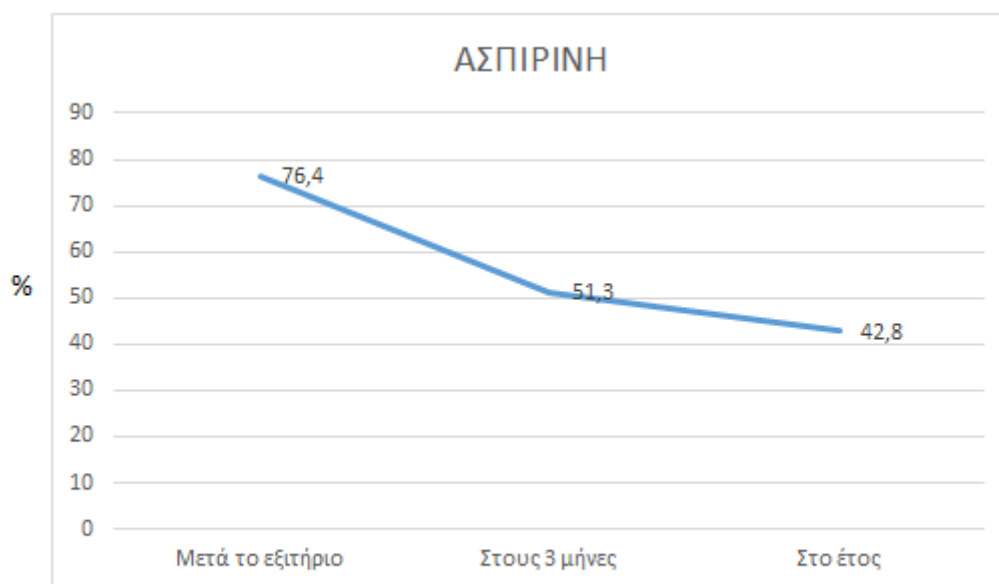


*Οι καμπύλες Arixaban και Rivaroxaban συμπίπτουν

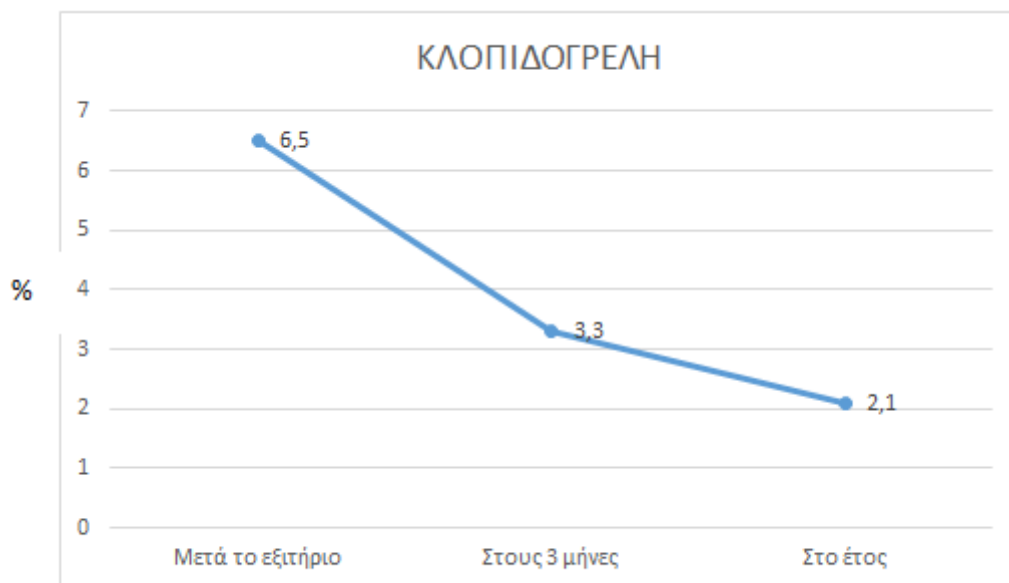
Γράφημα 3. Ποσοστά λήψης αντιθρομβωτικών



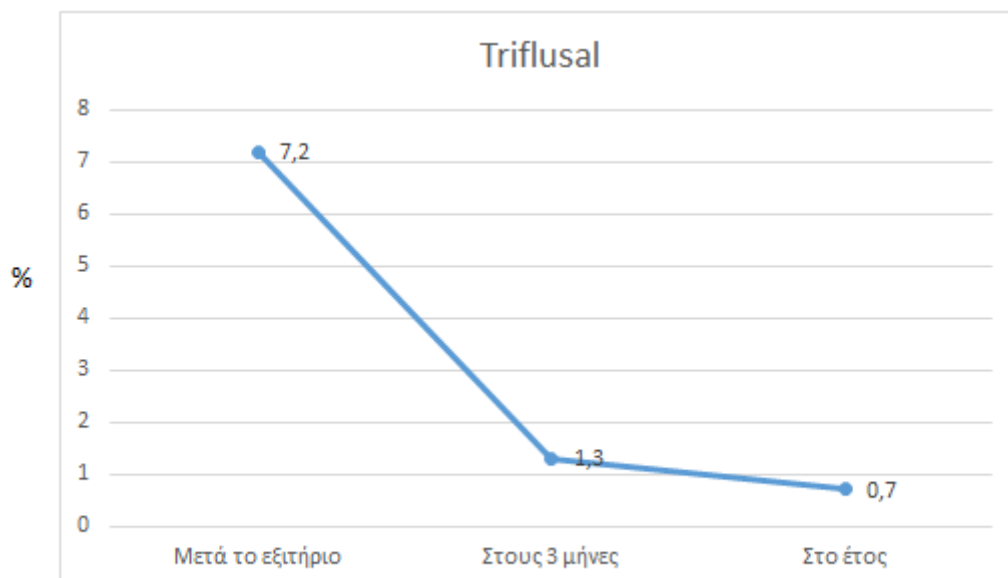
Γράφημα 4. Ποσοστά λήψης ασπιρίνης στη διάρκεια της μελέτης



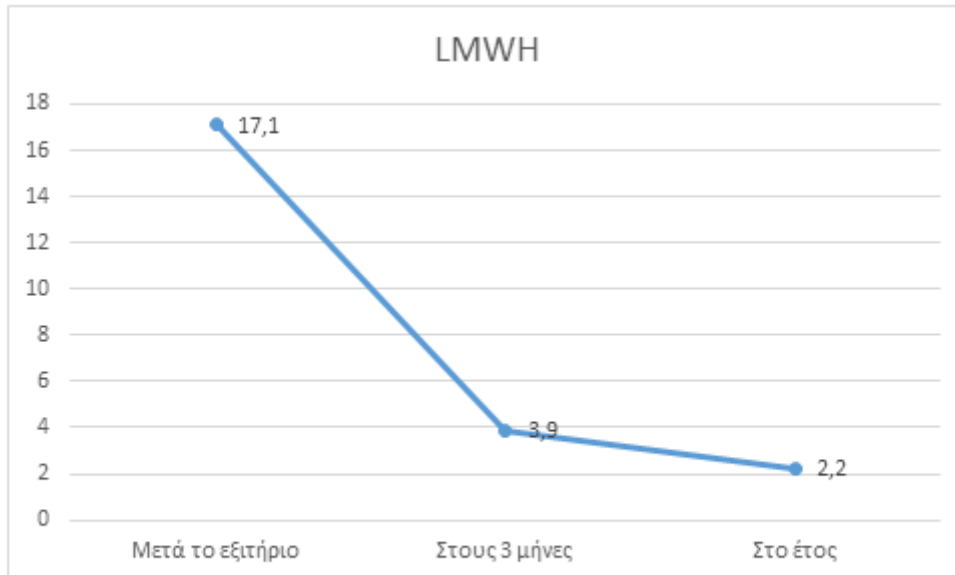
Γράφημα 5. Ποσοστά λήψης για την κλοπιδογρέλη στη διάρκεια της μελέτης



