



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## **Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

### **"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΤΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ"**

ΥΠΟ

**ΑΝΔΡΕΑ Κ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ**

Νευρολόγου

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

Λάρισα, 2020

## **Επιβλέπων:**

*Γεώργιος Ντάιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

- 1. Γεώργιος Ντάιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 2. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 3. Κωνσταντίνος Μακαρίσης, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας,  
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

## **Αναπληρωματικό μέλος:**

*Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική  
Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**Antithrombotic therapy in patients with  
atherosclerotic ischemic stroke**

## Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας μου, αισθάνομαι την υποχρέωση να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλλαν στην ολοκλήρωσή της εργασίας και των μεταπτυχιακών μου σπουδών γενικότερα.

Στις σπουδές μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου πάνω στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, και στους οποίους επιθυμώ να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες για την συμβολή τους.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κο Ντάιο Γεώργιο για την πολύτιμη καθοδήγησή του, τις εύστοχες και παραγωγικές υποδείξεις του, και το πολύ καλό κλίμα συνεργασίας που διαμόρφωσε, συμβάλλοντας τα μέγιστα στην κατάρτιση της εργασίας μου.

Επιπλέον θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στην σύζυγό μου Αναστασία για την πολύτιμη βοήθεια, την στήριξη, την συμπαράσταση και κατανόησή της καθ'όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

Επίσης τις θερμές μου ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον ξάδερφό μου Γιώργο για την πολύτιμη βοήθειά του πάνω σε θέματα τεχνολογίας.

Τέλος με αυτήν την ευκαιρία θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλη την οικογένειά μου για την στήριξη και την συμπαράστασή τους σε όλη την πορεία μου.

Ανδρέας Κ. Τριανταφύλλου

# Περίληψη

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) είναι διαταραχές που εμφανίζονται με υψηλή συχνότητα, και αποτελούν μία πολύ σοβαρή αιτία θανάτου και αναπηρίας, με μεγάλες κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις. Ως εκ τούτου η πρόληψη και η στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι μείζονος σημασίας.

Ταξινομούνται σε ισχαιμικά και αιμορραγικά, αναλόγως με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που τα προκαλεί, με τα ισχαιμικά να είναι τα συχνότερα σε ποσοστό εμφάνισης.

Τα ισχαιμικά ΑΕΕ με την σειρά τους ταξινομούνται σύμφωνα με την κατάταξη TOAST, σε πέντε κατηγορίες ανάλογα με τον αιτιοπαθολογικό μηχανισμό που βρίσκεται στην βάση τους: Τα καρδιοεμβολικά, τα αθηροσκληρωτικά των μεγάλων αρτηριών, την νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου, τα κρυπτογενή, στα οποία ο αιτιολογικός παράγων παραμένει άγνωστος και τέλος τα ισχαιμικά εγκεφαλικά που οφείλονται σε κάποια άλλη καθορισμένη αιτιολογία.

Οι παράγοντες κινδύνου των ισχαιμικών ΑΕΕ διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Οι κυριότεροι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, που είναι και αυτοί πάνω στους οποίους στοχεύει τόσο η πρωτογενής όσο και η δευτερογενής πρόληψη είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα.

Το αντικείμενο μελέτης στην παρούσα εργασία είναι τα αθηροσκληρωτικά ΑΕΕ, που αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό των συνολικών ισχαιμικών ΑΕΕ, και ειδικότερα η φαρμακευτική αντιθρομβωτική αγωγή που χορηγείται τόσο στην οξεία όσο και στην χρόνια φάση.

Η ευρύτερη κατηγορία των αντιθρομβωτικών περιλαμβάνει τα αντιαιμοπεταλιακά και τα αντιπηκτικά. Με τα έως τώρα δεδομένα που βασίζονται σε επιστημονικές μελέτες, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται και προσφέρουν το μεγαλύτερο όφελος με τις λιγότερες δυνατές επιπλοκές είναι τα αντιαιμοπεταλιακά.

Οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες που βρίσκουν μεγαλύτερη εφαρμογή είναι η ασπιρίνη είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη, η κλοπιδογρέλη μόνη της ή σε συγχορήγηση με την ασπιρίνη και τέλος η τριφλουζάλη.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Ισχαιμικά ΑΕΕ, αθηροσκληρωτικά, αντιθρομβωτική αγωγή, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

## Abstract

Strokes is a high incident cerebrovascular syndrome, which consists a very serious cause of mortality and morbidity, with serious implications on economicosocial life. Therefore, prevention and proper treatment are of a high importance.

Depending on the causal pathophysiological pattern, strokes are classified as ischemic or haemorrhagic.

Based on TOAST classification, ischemic stroke episodes are classified into five categories, depending on the underlying pathophysiology, as follows: 1) cardioembolic events, 2) large artery atherosclerotic strokes, 3) small-vessel occlusion, 4) stroke of other determined etiology and 5) stroke of undetermined etiology.

Ischemic stroke risk factors are classified into modifiable and non-modifiable. The most important modifiable stroke risk factors, concerning both the primary and the secondary prevention, are hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia and smoking.

This review, will deal with a significant part of ischemic strokes, which consists of atherosclerotic vascular diseases, aiming to review both the acute and chronic phase's medical antithrombotic treatment.

Antithrombotic treatment consists of antiplatelets and anticoagulants. With the data so far, based on older and current studies as well, medical treatment's highest benefit with the lowest rate of adverse outcomes is achieved with antiplatelets.

The most common implicated antiplatelet factors are the 1) acetylsalicylic acid (aspirin) administered alone or in combination with dipyridamole, 2) clopidogrel alone or co-administered with acetylsalicylic acid and finally 3) trifluzal.

**Key words:** Ischemic strokes, atherosclerotic, antithrombotic treatment, antiplatelet drugs

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>1.0 Εισαγωγή</b> .....	1
<b>A. Γενικό μέρος</b> .....	3
<b>2.0 Αιμόσταση και αγγειακή θρόμβωση</b> .....	4
2.1 Αιμόσταση.....	4
2.2 Θρόμβωση.....	6
<b>3.0 Κατηγορίες αντιθρομβωτικών παραγόντων</b> .....	8
3.1 Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και μηχανισμοί δράσης.....	8
3.1.1 Αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-1.....	9
3.1.1.1 Ασπιρίνη.....	9
3.1.1.2 Τριφλουζάλη.....	10
3.1.2. Ανταγωνιστές του υποδοχέα P2-Y12- Θειονουριδίνες.....	11
3.1.2.1 Κλοπιδογρέλη.....	11
3.1.2.2 Πρασουγρέλη.....	12
3.1.3. Τικαγκρελόρη.....	13
3.1.4. Αναστολείς των φωσφοδιεστερασών.....	13
3.1.4.1 Διπυριδαμόλη.....	13
3.1.4.2 Σιλοσταζόλη.....	13
3.2 Αντιπηκτικά.....	14
3.2.1 Ανταγωνιστές της βιταμίνης K.....	14
3.2.2 Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα Χα.....	15
3.2.2.1 Νταμπιγκατράνη.....	15
3.2.2.2 Ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη.....	16

<b>4.0 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια</b> .....	17
4.1 Ισχαιμικά και παροδικά ΑΕΕ.....	18
4.1.1 Ταξινόμηση ισχαιμικών ΑΕΕ.....	18
4.1.2 Αθηροσκληρωτικά ΑΕΕ.....	19
4.2 Μηχανισμοί αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ.....	20
4.2.1 Θρομβοεμβολισμός.....	20
4.2.2 Υποαιμάτωση.....	21
4.2.3 Απόφραξη διαπυρηνικών κλάδων.....	21
4.3 Παράγοντες κινδύνου αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ.....	22
<b>B. Ειδικό μέρος</b> .....	24
<b>5.0 Αντιθρομβωτική αγωγή στα αθηροσκληρωτικά ΑΕΕ. Επιλογή κατάλληλης θεραπείας</b> .....	25
5.1 Θεραπεία οξείας φάσης.....	25
5.1.1 Υποστηρικτική αντιμετώπιση.....	25
5.1.2 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην οξεία φάση των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ.....	26
5.2 Αντιθρομβωτική αγωγή στην χρόνια φάση των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ.....	26
5.2.1 Αντιαιμοπεταλιακά έναντι αντιπηκτικών.....	26
5.2.2 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην δευτερογενή πρόληψη των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ.....	28
5.2.2.1 Ασπιρίνη, Ασπιρίνη-Διπυριδαμόλη.....	28
5.2.2.2 Κλοπιδογρέλη.....	29
5.2.2.3 Ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη.....	30



5.2.2.4 Θεραπεία ισχαιμικών ΑΕΕ μικρής βαρύτητας και παροδικών ΑΕΕ.....	32
5.2.2.5 Τριφλουζάλη.....	33
5.2.2.6 Σιλοσταζόλη.....	34
5.2.2.7 Τριπλή αντισταθμιστική αγωγή.....	35
5.2.2.8 Τικαγκρελόρη, πρασουγρέλη.....	35
<b>6.0 Συμπεράσματα.....</b>	<b>37</b>
<b>7.0 Βιβλιογραφία.....</b>	<b>40</b>

## 1.0 Εισαγωγή

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν την δεύτερη αιτία θανάτου και την τρίτη αιτία αναπηρίας παγκοσμίως [1]. Χαρακτηρίζονται από μεγάλη επίπτωση και επιπολασμό, και εμφανίζονται σε περίπου 300 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού [2] (εικόνα 1). Κατά τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, η επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στις αναπτυσσόμενες χώρες έχει διπλασιαστεί [3]. Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια συνιστούν ένα μεγάλο πρόβλημα της δημόσιας υγείας, με προεκτάσεις τόσο κοινωνικές όσο και οικονομικές.

Οι παράγοντες κινδύνου των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι όμοιοι με αυτούς της στεφανιαίας νόσου και των υπολοίπων αγγειακών νοσημάτων, και περιλαμβάνουν τους μεταβλητούς παράγοντες κινδύνου που είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η κατανάλωση οινοπνεύματος. Οι μη μεταβλητοί παράγοντες περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, την φυλή, το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου και γονιδιακούς παράγοντες. Συνεπώς, η επιτυχής πρόληψη θα πρέπει να στοχεύει στην διόρθωση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου.

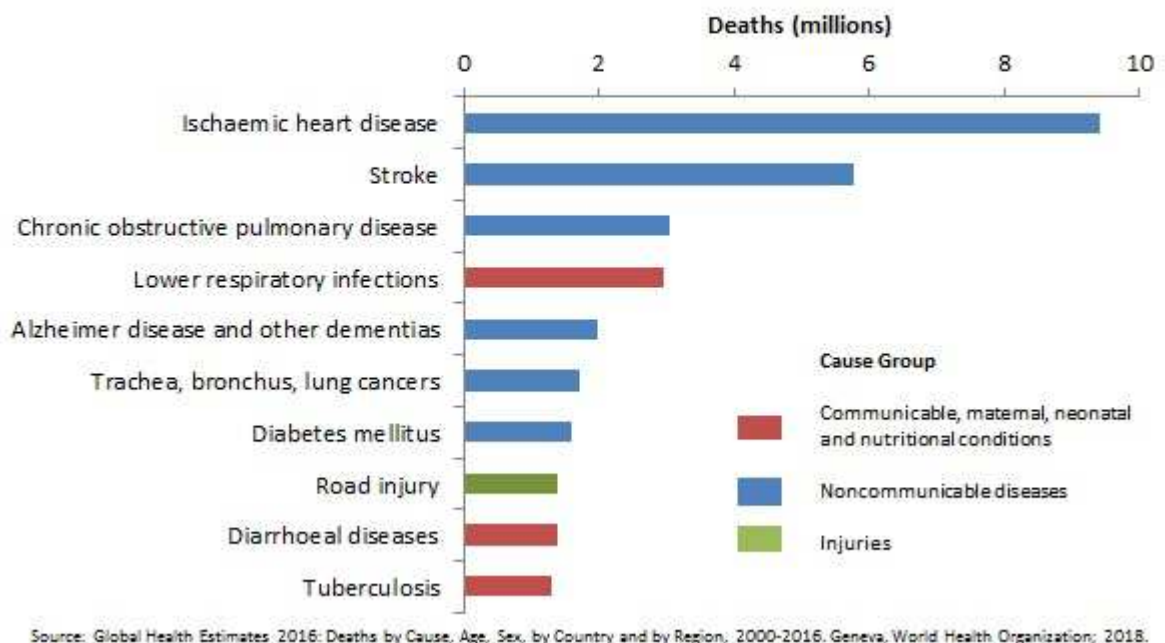
Από απόψεως παθοφυσιολογικής, τα ΑΕΕ διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Στα ισχαιμικά που οφείλονται σε μία οξεία απόφραξη ενός αγγείου που αρδεύει τον εγκέφαλο, και έχει ως συνέπεια την μείωση της αιματικής ροής στην περιοχή του εγκεφάλου την οποία αρδεύει, και στα αιμορραγικά στα οποία κάποιο ενδοκρανικό αγγείο υφίσταται ρήξη, με επακόλουθη συλλογή αίματος στον ενδοπαρεγχυματικό, στον ενδοκοιλιακό ή στον υπαραχνοειδή χώρο. Τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που αποτελούν και την συχνότερη κατηγορία, προκαλούνται μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Οι δύο σημαντικότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που βρίσκονται στην βάση του ισχαιμικού ΑΕΕ είναι η εμβολή (θρομβωτική και μη θρομβωτική), και η νόσος των μικρών αγγείων [4]. Ως προς την αιτιολογική ταξινόμηση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, χρησιμοποιείται η κατάταξη TOAST σύμφωνα με την οποία διακρίνονται πέντε τύποι ισχαιμικών ΑΕΕ, Τα καρδιοεμβολικά, τα αθηροσκληρωτικά των μεγάλων αρτηριών, την

νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου, τα κρυπτογενή, στα οποία ο αιτιολογικός παράγων παραμένει άγνωστος και τέλος τα ισχαιμικά εγκεφαλικά που οφείλονται σε κάποια άλλη καθορισμένη αιτιολογία [5].