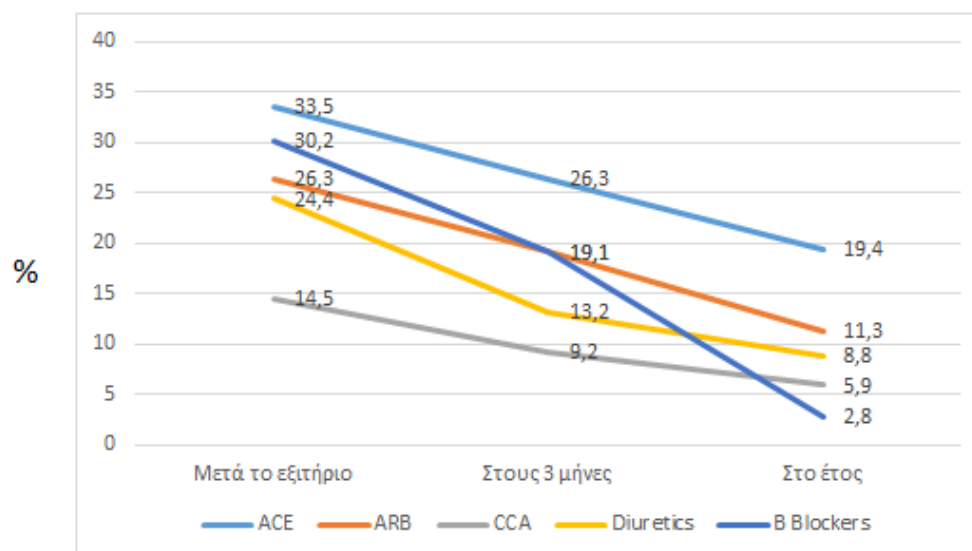
Γράφημα 6. Ποσοστά λήψης για την Triflusal στη διάρκεια της μελέτης



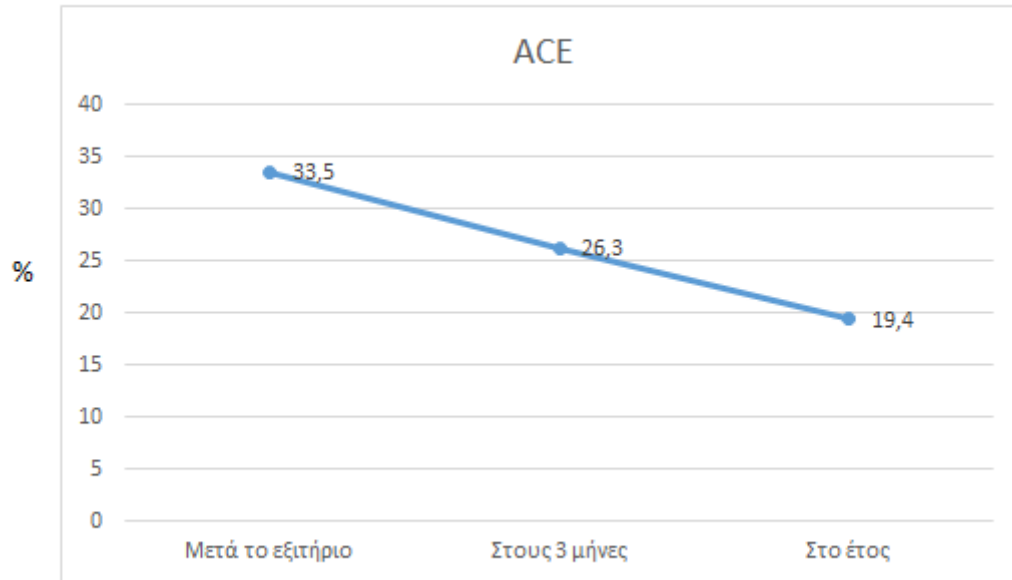
Γράφημα 7. Ποσοστά λήψης για την LMWH στη διάρκεια της μελέτης



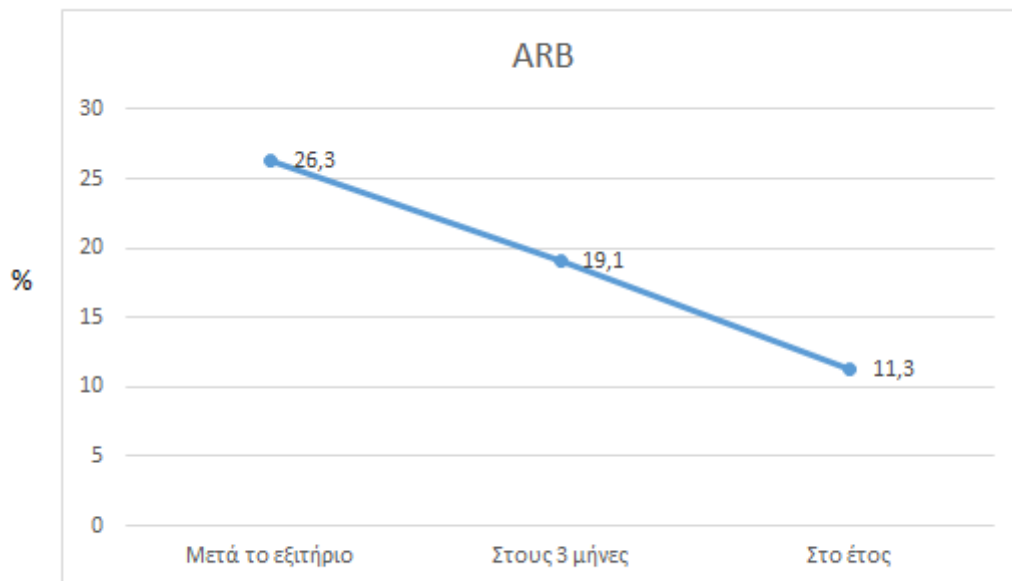
Γράφημα 8. Ποσοστά λήψης αντιυπερτασικών στη διάρκεια της μελέτης