Τα αθηροσκληρωτικά ΑΕΕ, τα οποία είναι το αντικείμενο μελέτης στην παρούσα εργασία, αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό των συνολικών ισχαιμικών ΑΕΕ και περιλαμβάνουν τα επεισόδια που οφείλονται σε στένωση της έσω καρωτίδας, αυτά που οφείλονται σε αθηροσκλήρωση των μεγάλων ενδοκρανιακών αγγείων και τέλος ένα μεγάλο μέρος των παροδικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπευτική αντιμετώπιση και την πρόληψη των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ είναι τα αντιαιμοπεταλιακά. Τα αντιπηκτικά δεν έχουν θέση, διότι όπως έχει τεκμηριωθεί από κλινικές μελέτες δεν παρέχουν κάποιο θεραπευτικό όφελος ενώ παράλληλα αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών.

### Top 10 global causes of deaths, 2016



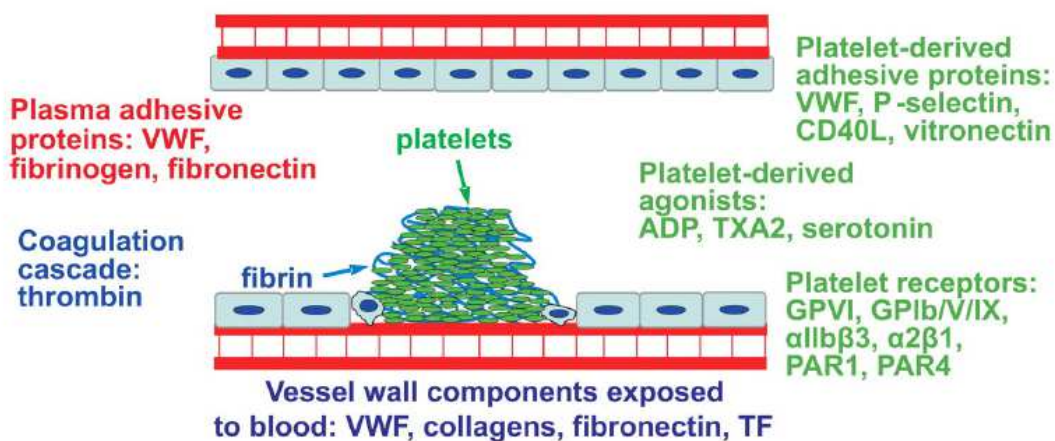
**Εικόνα 1. Συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως** (top 10 global causes of death 2016. Geneva: World Health Organization; 2018)

# Α. Γενικό μέρος

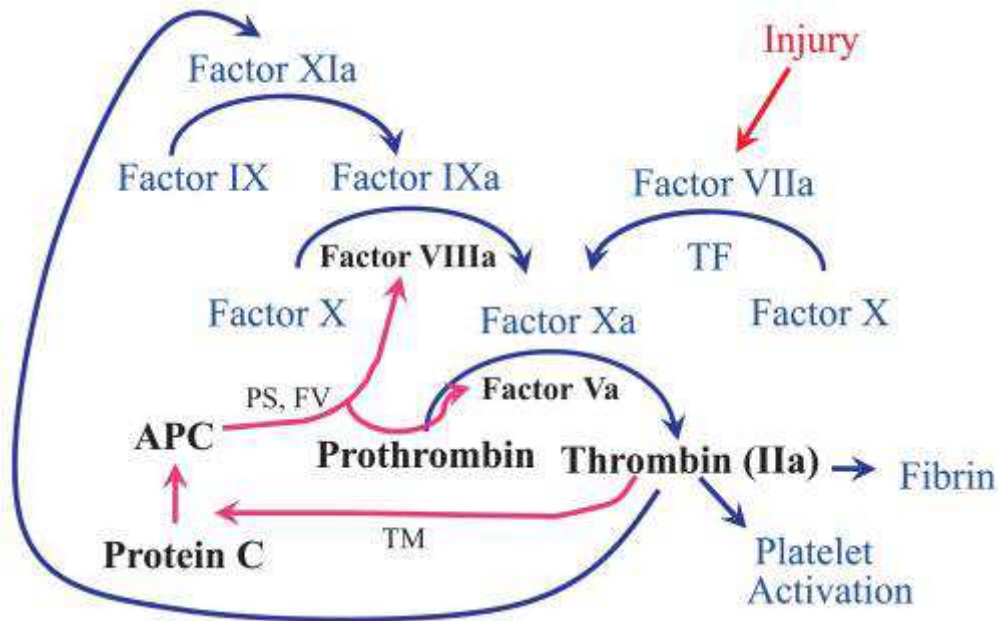
## 2.0 Αιμόσταση και αγγειακή Θρόμβωση

### 2.1 Αιμόσταση

Η αιμόσταση είναι ένας βασικός μηχανισμός άμυνας μεταξύ των παραγόντων πήξεως, των αιμοπεταλίων, και του ενδοθηλίου του αγγείου, που έχει ως στόχο την προστασία από την αιμορραγία όταν συμβαίνει τραυματισμός του αγγείου, ενώ παράλληλα διατηρεί το αίμα σε ρευστή κατάσταση και αποτρέπει την θρόμβωση. Ο μηχανισμός της αιμόστασης περιλαμβάνει τρία στάδια: α) την πρωτογενή αιμόσταση, που χαρακτηρίζεται από την σύσπαση του αγγείου που έχει υποστεί τραυματισμό και ακολουθείται από την δημιουργία του πρωτογενούς αιμοπεταλιακού θρόμβου (λευκός θρόμβος), β) την δευτερογενή αιμόσταση όπου δημιουργείται ένα δίκτυο ινώδους που σταθεροποιεί τον θρόμβο και γ) την ινωδολυση, διαδικασία κατά την οποία επιτυγχάνεται η λύση του θρόμβου προκειμένου να μην αυξηθεί σε μέγεθος [6] (Εικόνα 2, 3).



**Εικόνα 2. Πρωτογενής αιμόσταση.** Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων στο σημείο του τραυματισμού ρυθμίζεται από υποδοχείς των αιμοπεταλίων, αγωνιστές προερχόμενους από τα αιμοπετάλια, πρωτείνες προσκόλλησης προερχόμενες από τα αιμοπετάλια και πρωτείνες προσκόλλησης προερχόμενες από το πλάσμα. Η εναπόθεση του ινώδους γύρω από τον νεοσυσταθέντα αιμοπεταλιακό θρόμβο ρυθμίζεται από τον καταρράκτη της πήξης. (Αναδημοσιεύεται κατόπιν άδειας, Andrew J Gale, Continuing Education Course #2: Current Understanding of Hemostasis, Toxicologic Pathology 2011 Jan;39(1):273-280)

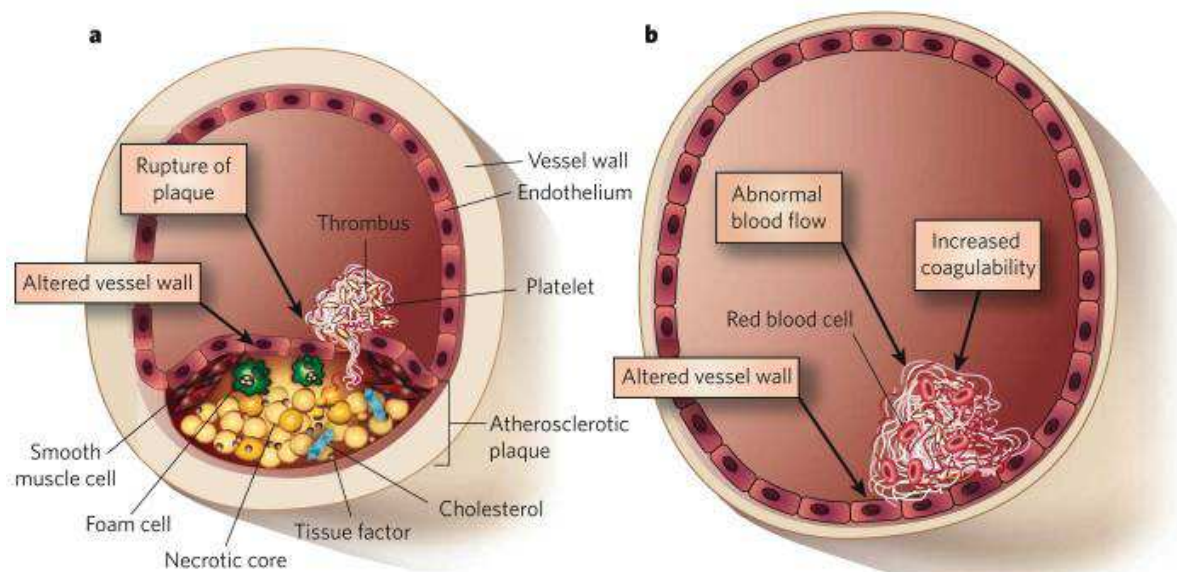


**Εικόνα 3. Δευτερογενής αιμόσταση.** Ο καταρράκτης της πήξης. Στο σημείο του τραυματισμού ο ιστικός παράγοντας (TF) ξεκινά τον καταρράκτη της πήξης που χαρακτηρίζεται από την δημιουργία της θρομβίνης. Η θρομβίνη έχει πολλές λειτουργίες όπως η δημιουργία του ινώδους, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η ενεργοποίηση της ενδογενούς οδού και η ενεργοποίηση της οδού της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C. (Αναδημοσιεύεται κατόπιν άδειας, Andrew J Gale, Continuing Education Course #2: Current Understanding of Hemostasis, Toxicologic Pathology 2011 Jan;39(1):273-280)

## 2.2 Θρόμβωση

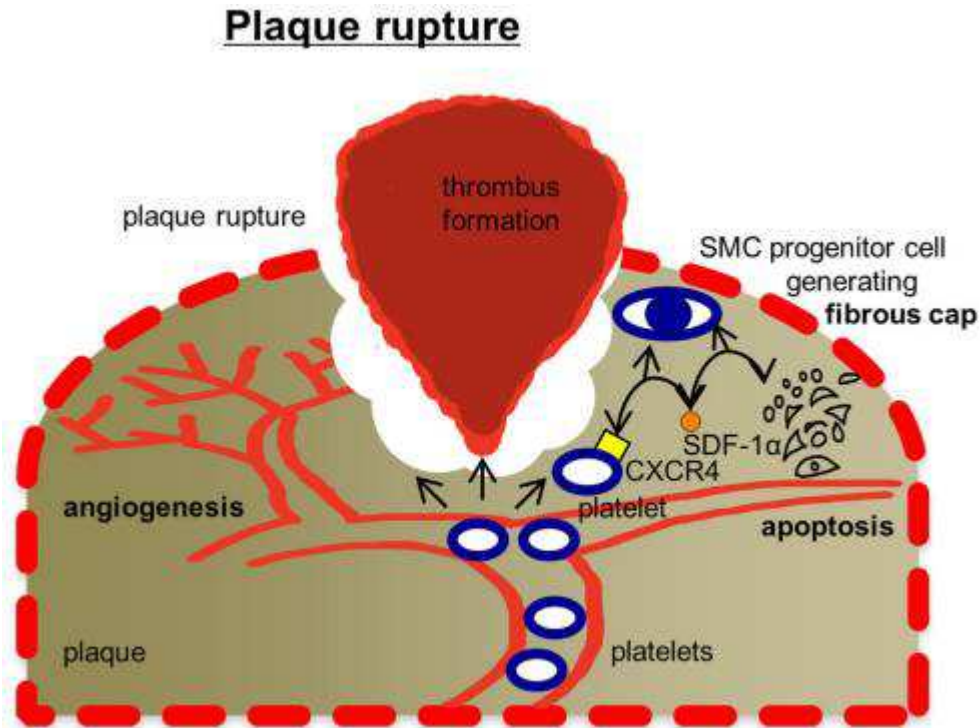
Στην βάση των ισχαιμικών ΑΕΕ από απόψεως αιτιολογικής, βρίσκεται το φαινόμενο της θρόμβωσης. Ως θρόμβωση εννοούμε την δημιουργία ενός σταθερού θρόμβου, ινικής ή αιμοπεταλίων, ο οποίος αποφράσσει ολικώς ή μερικώς κάποιο αγγείο- αρτηρία ή φλέβα. Η φλεβική θρόμβωση βασίζεται στην αρχή του Virchow (βλάβη του ενδοθηλίου, διαταραγμένη αιματική ροή, διαταραχή των πηκτικών μηχανισμών), και εκδηλώνεται με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή.

Η αρτηριακή θρόμβωση, που αποτελεί και το αντικείμενο της εργασίας μπορεί να εκδηλωθεί με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και με περιφερική αρτηριακή νόσο. Η παθογένεση της αρτηριακής θρόμβωσης, περιλαμβάνει την αθηροσκλήρωση, την ρήξη της πλάκας και την βλάβη του ενδοθηλίου που αποκαλύπτει, και φέρνει σε επαφή με το αίμα το κολλαγόνο και τον ιστικό παράγοντα, με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός αιμοπεταλιακού θρόμβου (εικόνα 4).