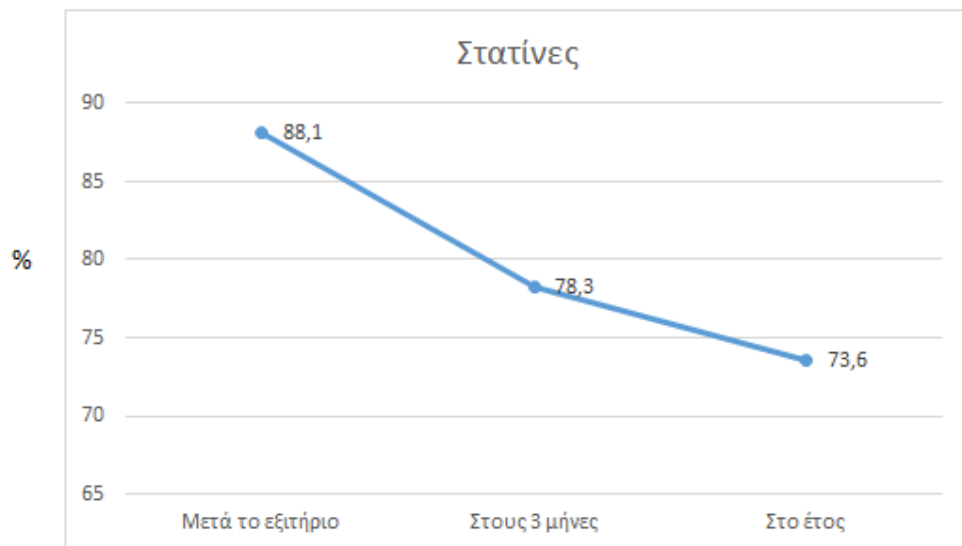
Γράφημα 9. Ποσοστά λήψης για τα ACE στη διάρκεια της μελέτης



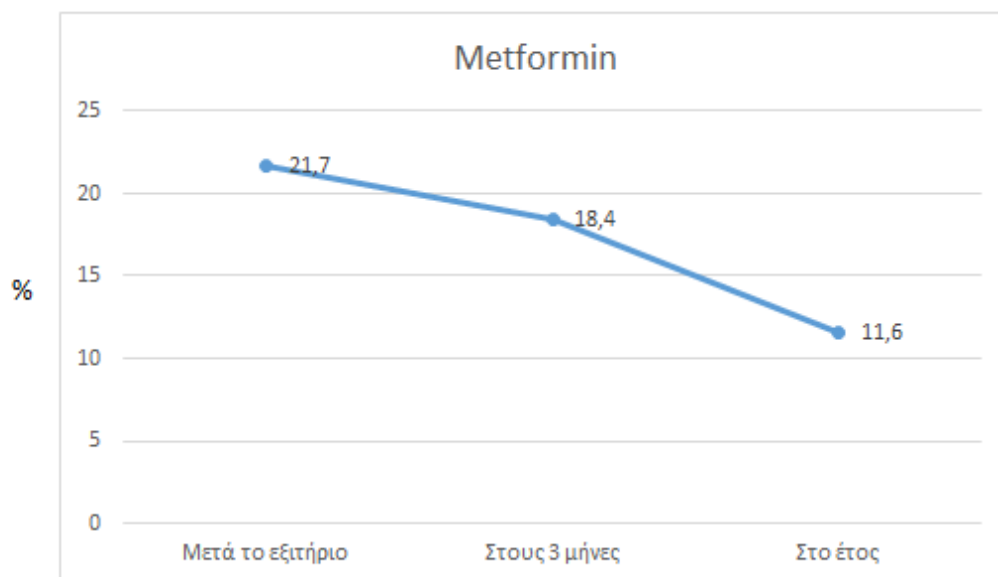
Γράφημα 10. Ποσοστά λήψης για τα ARB στη διάρκεια της μελέτης



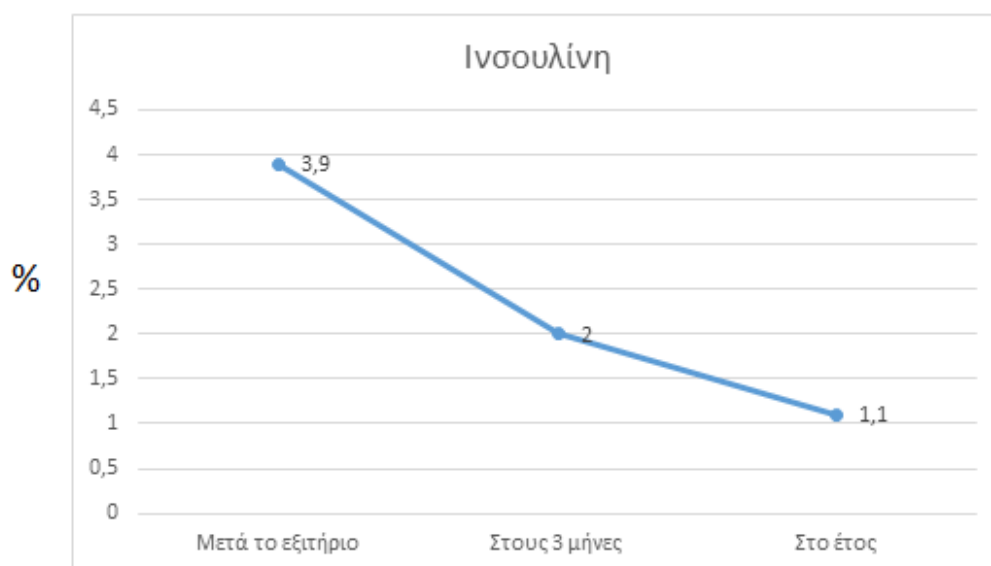
Γράφημα 11. Ποσοστά λήψης για τις στατίνες στη διάρκεια της μελέτης



Γράφημα 12. Ποσοστά λήψης για τη μετορμίνη στη διάρκεια της μελέτης



Γράφημα 13. Ποσοστά λήψης για την ινσουλίνη στη διάρκεια της μελέτης



Αναφορικά με την αγωγή μετά το εξιτήριο, οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν ασπιρίνη (76,4%-συνυπολογιζομένων όσων τη συνεχίζουν , αλλά και των νέων περιπτώσεων), στατίνες (88,1%-ο υπολογισμός έγινε όπως και προηγουμένως) και από τα αντιυπερτασικά ξεχωρίζουν οι ACE (33,5% των ασθενών) οι β-αποκλειστές (30,2%) και έπονται οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB).

Πίνακας 2. Η συμμόρφωση των ασθενών στην ΦΑ για το ΑΕΕ για το σύνολο των φαρμάκων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης.

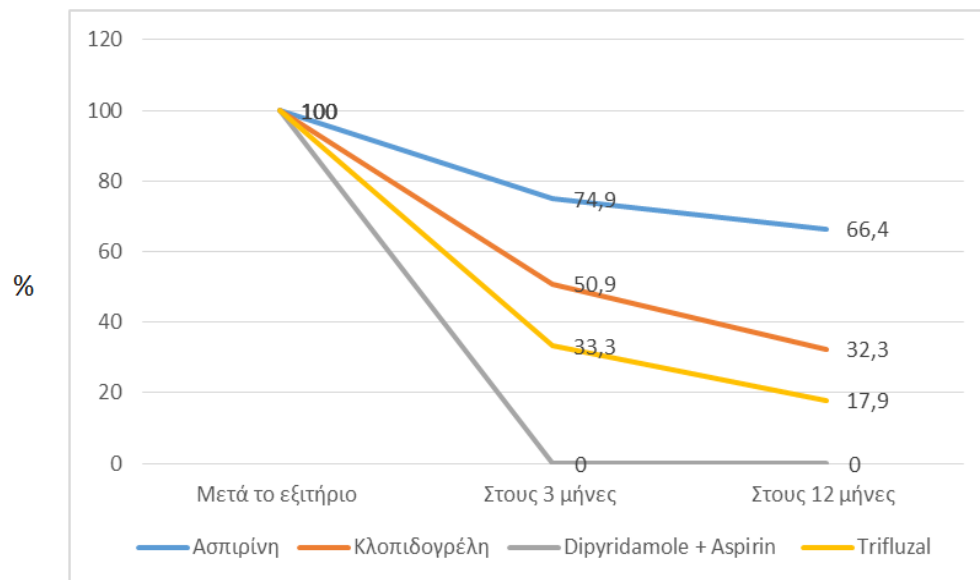
Φ.Α.	Μετά το εξιτήριο	Στους 3 μήνες	Στους 12 μήνες
ΑΣΠΙΡΙΝΗ	76,4	51,3	42,8
ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ	6,5	3,3	2,1
DIPYRIDAMOLE + Aspirin	0,7	0,0	0,0
Triflusal	3,9	1,3	0,7
Acenocoumarol	9,2	7,9	5,1
Arixaban	0,0	0,0	0,0
Dabigatran	1,4	0,7	0,4
Rivaroxaban	0,0	0,0	0,0
ACE	33,5	26,3	19,4
ARB	26,3	19,1	11,3
CCA	14,5	9,2	5,9
Diuretics	24,4	13,2	8,8
B Blockers	30,2	19,1	2,8
Renin-Antagonist	0,0	0,0	0,0
Aldosterol	0,0	0,0	0,0
Centrally Acting	0,0	0,0	0,0
Statins	88,1	78,3	73,6
Azetimibe	0,7	0,0	0,0
Fibrate	0,7	0,0	0,0
Metformin	21,7	18,4	11,6
Sulfonylureas	5,9	3,3	1,9
Thiazolidinediones	0,7	0,0	0,0
GLP1 Analogues	0,0	0,0	0,0
DPP 4 Antagonist	2,6	0,7	0,4
Insulin	3,9	2,0	1,1

Όταν ως αφετηρία (100%) λαμβανόταν το σύνολο των ασθενών που έπαιρνε τη συγκεκριμένη ΦΑ μετά το εξιτήριο, η « προσαρμοσμένη» συμμόρφωση είχε ως εξής : Η συμμόρφωση ήταν σχετικά ικανοποιητική στην περίπτωση της ασπιρίνης (74,9% των ασθενών στο τρίμηνο), πολύ υψηλή στις στατίνες (89%) υψηλή στα ACE και στα ARB, ενώ ήταν σημαντικά μικρότερη στους αναστολείς διαύλων ασβεστίου και στα διουρητικά (63% και 54% αντίστοιχα). Εκτός από την ασπιρίνη και τις στατίνες, η εκτιμώμενη συμμόρφωση των ασθενών στο έτος για τα υπόλοιπα φάρμακα είναι κάτω του 50%.

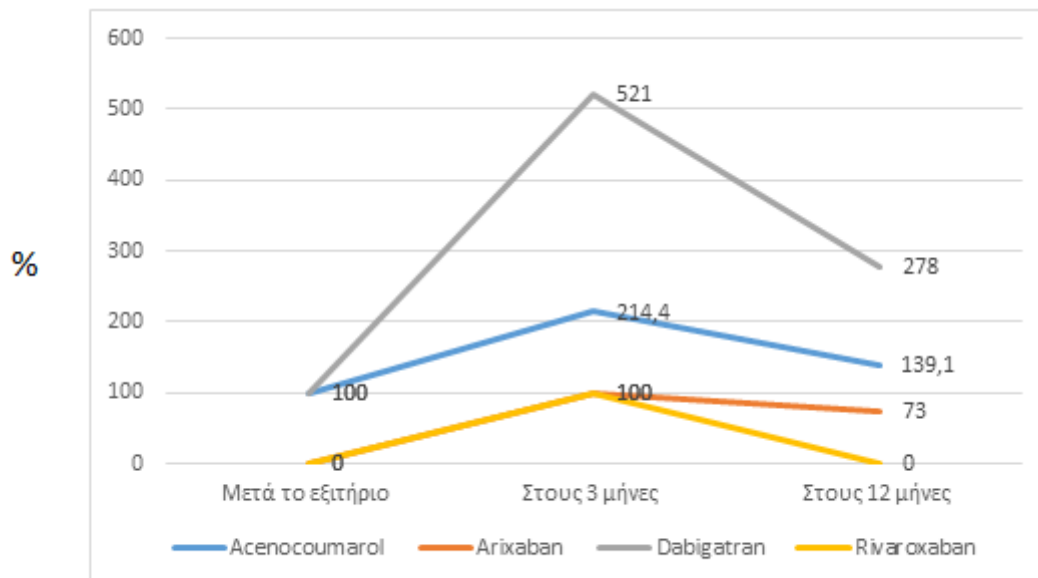
Πίνακας 3. Η προσαρμοσμένη συμμόρφωση των ασθενών στην ΦΑ για το ΑΕΕ για το σύνολο των φαρμάκων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης.

Φ.Α.	Μετά το εξιτήριο (%)	Στους 3 μήνες (%)	Στους 12 μήνες (%)
ΑΣΠΙΡΙΝΗ	100	74,9	66,4
ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ	100	50,9	32,3
Acenocoumarol	100	214,4	139,1
Arixaban	0	100*	73,0
Dabigatran	100	521	278
Rivaroxaban	0	100*	0
ACE	100	78,5	57,9
ARB	100	72,6	42,9
CCA	100	63,4	40,6
Diuretics	100	54,1	36,7
B Blockers	100	63,2	9,3
Statins	100	88,9	83,5
Metformin	100	84,8	53,4
Αφετηρία το τρίμηνο, γιατί τότε πρωτοεισήχθη στην αγωγή το φάρμακο			