**Εικόνα 4. Μηχανισμοί αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης α, Αρτηρία.** Η ενεργοποίηση της αρτηριακής θρόμβωσης ξεκινά με την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Αυτή η διεργασία περιλαμβάνει την διάσπαση του ενδοθηλίου και την απελευθέρωση των συστατικών της πλάκας μέσα στον αυλό του αγγείου. **β, Φλέβα.** Αντιθέτως στην φλεβική θρόμβωση το ενδοθήλιο παραμένει άθικτο, αλλά μπορεί να μετατραπεί από επιφάνεια με αντιπηκτικές ιδιότητες, σε επιφάνεια με προπηκτικές ιδιότητες. Η φλεβική θρόμβωση ενεργοποιείται από διάφορους παράγοντες: Διαταραχές στην ροή του αίματος; διαταραχές των μηχανισμών πήξης; και βλάβες του ενδοθηλίου (Αναδημοσιεύεται κατόπιν άδειας, Springer Nature, Nature. Triggers, targets and treatments for thrombosis, Nigel Mackman 2008 Feb 21;451,914-918)

Παράγοντες που εκλύονται από τα αιμοπετάλια όπως ο Platelet Derived Growth Factor (PDGF), επάγουν στην συνέχεια τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων και των ινοβλαστών των αρτηριών. Η δημιουργία του θρόμβου ξεκινά με την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα που έχει υποστεί βλάβη και συνεχίζει με την ενεργοποίηση και την συγκόλληση των αιμοπεταλίων-μέσω μορίων ινωδογόνου- και δημιουργείται κατ'αυτόν τον τρόπο ο αιμοπεταλιακός θρόμβος. Στην συνέχεια δημιουργείται ένα πλέγμα ινώδους και ερυθροκυττάρων που τον σταθεροποιεί και παράγεται έτσι ο ερυθρός θρόμβος [7] (εικόνα 5). Παράγοντες που ευνοούν την αρτηριακή θρόμβωση είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο διαβήτης, η αυξημένη χολεστερόλη, το κάπνισμα και η ηλικία.



**Εικόνα 5. Μηχανισμοί μέσω των οποίων τα αιμοπετάλια επηρεάζουν την ρήξη της πλάκας.** Η ρήξη της πλάκας επηρεάζεται από τα αιμοπετάλια με διάφορους τρόπους. Τα αιμοπετάλια είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν την αγγειογένεση η οποία είναι καθοριστικός παράγοντας για την σταθερότητα της πλάκας και προάγουν την επιστράτευση λείων μυικών κυττάρων μέσω του CXCR4-SDF. Τα λεία μυικά κύτταρα είναι υπεύθυνα για την δημιουργία εξωκυττάριας ουσίας που σταθεροποιεί το ινώδες δίκτυο. Η δημιουργία του θρόμβου στις περιοχές ρήξης του ινώδους δικτύου που εκθέτει τα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας ξεκινά από τα αιμοπετάλια. (Nording HM, et al. Platelets in Inflammation and Atherogenesis. *Frontiers in Immunology* 2015;6: 98)



### 3.0 Κατηγορίες αντιθρομβωτικών παραγόντων

Για την αντιμετώπιση και πρόληψη των θρομβώσεων, χρησιμοποιούνται τα αντιαιμοπεταλιακά και τα αντιπηκτικά φάρμακα. Τα αντιαιμοπεταλιακά βρίσκουν εφαρμογή στην αρτηριακή θρόμβωση διότι αυτοί οι θρόμβοι είναι πλούσιοι σε αιμοπετάλια, κάτι το οποίο δεν ισχύει για τους φλεβικούς θρόμβους οι οποίοι έχουν μικρή περιεκτικότητα αιμοπεταλίων. Τα αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται στην πρόληψη και θεραπεία των φλεβικών κυρίως θρομβώσεων. Καθένα απ'αυτά τα αντιθρομβωτικά έχει τον δικό του μηχανισμό δράσης, ενώ εμφανίζουν παρόμοιες παρενέργειες όπως η αιμορραγία.

#### 3.1 Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και μηχανισμοί δράσης

Τα αντιαιμοπεταλιακά χρησιμοποιούνται στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των αθηροσκληρωτικών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, τόσο των εγκατεστημένων όσο και των παροδικών. Αυτά τα φάρμακα ελαττώνουν τον κίνδυνο για αγγειακά συμβάματα στους υψηλού κινδύνου ασθενείς λόγω αθηρωματικής νόσου, ενώ ελαττώνουν και τον κίνδυνο υποτροπής στους ασθενείς με συμπτωματική στένωση καρωτίδας. Τα αντιαιμοπεταλιακά που χορηγούνται σε ισχαιμικό μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ είναι οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) (ασπιρίνη και τριφλουζάλη), οι ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> (κλοπιδογρέλη), και οι αναστολείς των φωσφοδιεστερασών (σιλοσταζόλη, διπυριδαμόλη). Αυτά που χρησιμοποιούνται περισσότερο στην πρακτική κλινική πράξη είναι η ασπιρίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη, η κλοπιδογρέλη, και η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για ορισμένο χρονικό διάστημα [8].

### 3.1.1 Αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1)

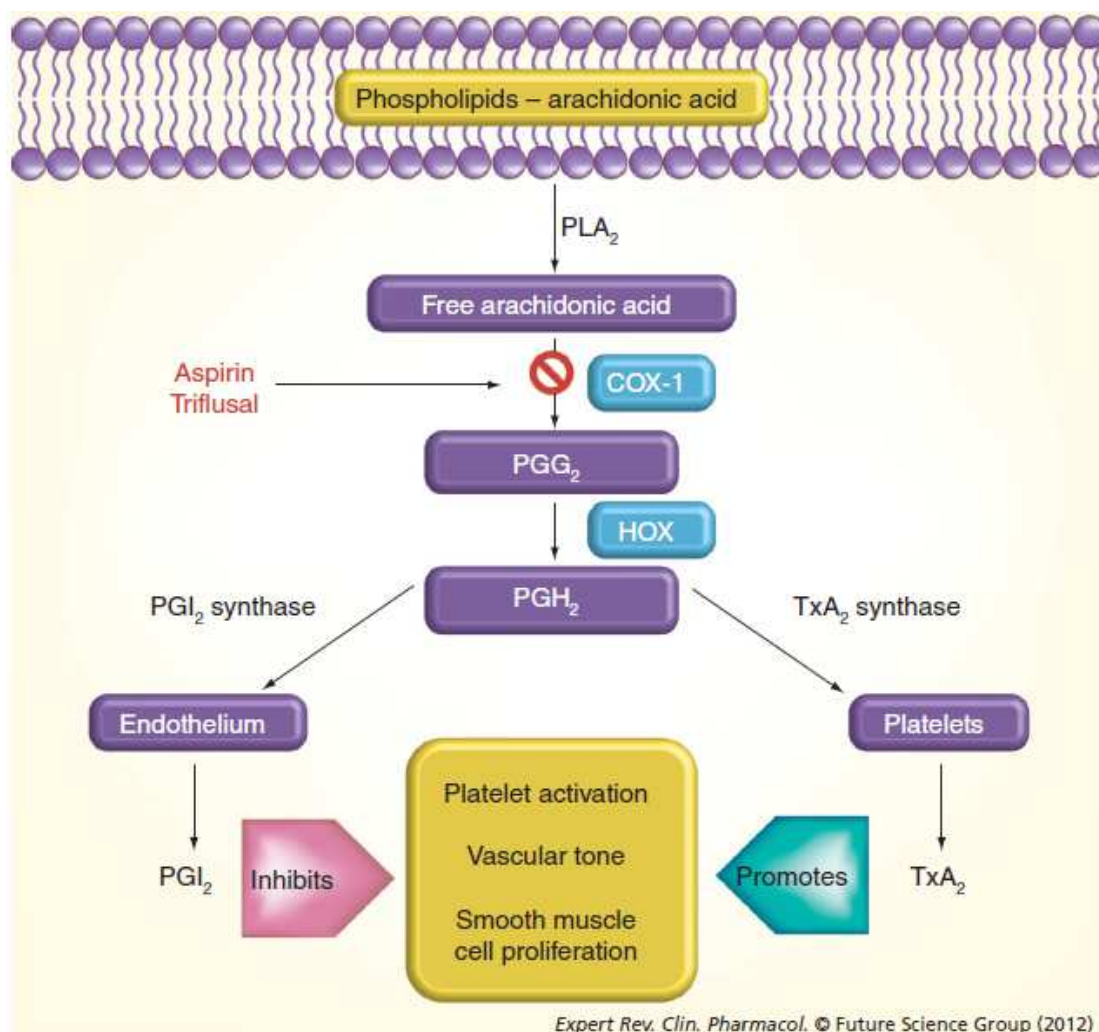
#### 3.1.1.1 Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη αναστέλλει με τρόπο μη αντιστρεπτό την κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1) εμποδίζοντας την παραγωγή της Α2-θρομβοξάνης (TX-A2) και κατά συνέπεια την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η πλήρης αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων επιτυγχάνεται μέσα σε μία περίπου ώρα. Η βιοδιαθεσιμότητα της ασπιρίνης είναι περίπου 40-50% ενώ ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα είναι 15-20 λεπτά, και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Η δράση της ασπιρίνης στα αιμοπετάλια διαρκεί όσο και η ζωή των αιμοπεταλίων, δηλαδή 7 με 10 ημέρες. Ο μυελός των οστών όμως μετά την χορήγησή της παράγει νέα αιμοπετάλια με φυσιολογική λειτουργία [9] (εικόνα 6).

Αξίζει να αναφερθεί, ότι ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν ασπιρίνη έχουν μικρότερη αποτελεσματικότητα στην θεραπεία, ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ως αντίσταση στην ασπιρίνη [10]. Η αντίσταση στην ασπιρίνη είναι δύσκολο να προσδιοριστεί με ακρίβεια σε τί ποσοστό των ασθενών εμφανίζεται, και οφείλεται στην μη συμμόρφωση του ασθενούς, στην ηλικία, στο σωματικό βάρος, στην αλληλεπίδραση με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και σε γενετικούς πολυμορφισμούς. Η ασπιρίνη είναι το φάρμακο που χρησιμοποιείται περισσότερο στην θεραπεία της οξείας φάσης και στην δευτερογενή πρόληψη των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ, ενώ και αυτή όπως και τα υπόλοιπα αντιαιμοπεταλιακά εμφανίζει ως συχνότερη επιπλοκή την αιμορραγία.

### 3.1.1.2 Τριφλουζάλη

Η τριφλουζάλη μοιάζει ως προς τον τρόπο δράσης με την ασπιρίνη καθώς αναστέλλει με τρόπο μόνιμο την δράση της COX-1, ωστόσο έχει διαφορετικά από την ασπιρίνη φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά. Εκτός από την COX-1 η τριφλουζάλη αναστέλλει τις φωσφοδιεστεράσες των αιμοπεταλίων, αυξάνοντας την συγκέντρωση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (c-AMP) και της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (c-GMP) [11] (εικόνα 6).



**Εικόνα 6. Μηχανισμός δράσης των αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-1.** (Αναδημοσιεύεται κατόπιν άδειας, Taylor & Francis, Kalantzi K. et al., Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: current knowledge and future perspectives, Expert Review of Clinical Pharmacology. 2012 May;5(3):319-36)

### 3.1.2 Ανταγωνιστές του υποδοχέα P2-Y12 – Θεινοπυριδίνες

#### 3.1.2.1 Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη είναι προφάρμακο που απορροφάται στο έντερο και μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη της clopidogrel active metabolite (CAM), που αναστέλλει με τρόπο εκλεκτικό και μη αντιστρεπτό την δράση του ADP. Η κλοπιδογρέλη είναι ανενεργή ουσία και προκειμένου να παραχθεί ο ενεργός μεταβολίτης απαιτούνται δύο φάσεις οξειδωσης στο κυτόχρωμα P-450 [12]. Η μέγιστη αναστολή του P2-Y12 συμβαίνει σε 3 με 5 ημέρες πράγμα το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χορηγείται για την δευτερογενή πρόληψη ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Προκειμένου να αποφευχθεί αυτή η καθυστέρηση, χορηγείται δόση φόρτισης του φαρμάκου (300-600mg) που οδηγεί στην μείωση του χρόνου δράσης σε 2-5 ώρες μετά την λήψη.

Η κυριότερη επιπλοκή της κλοπιδογρέλης είναι, όπως άλλωστε και των υπολοίπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, η αιμορραγία εκ του γαστρεντερικού. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο κίνδυνος θα μπορούσε να συγχρηγηθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Ωστόσο κλινικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να μειώσουν την αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης. Κατά συνέπεια η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς με κίνδυνο γαστρορραγίας [13].

Όπως με την ασπιρίνη, έτσι και με την κλοπιδογρέλη ένα ποσοστό των ασθενών παρουσιάζει αντίσταση στην κλοπιδογρέλη [14]. Οι κυριότερες αιτίες εμφάνισης αντίστασης στην κλοπιδογρέλη, είναι οι πολυμορφισμοί ισοενζύμων του κυτοχρώματος P-450, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ελαττωμένη απορρόφηση του φαρμάκου (εικόνα 7).

### 3.1.2.2 Πρασουγρέλη

Η πρασουγρέλη είναι ένα προφάρμακο, και ο ενεργός μεταβολίτης της- Prasugrel Active Metabolite (PAM), ανταγωνίζεται με τρόπο εκλεκτικό μη αντιστρεπτό τον υποδοχέα P2-Y12. Η πρασουγρέλη έχει ταχύτερη δράση συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη (30 λεπτά έως 4 ώρες) από την στιγμή της χορήγησης, ενώ ο χρόνος ημιζωής είναι 2-15 ώρες [15]. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν επεισόδια αιμορραγίας. Η πρασουγρέλη σημειώνεται ότι αντενδείκνυται, όπως θα αναφερθούμε παρακάτω, στην θεραπεία των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, λόγω της αυξημένης συχνότητας αιμορραγικών επιπλοκών (εικόνα 7).