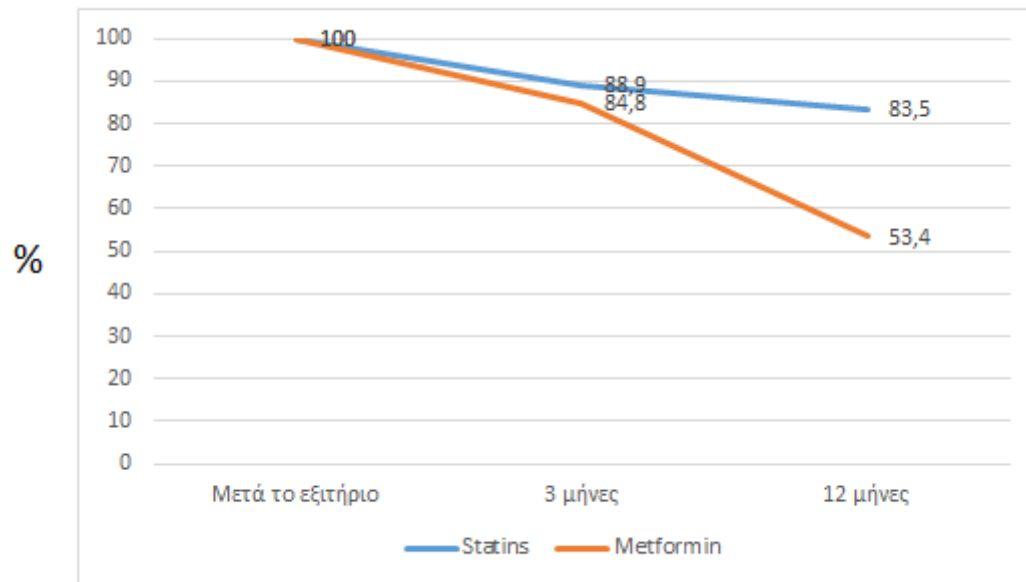
Γράφημα 14. Η προσαρμοσμένη συμμόρφωση στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα



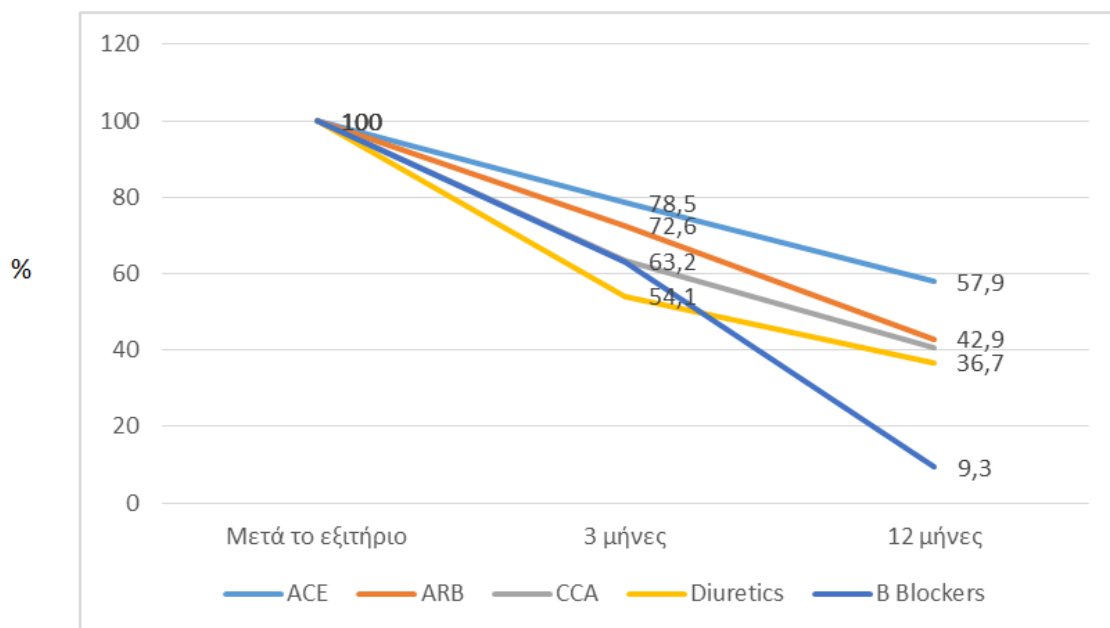
Γράφημα 15. Η προσαρμοσμένη συμμόρφωση στα αντιπηκτικά φάρμακα



Γράφημα 16. Η προσαρμοσμένη συμμόρφωση στα υπολιπιδαιμικά και αντιδιαβητικά φάρμακα (στατίνες-μετφορμίνη)



Γράφημα 17. Η προσαρμοσμένη συμμόρφωση στην αντιπερτασική αγωγή



11.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η συμμόρφωση των ασθενών κυμαίνεται σε μάλλον μέτρια επίπεδα, καθώς μέσα στο πρώτο τρίμηνο, ένα ποσοστό από 10-30% των ασθενών σταματά την ενδεικνυόμενη αγωγή, ποσοστό που αυξάνεται κατά την πάροδο του 12μήνου. Το γεγονός αυτό εγείρει εύλογα ερωτήματα για την δευτερογενή πρόληψη σε μεσο-μακροπρόθεσμη βάση και επιβάλλει τη διερεύνηση του φαινομένου, ώστε να εντοπιστούν παράγοντες που συμβάλλουν στη μη τήρηση της αγωγής και που θα μπορούσαν μελλοντικά να καταπολεμηθούν. Σημειώνεται ωστόσο ότι σε φάρμακα, όπως οι στατίνες, η ασπιρίνη και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, τα ποσοστά συμμόρφωσης, ειδικά για το πρώτο τρίμηνο κυμαίνονται σε υψηλά επίπεδα, γεγονός το οποίο είναι ενθαρρυντικό.

Οι μελέτες δείχνουν ότι πράγματι χρειάζεται επαγρύπνηση από την πλευρά των επαγγελματιών υγείας για την τήρηση της ΦΑ και ότι τα ποσοστά διαφέρουν σημαντικά στις διάφορες μελέτες, ανάλογα με το κέντρο προέλευσης καθώς και με το αν έχει χρησιμοποιηθεί κάποια παρέμβαση ή εφαρμόζεται συστηματική παρακολούθηση της συμμόρφωσης των ασθενών με τη ΦΑ, με τη συμμόρφωση να βελτιώνεται εντυπωσιακά στις δύο τελευταίες περιπτώσεις. [91,92,93,94]

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία, βρέθηκε ότι η συμμόρφωση των ασθενών με ΑΕΕ σε όλες τις κατηγορίες φαρμάκων δύο χρόνια μετά το εγκεφαλικό ήταν 56% για τις στατίνες και 74% για αντιυπερτασικά, με σταδιακή μείωση της χρήσης των φαρμάκων με την πάροδο του χρόνου.[95] Σε έρευνα που διεξήχθη το 2011, η συμμόρφωση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή μειώθηκε μετά από ΑΕΕ από 76% (στους τρεις μήνες), στο 66% (στον ένα χρόνο).[96] Σε άλλη μελέτη, η μακροπρόθεσμη συμμόρφωση των ασθενών στην προληπτική θεραπεία εγκεφαλικού επεισοδίου χαρακτηρίζεται φτωχή. Το εισόδημα, οι διάφορες κατηγορίες αντιθρομβωτικών παραγόντων και ο χαμηλός βαθμός ανεξαρτησίας του ασθενή σχετίζονταν με φτωχή συμμόρφωση.[97]

Στη μελέτη των Boan et al βρέθηκε ότι ένα χρόνο μετά το ΑΕΕ, η συνεχής χρήση οποιοδήποτε αντιυπερτασικό παράγοντα σε 1 έτος παρακολούθησης ήταν σχετικά υψηλή (87,3%). Ωστόσο, η συμμόρφωση με το σύνολο των αντιυπερτασικών φαρμάκων (συνδυασμός από αντιυπερτασικά φάρμακα διαφορετικών κατηγοριών) ήταν σχετικά χαμηλό (38,7%).Επίσης η υψηλότερη συμμόρφωση παρατηρήθηκε στα ACE (69%), ενώ η χαμηλότερη στα διουρητικά(24%) [98], αποτελέσματα συμβατά με τα δικά μας ευρήματα.