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Group	Thienopyridine	Thienopyridine	Cyclopentyltriazolopyrimidine	ATP analogue
Route	Oral	Oral	Oral	Intravenous
Prodrug	Yes	Yes	No	No
Onset	120-360 min	60-120 min	30 min	3-6 min
Offset	5 days	7 days	5 days	30-60 min
Reversible	No	No	Yes	Yes
Dosing for PCI	LD: 600mg, MD: 75 mg/day	LD: 60mg, MD: 10 mg/day	LD: 180mg, MD: 90 mg / 2x day	LD: 30mcg/kg, MD: 4 mcg/kg/min
Dosing for bridging	-	-	-	LD: none MD: 0.75 mcg/kg/min
Dosing adjustments	None	5 mg/day if older than 75 years or <60kg	None	None
Contraindications	Active bleeding	Active bleeding, history of TIA or stroke	Active bleeding, ICH, severe hepatic impairment	Active bleeding
Drug interactions	CYP2C19 inhibitors	None identified	Avoid potent CYP3A4 inhibitors or inducers, caution with P-gp/CYP3A4 substrates	Initiation of clopidogrel should be delayed until cangrelor is stopped

**Εικόνα 7. Χαρακτηριστικά των ανταγωνιστών του υποδοχέα P2-Y12.** (Αναδημοσιεύεται κατόπιν άδειας, Tsoumani M, Tselepis AD, Antiplatelet Agents and Anticoagulants: From Pharmacology to Clinical Practice, Current Pharmaceutical Design, 2017;23(9):1279-1293)

### 3.1.3 Τικαγκρελόρη

Η τικαγκρελόρη ανταγωνίζεται τον υποδοχέα P2-Y12 με τρόπο εκλεκτικό και αντιστρεπτό, εν αντιθέσει με τις θεινοπυριδίνες. Η τικαγκρελόρη δεν είναι προφάρμακο όπως η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη, και προσδένεται στον στόχο της ατούσια. Η τικαγκρελόρη επιτυγχάνει μεγαλύτερη αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, και η δράση της αντιστρέφεται ταχύτερα συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη μετά την διακοπή χορήγησης του φαρμάκου [16]. Ένα άλλο χαρακτηριστικό της είναι ότι δεν εμφανίζει αντιστάση όπως η κλοπιδογρέλη. Η τικαγκρελόρη είναι εκτός έγκρισης για την θεραπεία των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων διότι, όπως αναφέρεται παρακάτω και με τα έως τώρα δεδομένα, δεν παρουσιάζει κάποιο όφελος στην πρόληψη, ενώ αντίθετα σχετίζεται με μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών (εικόνα 7).

### 3.1.4 Αναστολείς των φωσφοδιεστερασών

#### 3.1.4.1 Διπυριδαμόλη

Η διπυριδαμόλη αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω της αναστολής της φωσφοδιεστεράσης-5 (PDE-5), και αυξάνοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του c-GMP. Επίσης μέσω της αναστολής του υποδοχέα Equilibrative Nucleoside Transporter-1 (ENT-1) επιτυγχάνεται η αντιφλεγμονώδης και αγγειοδιασταλτική δράση της [17].

#### 3.1.4.2 Σιλοσταζόλη

Η σιλοσταζόλη αναστέλλει με τρόπο αντιστρεπτό την φωσφοδιεστεράση-3, εμποδίζοντας την παραγωγή του c-AMP και την ενεργοποίηση και συσώρευση των αιμοπεταλίων. Επίσης η σιλοσταζόλη προσδένεται στον υποδοχέα (ENT-1), προκαλώντας αύξηση της συγκέντρωσης της αδενοσίνης στο πλάσμα, και αυτό εξηγεί την αντιφλεγμονώδη και αγγειοδιασταλτική δράση αυτού του φαρμάκου [18].

## 3.2 Αντιπηκτικά

Η δεύτερη μεγάλη κατηγορία αντιθρομβωτικών παραγόντων είναι τα αντιπηκτικά. Στους ασθενείς που έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εξαιτίας αθηρωματικής νόσου ή νόσου των μικρών αγγείων έχουν θέση μόνο τα αντιαιμοπεταλιακά καθώς υπερέχουν έναντι των αντιπηκτικών τόσο σε θέμα ασφάλειας όσο και σε θέμα αποτελεσματικότητας. Τα αντιπηκτικά χορηγούνται για πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σε ασθενείς με μηχανική καρδιακή βαλβίδα [19-20].

### 3.2.1 Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ επηρεάζουν την σύνθεση των βιταμινο-Κ εξαρτώμενων παραγόντων πήξης (II, VII, IX, X, πρωτείνες S και C), αποτρέποντας την καρβοξυλιωσή τους και άρα την σύνδεσή τους με ιόντα ασβεστίου (Ca), και προκαλώντας κατ'αυτόν τον τρόπο λειτουργική ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ [21]. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ μεταβολίζονται στο ήπαρ (P-450) όπου μεταβολίζονται και πολλά άλλα φάρμακα. Έτσι εξηγούνται και οι πολλές αλληλεπιδράσεις των κουμαρινικών με άλλα φάρμακα [22]. Παρά το ότι είναι φάρμακα αποτελεσματικά και ασφαλή όσον αφορά την αντιπηκτική τους δράση, η διαχείρισή τους είναι αρκετά απαιτητική λόγω του ότι έχουν ιδιαίτερη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική, ενώ τα οφέλη της αντιπηκτικής θεραπείας είναι άμεσα συνδεδεμένα με την επίτευξη και σταθεροποίηση της τιμής του INR. Η συχνότερη επιπλοκή από την μη σωστή ρύθμιση του INR είναι το ισχαιμικό ΑΕΕ και η αιμορραγία [23] (εικόνα 8).

### 3.2.2 Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα Χα (DOACS)

#### 3.2.2.1 Νταμπιγκατράνη

Η νταμπιγκατράνη είναι ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Εμποδίζει την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική και κατά συνέπεια την επέκταση του θρόμβου. Η νταμπιγκατράνη αντίθετα με την μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη που αναστέλλει μόνο την ελεύθερη θρομβίνη, αναστέλλει και την ελεύθερη και την προσδεμένη με την ινική θρομβίνη. Το κύριο πλεονέκτημα της νταμπιγκατράνης, όπως και των άλλων DOACS, έναντι των κουμαρινικών είναι ότι δεν απαιτείται παρακολούθηση της δράσης της αντιπηκτικής αγωγής με μέτρηση του INR [24] (εικόνα 8).

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
Inhibition Target	VKORCI	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Prodrug	No	Yes	No	No	No	No
Liver metabolism	CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, 3A4	~20%	~66%	CYP3A4	CYP3A4	Minimal
Bioavailability, %	100	6.5%	80*	60	50	34
Dosing	Once-daily	Twice-daily	Once- or twice-daily	Twice-daily	Once-daily	Once-daily
Time to peak	4-5 days	2 h	3h	3h	1-2h	-
Half-life, h	40	12-17	7-11	12	9-11	19-20
Renal excretion, %	None	80	36	27	50	17
Interactions	Multiple	P-gp	CYP3A4/P-gp	CYP3A4/P-gp	P-gp	Minimal
Dosage form	Tablet	Capsule	Tablet	Tablet	Tablet	Capsule
Specific antidote	No	Idarucizumab	Andexanet alpha**	Andexanet alpha**	Andexanet alpha**	None
Current status	Licensed	Licensed	Licensed	Licensed	Licensed	Phase III for thromboprophylaxis

**Εικόνα 8. Χαρακτηριστικά των από του στόματος αντιπηκτικών.** (Αναδημοσιεύεται κατόπιν άδειας, Tsoumani M, Tselepis AD, Antiplatelet Agents and Anticoagulants: From Pharmacology to Clinical Practice, Current Pharmaceutical Design, 2017;23(9):1279-1293)

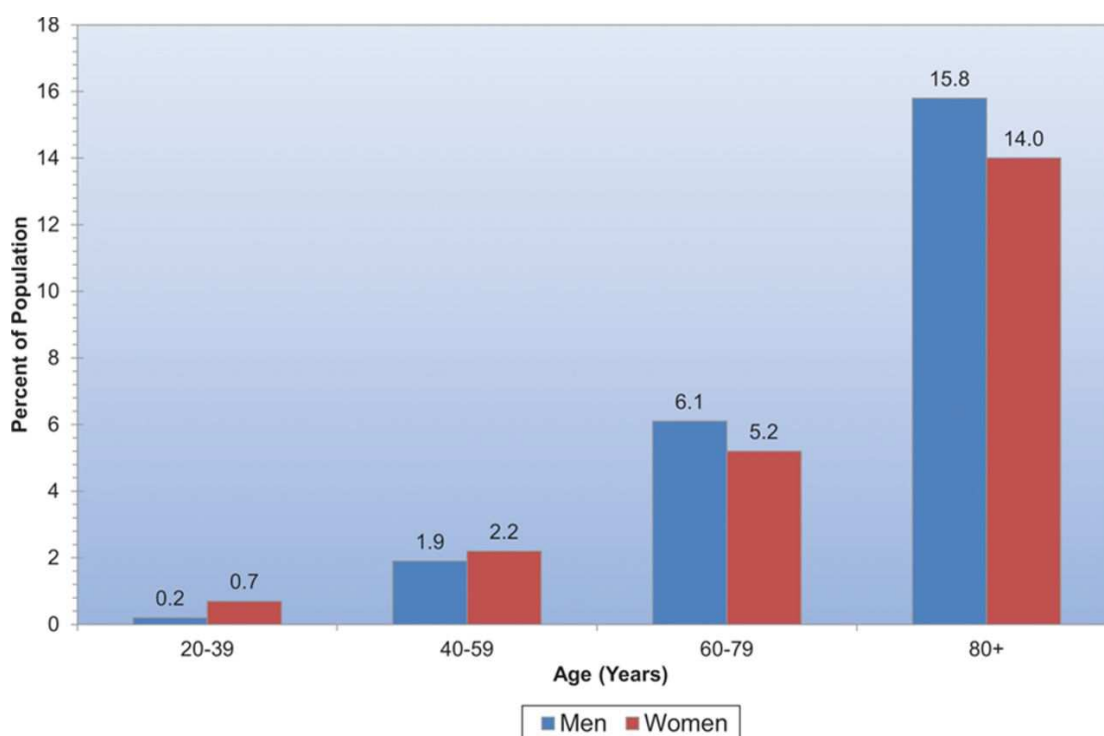


### 3.2.2.2 Ριβαροξαμπανη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη

Πρόκειται για άμεσους ανταγωνιστές του παράγοντα Χα, που αναστέλλουν με αυτόν τον τρόπο την μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η συχνότερη επιπλοκή των DOACS είναι η αιμορραγία ωστόσο το προφίλ ασφάλειας σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι καλύτερο [25] (εικόνα 8).

## 4.0 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια χαρακτηρίζονται από βλάβη του εγκεφαλικού ιστού που αποδίδεται σε αγγειακό αίτιο, και προκαλείται είτε από διακοπή του αίματος στην πάσχουσα περιοχή (ισχαιμικά ΑΕΕ), είτε από διαρροή αίματος ως επακόλουθο της ρήξης ενός αγγείου (αιμορραγικά ΑΕΕ). Τα ΑΕΕ αποτελούν την δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως μετά την ισχαιμική καρδιακή νόσο ενώ ο επιπολασμός τους αυξάνεται μετά τα 40 έτη [26]. Τα ποσοστά διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την φυλή, την περιοχή και το μορφωτικό επίπεδο (εικόνα 9). Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν ένα σημαντικότατο αίτιο μόνιμης αναπηρίας και οδηγούν σε τεράστιες οικονομικές συνέπειες παγκοσμίως [27].



**Εικόνα 9. Επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων με βάση την ηλικία και το φύλο.** (Αναδημοσιεύεται κατόπιν άδειας, Dariush Mozaffarian et al., Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update, Circulation 2015, Volume: 131, Issue: 4, Pages: e29-e322, <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000000157>, Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved)

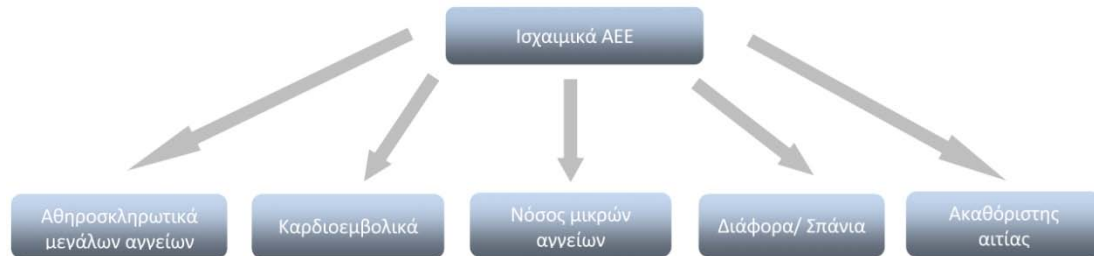
## 4.1 Ισχαιμικά και παροδικά ΑΕΕ

Ως ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται η αιφνίδια εγκατάσταση νευρολογικού ελλείματος (διάρκειας μεγαλύτερης των 24 ωρών), που προκαλείται από την παθολογική απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου του εγκεφάλου και οδηγεί στην απώλεια εγκεφαλικών κυττάρων ή κυττάρων του αμφιβληστροειδούς [28].

Τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (transient ischemic attack-TIA) είναι παροδικά επεισόδια νευρολογικής δυσλειτουργίας, τα οποία οφείλονται σε εστιακή ισχαιμία του εγκεφάλου και τα οποία δεν καταλήγουν σε έμφρακτο. Από απόψεως αιτιοπαθολογικής διακρίνονται στα TIA χαμηλής παροχής από αθηροσκληρωτική νόσο μεγάλων αγγείων, στα TIA οφειλόμενα σε εμβολικό μηχανισμό και σε αυτά λόγω νόσου των μικρών αγγείων [29]. Ο κίνδυνος ενός εμφράκτου αυξάνεται κατά 10-15% στους πρώτους 3 μήνες, με τα περισσότερα από αυτά να συμβαίνουν τις πρώτες 2 ημέρες σε ασθενείς που έχουν υποστεί TIA [30]. Συνεπώς απαιτείται άμεση διερεύνηση και αντιμετώπιση.