Αντίθετα, στη μελέτη των Johnson et al [99], στους 6 μήνες μετά το ΑΕΕ, το 97% των ασθενών εξακολουθούσε να λαμβάνει ασπιρίνη, το 100% διπυριδαμόλη, το 100% βαρφαρίνη, το 94% στατίνες, το 91% αντιυπερτασικά φάρμακα, και φάρμακα κατά του διαβήτη το 100%. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι αυτά τα εξαιρετικά υψηλά ποσοστά συμμόρφωσης μπορεί να οφείλονταν σε έναν –

προς –έναν παροχή συμβουλών από νοσηλευτές και τον τονισμό της σημασίας της τήρησης δευτερογενούς πρόληψης φαρμακευτική αγωγή. Υψηλή ήταν και η συμμόρφωση στη μελέτη των Sappok et al, που διαπίστωσαν υψηλή συμμόρφωση στα φάρμακα ένα έτος μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο για αντιθρομβωτικά (88%), τα αντιυπερτασικά (91%), και αντιλιπιδαιμικοί θεραπεία (70%).[.2]

Το μέτριο ποσοστό συμμόρφωσης στην παρούσα μελέτη (30%-60%) θα μπορούσε να αποδοθεί στη δυσχερή οικονομική κατάσταση πολλών ασθενών, η οποία είτε υπάρχει εξαρχής, είτε προκύπτει στην πορεία, από την οικονομική εξάντληση αυτών και των φροντιστών τους κατά τη μακροχρόνια αντιμετώπιση του ΑΕΕ και των επιπλοκών του, αλλά και στο φόβο παρενεργειών ή τη δυνατότητα κατανόησης των οδηγιών, ειδικά σε μια περίοδο οικονομικής κρίσης, όπως αυτή που βιώνει η χώρα. Ανάλογα ήταν συμπεράσματα της μελέτης των Wu et al , σε σχέση με τη λήψη στατινών και ρύθμισης των λιπιδίων του αίματος κατά τη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ.[100]

Η μη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή μειώνει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και έχει επισημανθεί ως ένα σημαντικό εμπόδιο στην επίτευξη καλύτερης έκβασης. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας σε έκθεσή του περιγράφει την πτωχή τήρηση της ΦΑ ως «ένα παγκόσμιο πρόβλημα», που όμως μπορεί να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί. [.94] Το θέμα έχει παγκόσμια σημασία κυρίως σε πλουσιότερες χώρες, στις οποίες η πρόσβαση και η χρήση της υγειονομικής περίθαλψης συστήματα είναι υψηλές, οπότε περαιτέρω αύξηση της αποτελεσματικότητας της ΦΑ θα μπορούσε να στηριχθεί σε μεγάλο βαθμό στη βελτίωση της συμμόρφωσης. Αναφέρεται ότι ένας στους δύο ασθενείς στις ανεπτυγμένες χώρες δεν συμμορφώνονται επαρκώς με τη μακροχρόνια θεραπεία, και 33-69% του συνόλου των επιπλοκών οφείλονται στην κακή τήρηση της ΦΑ, με επακόλουθο εκτιμώμενο ετήσιο κόστος των \$ 100 δισεκατομμυρίων στις ΗΠΑ. Καρδιαγγειακά φάρμακα (όπως οι στατίνες, τα αντιυπερτασικά, και τα αντιπηκτικά παραμένουν οι πιο κοινές ιατρικές παρεμβάσεις σε όλο τον κόσμο τόσο για την πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων, μέσω τροποποίησης καθοριστικών παραγόντων της καρδιαγγειακής νόσου. [101,102] Αναντίστοιχη τήρηση των πολύχρηστων φαρμάκων μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην επιδείνωση των ασθενειών και στην αύξηση της θνητότητας. Εκτιμάται ότι η συμμόρφωση με τα φάρμακα αυτά και μόνο θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για το ήμισυ της συνολικής μείωσης της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο (ΣΝ) που παρατηρείται κατά τα τελευταία 20 έτη. Αν και στοιχεία από τυχαίοποιημένες μελέτες απέδειξαν την αποτελεσματικότητα των καρδιαγγειακών φαρμάκων, η συμμόρφωση σε ασθενείς που παίρνουν αυτά τα φάρμακα τόσο για την πρωτογενή, όσο και για την δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου εκτιμήθηκε μόνο στο 57% σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση. [103]

Η συμμόρφωση με τη ΦΑ σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για επανάληψη ΑΕΕ. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι σε

ασθενείς με στεφανιαία νόσο, όταν αυτοί έλαβαν μόνο το 75% ή λιγότερο των φαρμάκων τους, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου γινόταν τέσσερις φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους ασθενείς που συμμορφώνονταν 100%. [104,105] Ως λόγοι για μη συμμόρφωση αναφέρονται για παράδειγμα, οι περίπλοκες αγωγές, οι παρενέργειες, ασαφείς οδηγίες και προβλήματα στην σχέση ιατρού-ασθενούς. [106,107]

Στην παρούσα μελέτη οι πληροφορίες προέρχονταν από τους ίδιους τους ασθενείς (αυτοααφορά) ή τους συνοδούς τους, χωρίς να χρησιμοποιηθούν άμεσες μέθοδοι (μέτρηση συγκεντρώσεων φαρμάκων στον ορό) ή έμμεσες (αρχεία από φαρμακείο, καταγραφή άδειων κουτιών. Παρόλα αυτά, ένα αποδεκτό πρότυπο για την καταγραφή της συμμόρφωσης δεν υπάρχει, ενώ φαίνεται διεθνώς να υπάρχει καλή συσχέτιση των αυτοαναφορών με τα αντικειμενικά δεδομένα. Επίσης, η απώλεια μεγάλου αριθμού ασθενών κατά το διάστημα παρακολούθησης δεν επιτρέπει την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων για τη συμμόρφωση των ασθενών στο έτος. Η αδυναμία εντοπισμού πολλών ασθενών στα πλαίσια της κοινότητας υπογραμμίζει περαιτέρω την ανάγκη για σωστή τήρηση αρχείων και κινητοποίηση των κοινωνικών υπηρεσιών στα πλαίσια της ΠΦΥ.