### 4.1.1 Ταξινόμηση ισχαιμικών ΑΕΕ

Τα ισχαιμικά ΑΕΕ οφείλονται σε διαφορετικές αιτίες και προκαλούνται μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Οι δύο κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι η εμβολή και η νόσος των μικρών αγγείων. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ ταξινομούνται, ανάλογα την υποκείμενη αιτία, με βάση την κατάταξη TOAST που είναι και η πιο διαδεδομένη. Η κατά TOAST κατάταξη χωρίζει τα ισχαιμικά ΑΕΕ σε 5 κατηγορίες που είναι α) τα αθηροσκληρωτικά ΑΕΕ των μεγάλων αγγείων, β) τα καρδιοεμβολικά, γ) η νόσος των μικρών αγγείων, δ) τα ΑΕΕ που οφείλονται σε διάφορα ή σπάνια αίτια και ε) τα ΑΕΕ ακαθόριστης αιτίας. Τα συχνότερα είναι τα επεισόδια που οφείλονται σε καρδιοεμβολικό μηχανισμό, ενώ τα αθηροσκληρωτικά αποτελούν το 15-25% των συνολικών ισχαιμικών ΑΕΕ [5] (εικόνα 10).



**Εικόνα 10. Ταξινόμηση των ισχαιμικών ΑΕΕ κατά TOAST**

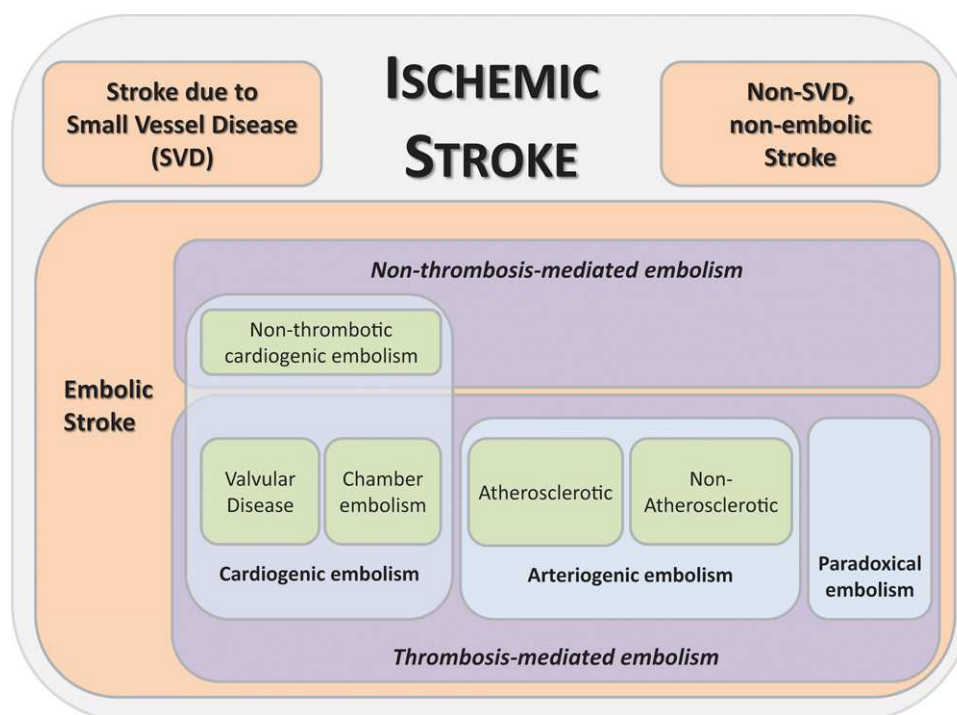
#### 4.1.2 Αθηροσκληρωτικά ΑΕΕ

Στην κατηγορία των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ υπάγονται τα επεισόδια που οφείλονται σε αθηροσκληρωτική νόσο της έσω καρωτίδος, σε ενδοκράνια αθηροσκληρωτική νόσο και τα παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά που οφείλονται σε χαμηλή παροχή λόγω αθηροσκληρωτικής νόσου μεγάλων αγγείων.

Η αθηροσκλήρωση των μεσαίων και μεγάλων αγγείων που αιματώνουν τον εγκέφαλο αποτελεί μία πολύ συχνή αιτία ισχαιμικών ΑΕΕ (την δεύτερη μετά τα καρδιοεμβολικά σύμφωνα με την κατάταξη TOAST). Έχει παρατηρηθεί ότι στους λευκούς είναι συχνότερη η εξωκράνια προσβολή ενώ στους ασιάτες και τους αφρικανούς η ενδοκράνια [31].

## 4.2 Μηχανισμοί αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ

Οι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί κάποιος ασθενής με αθηροσκληρωτική νόσο να υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ο θρομβοεμβολισμός, η υποαιμάτωση και η απόφραξη μικρών διαπιτραινόντων αρτηριακών κλάδων [32] (εικόνα 11).



**Εικόνα 11. Παθοφυσιολογική ταξινόμηση των ισχαιμικών ΑΕΕ.** (Αναδημοσιεύεται κατόπιν άδειας, Wolters Kluwer Health, inc., Circulation, Embolic Stroke, George Ntaios and Robert G. Hart 2017;136(25):2403-2405)

### 4.2.1 Θρομβοεμβολισμός

Στους ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο συμβαίνει η απρόβλεπτη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, που προκαλεί την ενεργοποίηση και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων με την δημιουργία του θρόμβου. Ο θρόμβος ανάλογα με την θέση του στο αγγειακό δίκτυο και το μέγεθός του, μπορεί να προκαλέσει ολική απόφραξη της αρτηρίας (in situ θρομβοαπόφραξη), ή θρομβογόνα έμβολα που μεταφέρονται με το αίμα σε περιφερικότερα τμήματα του αγγειακού δικτύου (αρτηριο-αρτηριακή εμβολή). Η αρτηριο-αρτηριακή

εμβολή είναι ο συχνότερος μηχανισμός από τους δύο και είναι ο κύριος μηχανισμός ΑΕΕ στους ασθενείς με καρωτιδική νόσο προκαλώντας έμβολα στην μέση εγκεφαλική, στην πρόσθια και οπίσθια εγκεφαλική, την πρόσθια χοριοειδή και στους αμφιβληστροειδείς. Στους ασθενείς με ενδοκρανιακή αθηροθρόμβωση, μπορεί να συμβεί τόσο η *in situ* θρομβοαπόφραξη όσο και η αρτηριο-αρτηριακή εμβολή [33-34].

#### 4.2.2 Υποαιμάτωση

Η υποάρδευση προκαλεί μειωμένη παροχή αίματος και οξυγόνου σε ορισμένες ευαίσθητες περιοχές του εγκεφάλου που αποκαλούνται μεθόριες ζώνες. Οι μεθόριες περιοχές βρίσκονται στο όριο δύο διαφορετικών αρτηριακών κατανομών, μεταξύ κλάδων που δεν αναστομόνονται μεταξύ τους. Τα μεθοριακά έμφρακτα χωρίζονται με βάση την ταξινόμηση Damasio και Bogdouslavsky σε δύο υποκατηγορίες ανάλογα με την εντόπισή τους: α) τα έμφρακτα της φλοιώδους περιοχής (έξω μεθορίου ζώνης) μεταξύ της μέσης και πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, καθώς και μεταξύ της μέσης και της οπίσθιας εγκεφαλικής και β) τα έμφρακτα της υποφλοιώδους περιοχής (έσω μεθορίου ζώνης) μεταξύ πρόσθιας-μέσης-οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας και αρτηρίας του Heubner ή της πρόσθιας χοριοειδούς, και συχνά έχουν περικολιακή εντόπιση [35]. Πολύ συχνά των έμφρακτων υποαιμάτωσης προηγούνται σοβαρά υποτασικά και συγκοπτικά επεισόδια ή ακόμα και ΤΙΑ, ενώ μπορεί να εκδηλωθούν με κυμαινόμενα συμπτώματα.

#### 4.2.3 Απόφραξη διαιτραινότων κλάδων

Τα έμφρακτα των μικρών διαιτραινότων κλάδων μοιάζουν από απόψεως παθοφυσιολογικής και απεικονιστικής με τα κενотоπιώδη έμφρακτα, όμως αυτό που τα διακρίνει είναι ότι τα τοιχώματα των αγγείων στα κενотоπιώδη έμφρακτα υφίστανται λιποϋαλίνωση, ενώ αυτά των διαιτραινότων κλάδων προσβάλλονται από αθηροσκλήρωση. Αυτά τα έμφρακτα αφορούν κυρίως υποφλοιώδεις περιοχές και εκδηλώνονται συνήθως με κυμαινόμενα συμπτώματα και προοδευτική επιδείνωση της κλινικής εικόνας [36].

### 4.3 Παράγοντες κινδύνου αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης κατηγοριοποιούνται σε μη τροποποιήσιμους όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, το θετικό οικογενειακό ιστορικό πρωιμης καρδιαγγειακής νόσου και σε τροποποιήσιμους παράγοντες όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η κατανάλωση οινοπνεύματος και η παχυσαρκία [37- 40] (εικόνα 12). Ο κίνδυνος για ΑΕΕ αυξάνεται σε ασθενείς που έχει προηγηθεί ΤΙΑ, ΑΕΕ ή πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντισυλληπτικά, αρμονική θεραπεία υποκατάστασης, ή νοσούν από καταστάσεις υπερπηκτικότητας (έλλειψη πρωτεϊνών s, c και αντιθρομβίνης, μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden και της προθρομβίνης G20210A).

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν πολύ σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα αθηροσλήρυνσης. Προς αυτή την κατεύθυνση, είναι χρήσιμο οι ασθενείς να υποβάλλονται σε screening πίεσεως καθώς και σε θεραπεία για την ρύθμισή της εφόσον παρατηρούνται υψηλές τιμές. Η δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από χαμηλή τιμή HDL και υψηλή τιμή LDL και τριγλυκεριδίων. Οι ασθενείς με δυσλιπιδαιμία εμφανίζουν έναν επίσης πολύ αυξημένο κίνδυνο αγγειακών επιπλοκών, και σύμφωνα με μελέτες η χορήγηση στατίνης ελαττώνει τον κίνδυνο ΑΕΕ ακόμη και αν οι ασθενείς έχουν αυξημένη HDL ή χαμηλή LDL [41]. Σύμφωνα με την μελέτη The Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL), η χορήγηση atorβαστατίνης 80 mg ημερησίως τεκμηρίωσε όφελος για την δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ ή ΤΙΑ [42].

Συνεπώς είναι μείζονος σημασίας η πρόληψη και η σωστή ρύθμιση των αθηροσκληρωτικών παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία, διότι συμβάλλει στην μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της συχνότητας των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Προδιαθεσικοί παράγοντες αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ	
Μη τροποποιήσιμοι	Τροποποιήσιμοι
Ηλικία	Αρτηριακή υπέρταση
Φύλο	Υπερλιπιδαιμία
Φυλή	Σακχαρώδης διαβήτης
Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου	Κάπνισμα
Γονιδιακοί παράγοντες	Παχυσαρκία
	Καθιστική ζωή
	Χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σκληρόδερμα, αγγειίτιδες)
	Υπερπηκτικές καταστάσεις (έλλειψη πρωτεϊνών C, S, αντιθρομβίνης, μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden και της προθρομβίνης G 20210 A)
	Επίκτητες υπερπηκτικές καταστάσεις (εγκυμοσύνη, καρκίνος, αντισυλληπτικά)
	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
	Κατανάλωση οινοπνεύματος
	Συναισθηματικές καταστάσεις
	Χημειοθεραπεία- Ακτινοθεραπεία

**Εικόνα 12. Παράγοντες κινδύνου αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ**



## **B. Ειδικό μέρος**

## 5.0 Αντιθρομβωτική αγωγή στα αθηροσκληρωτικά ΑΕΕ. Επιλογή κατάλληλης θεραπείας

### 5.1 Θεραπεία οξείας φάσης

Εφόσον τεθεί η διάγνωση του ισχαιμικού ΑΕΕ, ο πρωταρχικός στόχος θα πρέπει να είναι η αναστροφή και πρόληψη της εγκεφαλικής βλάβης. Η απόφραξη μίας εγκεφαλικής αρτηρίας έχει ως συνέπεια την μείωση της αιματικής ροής στην περιοχή του εγκεφάλου που αρδεύει. Η πτώση της παροχής του αίματος στο μηδέν, προκαλεί τον θάνατο του παρεγχύματος του εγκεφάλου σε 4 έως 10 λεπτά. Εάν βελτιωθεί ή αποκατασταθεί η αιματική ροή σε σύντομο χρονικό διάστημα, ο ασθενής υφίσταται παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η κεντρική περιοχή του εμφράκτου περιβάλλεται από την λυκοφωτική περιοχή (penumbra), που είναι μεν ισχαιμική περιοχή, αλλά εάν η αγγειακή ροή αποκατασταθεί, μπορεί να ανακτήσει την λειτουργία της. Εάν αντίθετα η αιματική ροή δεν αποκατασταθεί, τότε η penumbra υφίσταται έμφρακτο, και ως εκ τούτου η διάσωση της penumbra αποτελεί τον κύριο στόχο της θεραπείας στην οξεία φάση [43-44].

#### 5.1.1 Υποστηρικτική αντιμετώπιση

Η υποστηρικτική φροντίδα του ασθενούς στην οξεία φάση θα πρέπει να εστιάζει στην αναπνοή και στις αεροφόρες οδούς, στην διόρθωση των επιπέδων της γλυκόζης στον ορό και των λοιμώξεων, καθώς και στην αντιμετώπιση πιθανού εγκεφαλικού οιδήματος. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελαττώνεται εάν είναι  $>185/110\text{mmHg}$  και ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε θρομβόλυση [45], αλλά δεν θα πρέπει να κατακρημνίζεται λόγω του ότι η παροχή του αίματος στην penumbra εξαρτάται από την αρτηριακή πίεση. Μεγάλης προσοχής χρήζουν τα εγκεφαλικά επεισόδια του οπίσθιου κρανιακού βοθρου, καθώς υπάρχει ο κίνδυνος εγχολεασμού.