Η παρούσα μελέτη τονίζει την ανάγκη λήψης μέτρων για την αύξηση της συμμόρφωσης των ασθενών με ΑΕΕ στη ΦΑ αγωγής τους. Η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών, ακόμα και κατ οίκον από εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό, η τηλεφωνική ή μέσω e-mail ή sms τηλεϊεδοποίηση ανά τακτά διαστήματα και η οργάνωση ενός αποτελεσματικού δικτύου δευτερογενούς πρόληψης στα πλαίσια της ΠΦΥ μπορεί να οδηγήσει σε εξοικονόμηση πολύτιμων πόρων λόγω αποτροπής νέου ΑΕΕ και οπωσδήποτε σε βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των συνοδών τους. Η καταγραφή των παρενεργειών των φαρμάκων και των τρόπων αντιμετώπισής τους, θα μπορούσε να συμβάλει ακόμα στην αύξηση της συμμόρφωσης. Η ΠΦΥ μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στην πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή πρόληψη του ΑΕΕ και των επιλοκών του βοηθώντας τους ασθενείς να προσαρμόζονται στη θεραπευτική αγωγή και να τιθασεύουν τους παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, χρειάζεται καλύτερος συντονισμός των υπηρεσιών ΠΦΥ και στενή συνεργασία με τους ασθενείς, προκειμένου να εξασφαλιστεί η συμμόρφωσή τους με τη θεραπευτική αγωγή, η τήρηση αρχείων και η άρτια παρακολούθησή τους.

Βιβλιογραφία

- [1].World Health Organization. The top 10 causes of death, Fact Sheet No 310, updated June 2011. Accessed May 2015: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
- [2].Sappok T, Faulstich A, Stuckert E, Kruck H, Marx P, Koennecke HC. Compliance with secondary prevention of ischemic stroke: a prospective evaluation. Stroke. 2001 Aug; 32(8):1884-9.
- [3].Yongjun Wang; Di Wu, Yilong Wang, Ruihua Ma, Chunxue Wang Weijiang Zhao. A survey on adherence to secondary ischemic stroke prevention. Neurol Res 2006 Jan;28(1):16-20
- [4].Καλφάκης Ν, Πάνας Μ, Βασιλόπουλος Δ. Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια, 14 σημεία προσανατολισμού, Δεύτερη Έκδοση, Αθήνα, 2002.
- [5].Bassetti CL. Sleep and stroke. Semin Neurol 2005; 25:19-32
- [6]. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK et al. Stroke Incidence and Case Fatality in Southern Greece. Stroke 1999; 30:363-370.
- [7]. World Health Organization. The World Health Report 2004. The World Health Report, Geneva: the World Health Organization, 2004.
- [8].Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK et al. Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 year mortality, functional outcome and its determinants: the Arcadia Stroke Registry. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69:595–600.
- [9].Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. Eur J Neurol 2000 Jan; 7(1):5-10.
- [10].AHA/ASA Expert Consensus Document. An updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke;44:2064-2089.
- [11].Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012; 125:188–97.
- [12].Shiber JR, Fontane E, Adewale A. Stroke registry: hemorrhagic vs ischemic strokes. Am J Emerg Med 2010; 28:331–3.

-
- [13].Bamford J, S.P, Dennis M et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337: 1521-6.
- [14].Messing RO, Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος: Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια. *Παθολογική Φυσιολογία*, 2000. 2η έκδοση (Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας):272- 79
- [15].Albers GW and the TIA Working Group. Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1713
- [16].Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24:35–41.
- [17]. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32:2735– 40.
- [18].Spengos K, Vemmos KN, Tsivgoulis G, Synetos A, Zakopoulos et al. Two-peak temporal distribution of stroke onset in Greek patients. a hospital-based study. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15:70–7.
- [19].Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; 38:2979–84.
- [20].Wolf ME, Sauer T, Alonso A, Hennerici MG. Comparison of the new ASCO classification with the TOAST classification in a population with acute ischemic stroke. *J Neurol* 2012; 259:1284–9.
- [21].Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke* 2010; 41:1579–86.
- [22].Bamford J, S.P., Dennis M et al, Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337: 1521-6.
- [23].Easton JD, Hauser SL, Martin JB. Cerebrovascular Diseases, *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2000; part-14 (section 2): 366-80

-
- [24].Barnett H. JM. (1998) Third edition. Stroke: Pathophysiology, diagnosis and management. Harcourt Health Sciences Group.
- [25].Williams CA, Sheppard T, Maruffo M, Galbis-Reig D, Gaskill A. A brief description analysis of stroke features in a population of patients from a large urban hospital in Richmond, Virginia, a city within the “stroke belt”. *Neuroepidemiology* 2003; 22:31-36.
- [26].Li C., Engstrom, G., Hedbald B., Berglund G., Janzon, L. Blood pressure Control and Risk of Stroke. A population –Based Prospective Cohort Study. *Stroke*. 2005; 36(4):725-30
- [27].Marino P. Μονάδες Εντατικής Θεραπείας Εκδόσεις Λαγός Αθήνα 1998
- [28].Pieri A., Spitz M., Lopes TO.et al. Prevalence of cardiovascular risk factors among elderly Brazilians over eighty with ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(3A):454-7.
- [29].González Hernández A., Fabre Pi O., López Fernández JC., Díaz Nicolás S., Cabrera Hidalgo A. Risk factors, etiology and prognosis in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Rev Clin Esp*. 2008; 208(11):546-50.
- [30].Chambers BR., Norris JW. Outcomes in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med*. 1986;315:860-65.
- [31].Πολυκανδριώτη Μ., Κυρίτση Ε.Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Παράγοντες κινδύνου. Το βήμα του Ασκληπιού. 2005;4(3):109-118.
- [32].Romero JR. Prevention of ischemic stroke: overview of traditional risk factors. *Curr Drug Targets*. 2007;8(7):794-801.
- [33].Touzé E, Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta- analysis. *Stroke*. 2008;39(1):16-23.
- [34].Gonzalez RG, Hirsch JA, Koroshetz WJ, Lev MH, Schaefer P. Acute ischemic stroke: Imaging and intervention. New York: Springer; 2006.
- [35].Von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15:9-15
- [36].Knauth M, von Kummer R, Jansen O, Hahnel S, Dorfler A, Sartor K. Potential of CT angiography in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:1001 - 1010.

-
- [37].Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Moseley M. Diffusion/perfusion MR imaging of acute cerebral ischemia. *Magn Reson Med* 1991; 19:311-315.
- [38].Mintorovitch J, Moseley ME, Chileuitt L, Shimizu H, Cohen Y, Weinstein PR. Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med* 1991; 18:39-50.
- [39].Adams HP Jr., Adams RJ, Brott T et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the stroke council of the American stroke association. *Stroke* 2003;34:1056-1083.
- [40].Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med* Feb 2001;37:202-216.
- [41].Helgason C. Blood Glucose and Stroke. *Current Concepts of Cerebrovasc Disease and Stroke* 1988; 23:1-6.
- [42].Ntaios G, Bath P, Michel P. Blood pressure treatment in acute ischemic stroke: a review of studies and recommendations. *Curr Opin Neurol* 2010 Feb;23(1):46-52.
- [43].European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507.
- [44].Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ et al; Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2007; 38:1655-711.
- [45].Berezcki D, Liu M, Prado GF, Fekete I. Cochrane Report. A systematic Review of Mannitol Therapy for Acute Ischemic Stroke and Cerebral Parenchymal Hemorrhage. *Stroke* 2000; 31:2719-2722.
- [46].Blecic S, Bogousslavsky J. General management of patients with ischemic stroke: clinical features and epidemiology. *Current opinion in Neurology* 1995; 8:30-37.
- [47].Klijn CJ, Hankey GJ. Management of acute ischemic stroke: New guidelines from the American stroke association and European stroke initiative. *Lancet Neurol* 2003;2:698-701
- [48].North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high- grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.

-
- [49].Cina C, Clase C, Haynes R. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999.
- [50].Hankey GJ, Eikelboom JW, Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol.*2010; 9: 273-284
- [51].Kurth T, Moore S, Gaziano J et al. Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-1409.
- [52].Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
- [53].Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
- [54].Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
- [55].Mancia G: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl* 2007;25 Suppl 1:S7-12.
- [56].Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
- [57].Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
- [58].Amarencu P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35:2902-2909.
- [59].Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

-
- [60]. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
- [61]. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-179.
- [62]. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA: Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:e74-76.
- [63]. Ong MK, Glantz SA: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38
- [64]. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.
- [65]. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-578.
- [66]. Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
- [67]. Josphipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282:1233-1239.
- [68]. He K, Song Y, Daviglius M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
- [69]. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-1502.
- [70]. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557- 2562.
- [71]. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE, Buring JE: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.

-
- [72].Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-1427.
- [73].Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppanen R, Hakala P, Rajala T, Ronnema T: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-197.
- [74].Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.
- [75].Royal College of Physicians, The Intercollegiate Working Party for Stroke: National Clinical Guidelines for Stroke. London: CRP, 2000
- [76].Ringelstein EB, N.D., Long term prevention of ischaemic stroke and stroke recurrence. *Thrombosis Research* 2000; 98(3): 83-96
- [77].Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741 - 2748.
- [78].PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
- [79].Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572
- [80].Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-873.
- [81].Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559.

-
- [82].Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- [83].Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297:2018-2024.
- [84].CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
- [85].Bhatt DL, Fox KA, Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-1717.
- [86].Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
- [87].Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296.
- [88].Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
- [89] Wang Y, Wang Y, Zhao X et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340
- [90].Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.
- [91] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N.EnglJMed* 2005;353:487–497.
- [92] Bosworth HB, Granger BB, Mendys P et al. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J* 2011;162:412–424.
- [93] Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox—medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med* 2010;362:1553–1555.
- [94] Sabate E. Adherence to Long-Term Therapies Evidence for Action. Geneva. World Health Organization; 2003.

-
- [95] Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke*. 2010; 41(2):397-401.
- [96] Bushnell CD, Olson DM, Zhao X et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology*. 2011;77(12):1182-90.
- [97] Yongjun Wang, Di Wu, Yilong Wang, Ruihua Ma, Chunxue Wang, Weijiang Zhao A survey on adherence to secondary ischemic stroke prevention. *Neurol Res* 2006;28(1):16-20
- [98] Boan AD, Egan BM, Bachman DL et al. Antihypertensive medication persistence 1-year post-stroke hospitalization. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(12):869-74.
- [99] Johnson C, Lane H, Barber PA, Charleston A. Medication compliance in ischaemic stroke patients. *Intern Med J*. 2012;42(4):e47-52.
- [100] Wu D, Ma RH, Wang YL, Wang YJ. A study on drug compliance in secondary prevention of ischemic stroke. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2005; 44:506-8.
- [101] McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36:1331–1336.
- [102] Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, Raybon SJ, Bates DW. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug
- [103] Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376 162 patients. *Am J Med* 2012;125:882–887 events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:1126–1132.
- [104] Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028–3035
- [105] Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–2398.
- [106] Muntner P, Halanych JH, Reynolds K et al. Low medication adherence and the incidence of stroke symptoms among individuals with hypertension: the REGARDS study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(7):479-86.
- [107] Chen PS, Cheng CL, Kao Yang YH, Li YH. Statin Adherence After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack Is Associated With Clinical Outcome. *Circ J*. 2016 (in press)

Παράρτημα 1. Ηλεκτρονική φόρμα συλλογής δεδομένων

Μακροπρόθεσμη κλινική αξιολόγηση – 3 μήνες

Συμβάματα							
Modified Rankin Score	0	1	2	3	4	5	6
Νοσηλεία στο 3μηνο:	<ul style="list-style-type: none"> Κατ' οίκον ή Μικρής διάρκειας Ίδρυμα αποκατάστασης Κέντρο φιλοξενίας Άλλο νοσοκομείο Θάνατος 						
Ημερομηνία θανάτου:	.. / .. / 20..						
Αιτία θανάτου:	<ul style="list-style-type: none"> ΑΕΕ - αγγειακή Σχετιζόμενη με το ΑΕΕ αλλά όχι αγγειακή Άλλη Αγγειακή Άλλη μη αγγειακή Άγνωστη 						
Υποτροπή ισχαιμικού ΑΕΕ	Όχι	Ναι	Αν ναι, πότε; .. / .. / 20..				
ΑΝ ναι, εντόπιση:	<ul style="list-style-type: none"> Καμία Ίδια Διαφορετική Άγνωστο 						
Αν ναι, TOAST πρώτης υποτροπής:	<ul style="list-style-type: none"> Αθηροσκλήρωση >= 50% στένωση Αθηροσκλήρωση <50% στένωση / Αορτή Καρδιοεμβολικό ΑΕΕ (εκτός από PFO) Κενοχωριώδη/μικροαγγειοπάθεια Διαχωρισμός Απροσδιόριστα/σπάνια Άγνωστο Πολλαπλά/ συνδυασμός 						
Παροδικό ΑΕΕ	Όχι	Ναι	Αν ναι, πότε; .. / .. / 20..				
Παροδική αμαύρωση (Amaurosis fugax)	Όχι	Ναι	Αν ναι, πότε; .. / .. / 20..				
Αιμορραγικό ΑΕΕ	Όχι	Ναι	Αν ναι, πότε; .. / .. / 20..				
Υπαραχνοειδής αιμορραγία	Όχι	Ναι	Αν ναι, πότε; .. / .. / 20..				
Στηθάγχη	Όχι	Ναι	Αν ναι, πότε; .. / .. / 20..				
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	Όχι	Ναι	Αν ναι, πότε; .. / .. / 20..				
Ρήξη αορτικού ανευρύσματος	Όχι	Ναι	Αν ναι, πότε; .. / .. / 20..				
Μείζων αιμορραγία	Όχι	Ναι	Αν ναι, πότε; .. / .. / 20..				
Φαρμακευτική αγωγή							
Αντιαμοπεταλιακό:	Ναι	Όχι	Εάν ναι, ποιο: Ασπιρίνη Κλοπιδογρέλη Aggrenox Τριφλουσάλη Ασπιρίνη/κλοπιδογρέλη				
Αντιπηκτικό:	Ναι	Όχι	Εάν ναι, ποιο: Sintrom Pradaxa Xarelto Eliquis HXMB				
Ανθυπερτασικό:	Ναι	Όχι	Εάν ναι, ποιο:				
Αντιδιαβητικό p.os:	Ναι	Όχι	Εάν ναι, ποιο:				
Υπολιπιδαιμικό:	Ναι	Όχι	Εάν ναι, ποιο:				Δόση:
Ινσουλίνη:	Ναι	Όχι					
Άλλα σχόλια:							