## 5.1.2 Αντ αιμοπεταλιακή αγωγή στην οξεία φάση των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ

Για την επείγουσα αντιμετώπιση των οξέων ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων η μόνη ενδεδειγμένη αντ αιμοπεταλιακή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι είναι η ασπιρίνη. Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση που περιελάμβανε οκτώ κλινικές μελέτες και 41.483 συνολικά ασθενείς, η καθημερινή λήψη ασπιρίνης σε δόση 160-300mg με έναρξη της αγωγής εντός των πρώτων 48 ωρών από την εγκατάσταση του επεισοδίου, μείωσε τον κίνδυνο πρώιμης υποτροπής χωρίς να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, ενώ παράλληλα βελτίωσε την μακροχρόνια έκβαση [46]. Για τους ασθενείς που ήδη βρίσκονται σε αγωγή με ασπιρίνη και υφίστανται ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να τεκμηριώνουν ότι η αλλαγή αντιθρομβωτικού παράγοντα μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής και ως εκ τούτου δεν είναι απαραίτητη η αντικατάστασή της. Για τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ενδοφλέβια θρομβόλυση, η έναρξη της ασπιρίνης μπορεί γίνει αφού περάσουν 24 ώρες από την χορήγηση της αλτεπλάσης [47].

## 5.2 Αντιθρομβωτική αγωγή στην χρόνια φάση των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ

### 5.2.1 Αντ αιμοπεταλιακά έναντι αντιπηκτικών

Τα μόνα αντιθρομβωτικά φάρμακα που προσφέρουν όφελος στην δευτερογενή πρόληψη των ισχαιμικών μη καρδιοεμβολικών ΑΕΕ είναι τα αντ αιμοπεταλιακά. Αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες εξέτασαν την χρήση αντιπηκτικών από το στόμα στην δευτερογενή πρόληψη αυτών των επεισοδίων.

Η μελέτη The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα μεγάλης δόσης βαρφαρίνης (INR 3-4,5) έναντι χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε ασθενείς με μικρής βαρύτητας μη

καρδιοεμβολικό ΑΕΕ ή ΤΙΑ, διεκόπη πρώιμα εξαιτίας πολύ συχνών αιμορραγικών επιπλοκών [48-49]. Η μελέτη επανεκκίνησε μετονομαζόμενη ESPRIT, συγκρίνοντας αυτή τη φορά μέτρια δόση βαρφαρίνης (INR 2-3) έναντι μονοθεραπείας με ασπιρίνη ή έναντι συνδυαστικής θεραπείας με ασπιρίνη και διπυριδαμόλη. Το αποτέλεσμα ήταν η μελέτη να διακοπεί και πάλι πρώιμα εξαιτίας των καλύτερων αποτελεσμάτων του συνδυασμού ασπιρίνης διπυριδαμόλης έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη [50]. Η ομάδα ασθενών που έλαβε βαρφαρίνη εμφάνισε αυξημένη συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών συγκριτικά με την ομάδα της ασπιρίνης [51].

Τα αποτελέσματα της ESPRIT επιβεβαίωσαν τα συμπεράσματα της μελέτης *comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke (WARSS)* που είχε γίνει νωρίτερα, και είχε συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της βαρφαρίνης (INR 1,4-2,8) έναντι της ασπιρίνης σε δόση 325mg ημερησίως σε 2.206 ασθενείς με μή καρδιοεμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ομάδα ασθενών με βαρφαρίνη εμφάνισε μη στατιστικά σημαντική αύξηση των μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών, χωρίς να εμφανίζει κάποια σημαντική βελτίωση στην πρόληψη υποτροπής των ισχαιμικών ΑΕΕ ή θανάτου [52].

Μία άλλη κλινική μελέτη που αξιολόγησε το όφελος της ασπιρίνης έναντι έναντι της βαρφαρίνης, ήταν η *Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis (WASID)* στην οποία έλαβαν μέρος ασθενείς που είχαν υποστεί ισχαιμικό ΑΕΕ οφειλόμενο σε ενδοκράνια στένωση. Σε αυτήν την μελέτη δεν αναδείχθηκε κάποια σημαντική διαφορά στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία, πλην όμως υπήρχε αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών στους ασθενείς υπό βαρφαρίνη [53].

## 5.2.2 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην δευτερογενή πρόληψη των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ

Τα αντιαιμοπεταλιακά αποτελούν τα φάρμακα πρώτης επιλογής στην δευτερογενή πρόληψη των αθηροσκληρωτικών ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Οι διαθέσιμες επιλογές είναι η ασπιρίνη, ο συνδυασμός ασπιρίνης και διπυριδαμόλης, η κλοπιδογρέλη, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη και η τριφλουζάλη.

### 5.2.2.1 Ασπιρίνη, Ασπιρίνη-Διπυριδαμόλη

Η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στην χρόνια φάση των ισχαιμικών μη καρδιοεμβολικών ΑΕΕ αξιολογήθηκε σε μία μετα-ανάλυση 16 μελετών και συμπεριέλαβε 43.000 ασθενείς. Οι ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη εμφάνισαν μία μείωση των σοβαρών αγγειακών επεισοδίων, των στεφανιαίων επεισοδίων και των εγκεφαλικών επεισοδίων έναντι της ομάδας ελέγχου χωρίς να συνδέεται με αύξηση των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών [54]. Η ασπιρίνη παρουσιάζει όμοια αποτελεσματικότητα στην δευτερογενή πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ όταν χορηγείται σε δόσεις μεταξύ 50 και 1500mg. Από την άλλη, υψηλές δόσεις του φαρμάκου προδιαθέτουν σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγιών εκ του γαστρεντερικού. Σε ασθενείς που χορηγούνται μακροχρονίως χαμηλές δόσεις ασπιρίνης (<325mg), ο κίνδυνος αιμορραγίας εκ του γαστρεντερικού είναι 2,5 φορές υψηλότερος συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν καθόλου ασπιρίνη [55-56]. Λαμβάνοντας υπόψιν το συνολικό όφελος του ασθενούς, ο αιμορραγικός κίνδυνος κατά την θεραπεία με ασπιρίνη είναι μικρότερος συγκριτικά με τον ισχαιμικό κίνδυνο που διατρέχει ο ασθενής εάν δεν λαμβάνει το φάρμακο [57].

Η ασπιρίνη έχει αξιολογηθεί από αρκετές κλινικές μελέτες στην δευτερογενή πρόληψη των μη καρδιοεμβολικών ισχαιμικών ΑΕΕ, τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και ως συνδυαστική θεραπεία με άλλα αντιαιμοπεταλιακά. Η European Stroke Prevention Study-2 (ESPS-2) ήταν μία διπλή τυφλή μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης έναντι της μονοθεραπείας με διπυριδαμόλη, της συνδυαστικής θεραπείας ασπιρίνης με διπυριδαμόλη και του εικονικού φαρμάκου. Η ασπιρίνη και η διπυριδαμόλη

είχαν παρόμοια αποτελέσματα στην δευτερογενή πρόληψη των μη καρδιοεμβολικών ισχαιμικών ΑΕΕ ενώ τα πλεονεκτήματα ήταν ακόμη μεγαλύτερα όταν τα δύο φάρμακα χορηγούνται συνδυαστικά [58].

Η Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT) ήταν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που εξέτασε την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης ως μονοθεραπεία έναντι συνδυαστικής θεραπείας ασπιρίνης με διπυριδαμόλη για την χρόνια φάση των αθηροσκληρωτικών ισχαιμικών επεισοδίων. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο θάνατος από όλα τα αγγειακά συμβάματα, το μη θανατηφόρο ισχαιμικό ΑΕΕ, το μη θανατηφόρο εμφραγμα του μυοκαρδίου και η μείζονα αιμορραγική επιπλοκή ανεξαρτήτως το ποιο θα συνέβαινε πρώτο. Μελετήθηκαν 1363 ασθενείς που έλαβαν μέτρια δόση ασπιρίνης (75mg) έναντι 1376 ασθενών που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία ασπιρίνης 75mg και διπυριδαμόλης 200mg δις ημερησίως. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μία υπεροχή του συνδυασμού ασπιρίνης-διπυριδαμόλης έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη [59].

### 5.2.2.2 Κλοπιδογρέλη

Εκτός της ασπιρίνης και του συνδυασμού ασπιρίνης-διπυριδαμόλης ένας άλλος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας που βρίσκει εφαρμογή στην δευτερογενή πρόληψη των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ είναι η κλοπιδογρέλη. Η μελέτη Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) αξιολόγησε την ασπιρίνη έναντι της κλοπιδογρέλης σε 19.185 ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ, εμφραγμα του μυοκαρδίου και περιφερική αρτηριακή νόσο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ασπιρίνη 325mg ημερησίως έναντι κλοπιδογρέλης 75mg ημερησίως. Η μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης νέου αγγειακού συμβάντος ήταν στατιστικά μη σημαντικός (5,32% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης έναντι 5,83% στην ομάδα της ασπιρίνης), ενώ και τα αποτελέσματα της ασφάλειας ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες [56].

Η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης αξιολογήθηκε και έναντι του συνδυασμού ασπιρίνης-διπυριδαμόλης στην κλινική μελέτη Aspirin and

Extendet Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke (ProFESS), η οποία έδειξε παρόμοια αποτελέσματα στην δευτερογενή πρόληψη του μη καρδιοεμβολικού ΑΕΕ ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές επιλογές, χωρίς να υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια [60].

Σε μία καταγραφή από την βάση δεδομένων του Athens Stroke Outcome Project, μελετήθηκε το όφελος της ασπιρίνης έναντι της κλοπιδογρέλης στην δευτερογενή πρόληψη ισχαιμικού μη καρδιοεμβολικού ΑΕΕ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα της καταγραφής, έδειξαν θεραπευτικό πλεονέκτημα στην ομάδα της κλοπιδογρέλης έναντι αυτής της ασπιρίνης, στην υποτροπή των ισχαιμικών ΑΕΕ για τους διαβητικούς ασθενείς. Η δεκαετής επιβίωση ήταν καλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη έναντι αυτών που έλαβαν ασπιρίνη [61].

Επίσης με βάση δεδομένα από το Athens Stroke Outcome Project, η πενταετής επιβίωση ασθενών με πρωτοεκδηλωθέν οξύ μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ ήταν καλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη έναντι αυτών που έλαβαν ασπιρίνη [62].

### 5.2.2.3 Ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη

Αντικείμενο κλινικών μελετών υπήρξε και η αποτελεσματικότητα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έναντι της μονοθεραπείας. Στην μελέτη Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke (MATCH) ελέγχθηκε η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη 75mg έναντι της συνδυαστικής θεραπείας κλοπιδογρέλης 75mg και ασπιρίνης 75mg στην δευτερογενή πρόληψη αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με πρόσφατο εγκατεστημένο ή παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Από τα αποτελέσματα της μελέτης δεν προέκυψε κάποιο όφελος στην πρόληψη από την διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έναντι της μονοθεραπείας, ενώ αντίθετα η ομάδα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας είχε σαφώς μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών [63].

Μία άλλη κλινική μελέτη, η Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) συνέκρινε τον συνδυασμό ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη στην δευτερογενή πρόληψη αγγειακών επεισοδίων. Μετά από μία παρακολούθηση 28 περίπου μηνών, η συχνότητα εμφάνισης αγγειακών συμβαμάτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν περίπου ίδια [64].

Συνοψίζοντας εξάγεται το συμπέρασμα από τις δύο τελευταίες κλινικές μελέτες ότι για την δευτερογενή πρόληψη των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ, η μακροχρόνια χορήγηση διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη δεν ενδείκνυται.

Οι ερευνητές εξέτασαν αντίθετα πιθανά οφέλη της συνδυαστικής θεραπείας με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη σε κάποιες ειδικές κατηγορίες αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ. Η κλινική κατάσταση στην οποία η διπλή αντισταμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει μεγαλύτερο όφελος στην δευτερογενή πρόληψη των μη καρδιοεμβολικών ΑΕΕ συγκριτικά με την μονοθεραπεία, είναι η αθηροσκλήρωση των μεγάλων ενδοκρανιακών αγγείων. Η μελέτη Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) εξέτασε την αποτελεσματικότητα της αγγειοπλαστικής έναντι της διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για χρονικό διάστημα 3 μηνών, σε ασθενείς με σοβαρή ενδοκρανιακή στένωση (70-99%). Η μελέτη διεκόπη νωρίς εξαιτίας των πολύ συχνών επιπλοκών στην ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική, ενώ τα συμπεράσματα που εξήχθησαν ήταν ότι ο κίνδυνος θανάτου και υποτροπής του ισχαιμικού ήταν μικρότερος στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά, συγκριτικά με τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική (14,7% έναντι 5,8%) [65].

Συνεπώς, στα ισχαιμικά ΑΕΕ που αποδίδονται σε ενδοκράνια στένωση μεγάλων αγγείων, η θεραπευτική προσέγγιση που προσφέρει μεγαλύτερο όφελος είναι διπλή αντισταμοπεταλιακή αγωγή για 3 μήνες, συνεχίζοντας μετά απ' αυτό το διάστημα με μονοθεραπεία.



#### 5.2.2.4 Θεραπεία ισχαιμικών ΑΕΕ μικρής βαρύτητας και παροδικών ΑΕΕ

Μία άλλη ειδική κατηγορία ισχαιμικών ΑΕΕ που η διπλή αντισταθμιστική αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με την μονοθεραπεία, είναι τα μικρής βαρύτητας ισχαιμικά μη καρδιοεμβολικά ΑΕΕ και τα παροδικά εγκεφαλικά επεισόδια υψηλού κινδύνου.

Η μελέτη Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) ήταν μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε 5.170 ασθενείς κινεζικού πληθυσμού που είχαν υποστεί οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μικρής βαρύτητας (NIHSS <4) ή παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο υψηλού κινδύνου. Η μία ομάδα έλαβε συνδυασμό ασπιρίνης κλοπιδογρέλης για 3 εβδομάδες και στην συνέχεια μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη 75mg για 3 μήνες, ενώ η άλλη έλαβε μονοθεραπεία με ασπιρίνη για 3 μήνες. Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την μελέτη μετά από 3 μήνες παρακολούθησης, ήταν ότι ο κίνδυνος υποτροπής του αγγειακού επεισοδίου, ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα της ασπιρίνης συγκριτικά με την ομάδα ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης (11,7% έναντι 8,2%), ενώ δεν υπήρχε κάποια στατιστικώς σημαντική διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων αιμορραγιών ή ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών [66].

Η μελέτη Platelet-oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) ήταν μία διεθνής διπλή τυφλή μελέτη, η οποία αξιολόγησε το όφελος της πρώιμης χορήγησης διπλής αντισταθμιστικής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη, για χρονικό διάστημα 3 μηνών, σε ασθενείς με μικρής βαρύτητας ισχαιμικό ΑΕΕ (NIHSS<3) ή παροδικό ΑΕΕ υψηλού κινδύνου. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα διότι οι ασθενείς που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών. Ταυτόχρονα όμως η ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας εμφάνισε μικρότερο ποσοστό υποτροπών των αγγειακών συμβαμάτων συγκριτικά με την ομάδα της ασπιρίνης. Καθώς οι ερευνητές προχώρησαν σε μία πιο λεπτομερή ανάλυση του οφέλους σε

συνάρτηση με την διάρκεια της θεραπείας, διαπίστωσαν ότι το κλινικό όφελος που παρείχε η συνδυαστική θεραπεία με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη ήταν μεγαλύτερο κατά τις πρώτες 7 ημέρες και τις πρώτες 30 ημέρες συγκριτικά με το όφελος στις 90 ημέρες. Από την άλλη ο αιμορραγικός κίνδυνος ήταν μικρότερος κατά τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας συγκριτικά με μία πιο παρατεταμένη χορήγηση από την 8η έως την 90η ημέρα [67].

Εν κατακλείδι και σύμφωνα με τα συμπεράσματα των CHANCE και POINT, ασθενείς με μικρής βαρύτητας ισχαιμικό μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ μπορούν να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για τις 3 πρώτες εβδομάδες, και μετά από αυτό το διάστημα να συνεχίσουν με μονοθεραπεία.

### 5.2.2.5 Τριφλουζάλη

Ένας άλλος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας του οποίου το όφελος εξετάστηκε στην δευτερογενή πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ είναι η τριφλουζάλη. Η μελέτη Comparison of Triflusal and Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients after Cerebral Infarction (TACIP) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της τριφλουζάλης έναντι της ασπιρίνης σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό ΑΕΕ, εγκατεστημένο ή παροδικό. Ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες ασθενών ενώ υπήρξε και μία σημαντική υπεροχή της τριφλουζάλης έναντι της ασπιρίνης στον κίνδυνο εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας (42% έναντι 20%) [68]. Η μελέτη Triflusal versus Aspirin for prevention of Cerebral Infarction (TAPIRSS) είχε παρόμοια αποτελέσματα τόσο ως προς την υποτροπή ισχαιμικών συμβαμάτων, όσο και ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας [69].

Η τριφλουζάλη εκτός της ασπιρίνης, συγκρίθηκε και με την κλοπιδογρέλη στην δευτερογενή πρόληψη των μη καρδιοεμβολικών ΑΕΕ στην μελέτη The Comparison of Triflusal and Clopidogrel Effects in Secondary Prevention of Stroke Based on Cytochrome P450 2C19 Genotyping (Maestro) με βάση τους πολυμορφισμούς του CYP2C19. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν

να λάβουν είτε 300mg τριφλουζάλης δις ημερησίως, είτε 75mg ημερησίως κλοπιδογρέλης. Στους ασθενείς με τον πολυμορφισμό του χαμηλού μεταβολισμού της κλοπιδογρέλης, δεν βρέθηκε διαφορά στον κίνδυνο υποτροπής του ισχαιμικού εγκεφαλικού σε αυτούς που έλαβαν τριφλουζάλη έναντι αυτών που έλαβαν κλοπιδογρέλη. Επίσης στους ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη δεν υπήρξε διαφορά στον κίνδυνο υποτροπής του ΑΕΕ μεταξύ αυτών που είχαν καλό μεταβολισμό και αυτών που είχαν χαμηλό μεταβολισμό. Ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες ασθενών [70].

### 5.2.2.6 Σιλοσταζόλη

Η αποτελεσματικότητα της σιλοσταζόλης στην δευτερογενή πρόληψη των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ εξετάστηκε στην μελέτη Cilostazol for Prevention of Secondary Stroke (CSPS 2). Στην CSPS 2, σε σύνολο 2.757 ασθενών, οι 1379 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σιλοσταζόλη και οι 1378 ασπιρίνη. Η σιλοσταζόλη απεδείχθη ελαφρώς καλύτερη της ασπιρίνης στην πρόληψη της υποτροπής των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, ενώ ήταν ασφαλέστερη της ασπιρίνης όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών. Αντίθετα οι ασθενείς υπό σιλοσταζόλη εμφάνισαν πολύ συχνά επεισόδια κεφαλαλγίας, γαστρεντερικών διαταραχών, ταχυκαρδίας και αισθήματος παλμών [71].

Μία δεύτερη μελέτη συνέκρινε την συνδυαστική θεραπεία αποτελούμενη από σιλοσταζόλη μαζί με ασπιρίνη ή μαζί με κλοπιδογρέλη έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη ή με κλοπιδογρέλη. Ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερος στις ομάδες της μονοθεραπείας συγκριτικά με αυτόν της συνδυαστικής θεραπείας (7% έναντι 3%), ενώ οι αιμορραγικές επιπλοκές ήταν παρόμοιες και στις δύο θεραπευτικές κατηγορίες. Από την άλλη οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε σιλοσταζόλη διέκοψαν την θεραπεία σε μεγαλύτερο ποσοστό, λόγω των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως γαστρεντερικές διαταραχές και αίσθημα παλμών [72].

### 5.2.2.7 Τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Στην μελέτη *Antiplatelet Therapy with Aspirin, Clopidogrel, and Dipyridamole versus Clopidogrel alone or Aspirin and Dipyridamole in Patients with Acute Cerebral Ischemia (TARDIS)*, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας με ασπιρίνη, διπυριδαμόλη και κλοπιδογρέλη, έναντι της μονοθεραπείας με κλοπιδογρέλη ή έναντι του συνδυασμού ασπιρίνης-διπυριδαμόλης, σε ασθενείς που είχαν υποστεί πρόσφατο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στην υποομάδα που τυχαιοποιήθηκε να λάβει το τριπλό θεραπευτικό σχήμα, συνέβη μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών, χωρίς να υπάρχει κάποιο όφελος στην πρόληψη του θανάτου και των ισχαιμικών υποτροπών συγκριτικά με την άλλη υποομάδα [73].

### 5.2.2.8 Τικαγκρελόρη, πρασουγρέλη

Πρόκειται για αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες που δεν βρίσκουν εφαρμογή, τουλάχιστον προς το παρόν, στην φαρμακευτική αντιμετώπιση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Η τικαγκρελόρη είναι ένας αντιστρεπτός αναστολέας του υποδοχέα P2-Y12, που χρησιμοποιείται στην οξεία φάση θεραπείας των στεφανιαίων επεισοδίων αλλά είναι εκτός έγκρισης για την θεραπεία των ισχαιμικών εγκεφαλικών. Σύμφωνα με την κλινική μελέτη *Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes (PLATO)* η τικαγκρελόρη σε δόση 90mg δις ημερησίως, είναι ανώτερη της κλοπιδογρέλης 75mg για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο του αγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου στους 12 μήνες. Το αποτέλεσμα αυτό οφείλταν κυρίως στον αγγειακό θάνατο και στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ δεν υπήρξε καμία διαφορά στην πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού μεταξύ τικαγκρελόρης και κλοπιδογρέλης [74].

Στην μελέτη *Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack (SOCRATES)*, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της τικαγκρελόρης 90mg δις ημερησίως, με την ασπιρίνη 100mg ημερησίως για την πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων σε 13.199 ασθενείς που είχαν υποστεί ελαφρύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι ερευνητές δεν διαπίστωσαν κάποια διαφορά στο σύνθετο καταληκτικό σημείο

αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου. Αντιθέτως διαπιστώθηκε μία μείωση των ισχαιμικών ΑΕΕ στην ομάδα της τικαγκρελόρης, που όμως συνοδεύτηκε από μία αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών [75].

Η μελέτη THALES, η οποία δεν έχει ακόμη δημοσιευτεί αλλά έχει υπάρξει σχετικό δελτίο τύπου στις 27/01/2020, αφήνει αισιόδοξα μηνύματα για μελλοντική εφαρμογή της τικαγκρελόρης στην δευτερογενή πρόληψη των μη καρδιοεμβολικών ΑΕΕ. Πρόκειται για μία κλινική μελέτη φάσης III, η οποία συγκρίνει την συνδυαστική θεραπεία με τικαγκρελόρη και ασπιρίνη για 30 ημέρες έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη, σε ασθενείς με μικρής βαρύτητας ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το δελτίο τύπου αναφέρει ότι η ομάδα της συνδυαστικής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας εμφάνισε μικρότερο ποσοστό θανάτου και υποτροπής ΑΕΕ στο κρίσιμο διάστημα των 30 πρώτων ημερών συγκριτικά με την ομάδα της ασπιρίνης, παρουσιάζοντας από την άλλη ένα αναμενόμενο μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών. Τα οριστικά αποτελέσματα της μελέτης θα δημοσιευτούν στο προσεχές διάστημα [76].

Η πρασουγρέλη είναι ένας αναστολέας P2Y12 που βρίσκει εφαρμογή στην καρδιολογία, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική λόγω οξέων στεφανιαίων επεισοδίων, ενώ αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Στην μελέτη Prasugrel Compared with Clopidogrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction (TRITON-TIMI 38), η πρασουγρέλη συγκρίθηκε με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς που υπέστησαν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική. Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν μικρότερο για την ομάδα της πρασουγρέλης, πλην όμως στην ομάδα της πρασουγρέλης συνέβησαν απειλητικές για την ζωή ή και θανατηφόρες αιμορραγίες. Μία υποομάδα ασθενών με ιστορικό ΑΕΕ ή παροδικού εγκεφαλικού επεισοδίου, με την πρασουγρέλη παρουσίασε μία μη σημαντική αύξηση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, και έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας [77-78].

## 6.0 Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, τα αθηροσκληρωτικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν το 20% περίπου του συνολικού ποσοστού των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Η αθηροσκληρωτική αποφρακτική νόσος των αγγείων του τραχήλου και των ενδοκρανιακών αγγείων, προκαλεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ισχαιμικού τύπου μέσω δύο σημαντικών διαφορετικών μηχανισμών- του θρομβοεμβολισμού, όπου συμβαίνει απότομη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας με επακόλουθη ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων που σχηματίζουν τον θρόμβο, και της χαμηλής παροχής.

Ολόκληρο το αγγειακό δίκτυο, από το αορτικό τόξο έως τα ενδοκρανιακά αγγεία μπορεί να προσβληθεί από αθηροσκλήρυνση, ενώ τα κλινικά συμπτώματα του ασθενούς ποικίλουν ανάλογα με τον βαθμό της στένωσης και την ανατομική θέση και το μέγεθος του προσβληθέντος αγγείου.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες των αθηροσκληρωτικών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι μη τροποποιήσιμοι και τροποποιήσιμοι. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν η ηλικία, η φυλή, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό πρώιμων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και γονιδιακοί παράγοντες ενώ στην δεύτερη ομάδα ανήκουν η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η παχυσαρκία και διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Συνεπώς στην πρωτογενή πρόληψη είναι μείζονος σημασίας η συμβουλευτική, και η διόρθωση αυτών των παραγόντων κινδύνου.

Τα μόνα αντιθρομβωτικά φάρμακα που σύμφωνα με κλινικές μελέτες έχουν ένδειξη στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ είναι τα αντιαιμοπεταλιακά. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην καθημέρα κλινική πράξη είναι η ασπιρίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη, η κλοπιδογρέλη και η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη, ενώ περιορισμένη εφαρμογή έχουν η τριφλουζάλη και η σιλοσταζόλη. Η τικαγκρελόρη έδειξε σε κάποιες κλινικές μελέτες κάποια καλά αποτελέσματα στην πρόληψη υποτροπής των ισχαιμικών ΑΕΕ, ωστόσο δεν έχει επίσημη έγκριση λόγω του

αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, ενώ η πρασουγρέλη αντενδείκνυται λόγω των πολύ σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών που δεν αντισταθμίζονται από κάποιο σημαντικό αντιθρομβωτικό όφελος.

Στην οξεία φάση θεραπείας των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, ο αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας που χορηγείται είναι η ασπιρίνη ενώ σε αυτούς τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ενδοφλέβια θρομβόλυση, η ασπιρίνη θα πρέπει να καθυστερεί 24 ώρες από την χορήγηση της αλτεπλάσης .

Οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την χρόνια φάση θεραπείας των εγκατεστημένων ή παροδικών αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ είναι η ασπιρίνη, ο συνδυασμός της ασπιρίνης με την διπυριδαμόλη, η κλοπιδογρέλη και η τριφλουζάλη. Οι μεγάλες δόσεις ασπιρίνης έχει αποδειχτεί ότι δεν υπερέχουν θεραπευτικά των μέτριων-χαμηλών δόσεων, ενώ όσο αυξάνεται η δόση μειώνεται η ασφάλεια του φαρμάκου. Σημαντικό όφελος για την δευτερογενή πρόληψη έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει και ο συνδυασμός ασπιρίνης-διπυριδαμόλης χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος μείζονος ή ενδοκράνιας αιμορραγίας. Η κλοπιδογρέλη είναι το αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που ίσως προτιμάται της ασπιρίνης για την χρόνια θεραπεία των αθηροσκληρωτικών ΑΕΕ, ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς, διότι σύμφωνα με κλινικές μελέτες υπερέχει ελαφρώς της ασπιρίνης στην πρόληψη ισχαιμικών υποτροπών, αλλά και στον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Αντίθετα, ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης στην μακροχρόνια χορήγηση δεν έχει δείξει ότι προσφέρει κάποιο θεραπευτικό όφελος έναντι της μονοθεραπείας, ενώ από την άλλη αυξάνει σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Υπάρχουν όμως δύο κατηγορίες ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων που η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη υπερέχει της μονοθεραπείας. Αυτές οι κατηγορίες είναι τα μικρής βαρύτητας αθηροθρομβωτικά ΑΕΕ και τα παροδικά εγκεφαλικά επεισόδια στα οποία χορηγείται συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης για 3 εβδομάδες και στην συνέχεια μονοθεραπεία, και η δεύτερη κατηγορία είναι τα επεισόδια που οφείλονται σε αθηροσκλήρωση των μεγάλων ενδοκρανιακών αγγείων, όπου

χορηγείται για 3 μήνες συνδυαστική θεραπεία και στην συνέχεια μονοθεραπεία. Η τριφλουζάλη μπορεί να είναι αποτελεσματική και με καλό προφίλ ασφάλειας, ενώ η χρήση της σιλοσταζόλης στην δευτερογενή πρόληψη είναι πολύ περιορισμένη, λόγω του ότι έχει συνδυαστεί με πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες και έχει μελετηθεί μόνο σε asiάτες.



## 7.0 Βιβλιογραφία

- [1] Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2012.
- [2] Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. **Stroke epidemiology: Advancing our understanding of disease mechanism and therapy**. Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2011;8:319-329
- [3] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al.; **Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group**. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2014 Jan 18;383(9913):245–54
- [4] Ntaios G, Hart R **Emboic Stroke**. Circulation 2017. 136 :2403-2405
- [5] Adams HP Jr 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 199
- [6] Furie, B., Furie, B.C. (2008) **Mechanisms of Thrombus formation**. N Engl J Med 359:938-949
- [7] Henri MH Spronk et al, **Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship**, Thromb J. 2004
- [8] **Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008** .Cerebrovasc Dis 2008; 25: 457-507
- [9] Toth L et al, **Mechanism of the irreversible inhibition of human cyclooxygenase-1 by aspirin as predicted by QM/MM calculations**. J Mol Graph Model. 2013
- [10] Floyd,C. N and A.Ferro **Mechanisms of aspirine resistance**. Pharmacol Ther, 2014. 141(1): p. 69-78
- [11] Jose Antonio Gonzalez-Correa and Jose pedro De La Cruz. **Trifluzal: An Antiplatelet Drug with a Neuroprotective Effect?** Cardiovascular Drug Reviews, 2016, Vol. 24, No. 1, pp. 11–24

- [12] Savi P., Nurden P., Nurden AT., Levy-Toledano S., Herbert JM. ***Clopidogrel: A new review of its mechanism of action.*** Platelets 1998;9(3-4): 251-5
- [13] Siller-Matula JM et al, ***Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel,*** Am Heart J. 2009
- [14] Sychev DA, Shprakh VV, Kitaeva EY, Mirzaev KB, Mickhalevich IM. ***Genetic and non-genetic factors of laboratory resistance to clopidogre in patients with ischemic stroke.*** Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2019;119(3. Vyp. 2):45-52. doi: 10.17116/jnevro201911903245. Russian.
- [15] Jakubowski, JA., et al., ***Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile.*** Cardiovasc Drug Rev, 2007. 25(4):p. 357-74
- [16] Schilling U., Dingemans J., Ufer M. ***Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Approved and Investigational P2Y<sub>12</sub> Receptor Antagonists.*** Clin Pharmacokinet. 2020 Feb 13. doi: 10.1007/s40262020-00864-4
- [17] Balakumar, P., et al., ***Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel?*** Pharmacol Res, 2014. 87: p. 144-50
- [18] Zheng H., Yang H., et al. ***Progress in the Mechanism and clinical Application of Cilostazol.*** Curr Top Med Chem. 2019; 19(31): 2919-2936.
- [19] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: ***Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.*** Annals of internal medicine. 2007; 146: 857-867
- [20] Karen L. Furie, ***Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack.*** A guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42:227-276.

- [21] Babilonia K. et al., ***The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants.*** Thromb J. 2014 Apr 17;12-8
- [22] Juurlink DN. ***Drug interactions with warfarin: What clinicians need to know.*** CMAJ 2007;177:369-371
- [23] Bradlow BA. ***Warfarin therapy-a practical guide.*** S Afr Med J. 1983 Aug 27; 64(9): 317-9
- [24] Joe-Elie Salem et al., ***Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants.*** Fundamental & Clinical Pharmacology 2014
- [25] Ntaios G., Papavasileiou V., Diener HC., Makaritsis K., Michel P. ***Non vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.*** International Journal of Stroke 2017;12: 589-596
- [26] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. ***Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century.*** Lancet Neurol 2003; 2 (1): 43–53.
- [27] Di Carlo A. ***Human and economic burden of stroke.*** Age Ageing 2009; 38 (1): 4–5.
- [28] Alexander P Coupland, Ankur Thapar, Mahim I Qureshi, Harri Jenkins and Alun H Davies. ***The Definition of Stroke.*** Journal of the Royal Society of Medicine; 2017 Vol. 110
- [29] Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG, for the TIA Working Group. ***Transient ischemic attack: proposal for a new definition.*** N Engl J Med. 2002; 347: 1713-1716
- [30] Johnston SC et al, ***Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA,*** JAMA. 2000 Dec 13;284(22): 2901-6
- [31] Yuan Wang, Ran Meng, Gang Liu, Catherine Cao, Fenghua Chen, Kunlin Jin, Xunming Ji and Guodong Cao. ***Intracranial atherosclerotic disease.*** Neurobiol Dis. 2019 Apr; 124: 118-132

- [32] Psychogios K., Stathopoulos P., Takis K., Vemmou A., Manios E., Spegos K. ***The Pathophysiological Mechanisms an Independent Predictor of Long Term Outcome in Stroke Patients with Large Vessel Atherosclerosis.*** J Stroke Cerebrovasc Dis 2015 Nov;24(11):2580-7
- [33] Momjian-Mayor I., Baron J-C. ***The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease;*** review of cerebral perfusion studies. Stroke, March 2005; 36(3): 567-77
- [34] Caplan LR. ***Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept.*** Neurology 1989Sep;39(9):1246-50
- [35] Damasio H. ***A computed tomographic guide to the identification of cerebral vascular territories.*** Arch Neurol. March 1983;40(3): 138-42
- [36] Yamamoto Y., Ohara T., Hamanaka M., Hosomi A., Tamura A., Akiguchi I. ***Characteristics of intracranial branch atheromatous disease and its association with progressive motor deficits.*** J Neurol Sci. 2011 May 15;304(1-2): 78-82
- [37] Mathur P., Ostadal B., Romeo F., Mehta JL. ***Gender-Related Differences in Atherosclerosis. Cardiovasc Drugs Ther.*** 2015; 29(4) :319-27
- [38] National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). ***Stroke: Hope through research.*** 2011. [www.ninds.nih.gov/disorders/stroke/detail/\\_stroke.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/stroke/detail/_stroke.htm)
- [39] Mackay J, Mensah G (eds). ***The atlas of heart disease and stroke. Globalburden of stroke.*** World Health organisation (WHO) 2004
- [40] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. ***Heart disease and stroke statistics-2011*** update: a report from the American Heart Association. Circulation 2011; 123(4):18-209
- [41] Perez-MartinezP, Mikhailidis DP, AthyrosVG et al. ***Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation.*** Nutr Rev. 2017;75(5):307-326.

- [42] Amarenco P., Benavente O., Goldstein LB., Callahan A3rd, Sillesen H., Gilbert S., Rudolph AE., Simunovic L., Zivin JA., Welch KM; **Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes.** Stroke 2009 Apr;40(4):1405-09
- [43] Hossman KA (1988) **Pathophysiology of cerebral infarction.** In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Tool JF (eds) Handbook of clinical neurology, vol 53. Elsevier, New York. Pp107-153
- [44] Sundt T Jr, Sharbough FW, Anderson RE, Michenfelder JD (1974) **Cerebral blood flow measurement and electroencephalogram during carotid endarterectomy.** J Neurosurg 41:310-320
- [45] Powers, W.J., et al., **2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.** Stroke, 2018. **49**(3): p. e46-e110.
- [46] Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. **oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 26;(3): CD00029
- [47] Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ, Lee SH. **Stroke with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment.** Neurology. 2016 Sep 6;87(10): 996-1002
- [48] **The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomised trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin.** Ann Neurol. 1997;42:857-865.
- [49] Gorter JW; **Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT).** European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Neurology. 1999;53: 1319-1327

- [50] The ESPRIT Study Group. ***Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial.*** Lancet . 2006;367: 1665-1673
- [51] Halkers PH, van Gijn J. Kappelle LJ. Koudstaal PJ. Algra A. ***Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT) :a randomized controlled trial.*** Lancet Neurol. 2007;6:115-124
- [52] Mohr JP. Thompson JL. Lazar RM. Levin B. Sacco RL. Furie KL. Kistler JP. Albers GW. Pettigrew LC. Adams HP Jr. Jackson CM. Pullicino P. ***A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke .*** N Engl J Med. 2001;345: 1444-1451
- [53] Chimovitz MI. Lynn MJ. Howlett-Smith H. Stern BJ. Hertzberg VS. Frankel MR. Levine SR. Chaturvedi S. Kasner SE. Benesch CG. Sila CA. Jovin TG. Romano Jg;for the WASID investigators. ***Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis.*** N Engl J Med. 2005;352: 1305-1316
- [54] Antithrombotic Trialists C. ***Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.*** Bmj. 2002;324:71-86
- [55] van Gijn J, Algra A, Kappelle J, Koudstaal PJ, van Latum A. ***A comparison of two doses of aspirin (30mg vs 283mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The dutch tia trial study group.*** The New England journal of medicine. 1991;325:1261-1266
- [56] Committee CS. ***A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*** Caprie steering committee. Lancet. 1996;348:1329-1339
- [57] He J, Whelton P, Vu B, Klag MJ. ***Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials.*** JAMA 1998;280:1930-1935

- [58] Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. **European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke.** J Neurol Sci. 1996;143(1-2):1-13
- [59] Halkers 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. 2007 Jan 27;369(9558):274.
- [60] Diener HC, Sacco R, Yusuf S. **Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS).** Cerebrovasc Dis 2007;23(5-6):368-80
- [61] Millionis H, Ntaios G, Papavasileiou V, Spengos K, Manios E, Elisaf M, Vemmos K. **Aspirine Versus Clopidogrel for Type 2 Diabetic Patients with First-ever Noncardioembolic Acute Ischemic Stroke: Ten-Year Survival Data from the Athens Stroke outcome Project.** J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Dec;26(12):2769-277.
- [62] Milionis HJ, Gerotziafas G, Kostapanos MS, Vemmou A, Zis P, Spengos K, Elisaf M, Vemmos KN. **Clopidogrel vs. aspirin treatment on admission improves 5-year survival after a first-ever acute ischemic stroke.** Data from the Athens Stroke Outcome Project. Arch Med Res. 2011 Aug;42(6):443-50
- [63] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. **Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo controlled trial.** Lancet 2004 ;364:331-337

- [64] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. CHARISMA investigators. **Clopidogrel and aspirine versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events.** The New England Journal of Medicine. 2006;354:1706-1717
- [65] Mark I. Chimowitz,, Michael J Lynn, Tanya N Turan, David Fiorella, Bethany F. Lane, Scott Janis, and Colin P. Derdeyn, **for the SAMMPRIS investigators. Design of the Stenting and Aggressive Medical Management for the Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial.** J Stroke Cerebrovasc Dis.2011 Jul-Aug;20(4): 357-368
- [66] Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. **Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack.** The new England journal of medicine. 2013;369:11-19
- [67] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. **Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA.** N Engl J Med. 2018;379 (3): 215-225
- [68] Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD, Lago A, et al. **Comparison of trifluzal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: The tacip study:** A randomized, double-blind, multicenter trial. Stroke: a journal of cerebral circulation. 2003;34:840-84.
- [69] Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Dominguez R, Abiusi G, Famulari A, et al. **Trifluzal vs aspirin for prevention of cerebral inarction: A randomized stroke study.** Neurology. 2004;62:1073-1080
- [70] Han SW, Kim YJ, Ahn SH, Seo WK, Yu S, Oh SH, Nam HS, et al. **Effects of Trifluzal and Clopidogrel on the Secondary Prevention of Stroke Based on Cytochrome P450 2C19 Genotyping.** J stroke. 2017 Sep;19(3):356-364
- [71] Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. **Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2):** an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2010;9(10): 959-968



- [72] Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. **Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicenter, open-label, randomized controlled trial.** Lancet Neurol. 2019;18(6):539-548
- [73] Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, Beridze M, Christensen H, Dineen RA, et al. **Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial.** Lancet. 2018 Mar 3; 391(10123):850-859
- [74] Wallentin L, Becker RC Budaj A, et al. **Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes.** N Engl J Med. 2009 ;361(11):1045-1057
- [75] Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. for the SOCRATES Steering Committee and Investigators. **Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack.** N Engl J Med.2016;375(1):35-43
- [76] Johnston C, Amarenco P, Denison H, Wang Y et al. **The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death (THALES).** Feb 2019. International Journal of Stroke 14(1):174749301983030
- [77] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. **Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.** N Engl J Med. 2007;357(20)2001-2015
- [78] Effient (prasugrel) package insert. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Co;March 2019