



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΠΑΡΟΔΙΚΟ Ή ΕΛΑΦΡΥ ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΟ ΑΕΕ"**

υπό

**ΒΑΣΙΛΕΙΑΣ Χ. ΜΠΕΡΜΠΕΡΙΑΝ**

Ειδικευόμενη Εσωτερικής Παθολογίας

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

Λάρισα, 2023

### **Επιβλέπων:**

Γεώργιος Ντάιος, Αναπληρωτής Καθηγητής *Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Γ. Ντάιος
2. Κ. Μακαρίτσης
3. Κ. Βέμμος

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

N. Ρούσας

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

Antithrombotic therapy in patients with transient ischemic attack or minor stroke»

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο καθηγητή μου Κύριο Γεώργιο Ντάιο για την ενθάρρυνση και την καθοδήγηση.

## Περίληψη

Τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΤΙΑ), όπως και τα ελαφρά εγκατεστημένα εγκεφαλικά αποτελούν προειδοποίηση ότι ένα βαρύτερο εγκεφαλικό επεισόδιο θα ακολουθήσει. Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών, στατινών αλλά και την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης ήταν να συγκεντρωθούν οι κλινικές μελέτες που αφορούσαν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στη δευτερογενή πρόληψη των παροδικών και ελαφρά εγκατεστημένων εγκεφαλικών, των τελευταίων 10 ετών και να συγκριθούν τα διαφορετικά αντιαιμοπεταλιακά ή και ο συνδυασμός τους, ως προς την αποτελεσματικότητά τους, δηλαδή την αποτροπή ενός νέου και ίσως βαρύτερου εγκεφαλικού και μίας από τις πιο σημαντικές επιπλοκές τους, την εγκεφαλική αιμορραγία. Συγκεντρώθηκαν ασθενείς 9 κλινικών μελετών, κατηγοριοποιήθηκαν ως προς τον αριθμό και το είδος του αντιαιμοπεταλιακού που έλαβαν, τον αριθμό των υποτροπών και των εγκεφαλικών αιμορραγιών ανά φαρμακευτική επιλογή και χρησιμοποιήθηκε το Microsoft Excel 2013 για να εξαχθούν τα ποσοστά της κάθε κατηγορίας.

Στο σύνολο των 9 κλινικών μελετών υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου- ανεξαρτήτου αντιαιμοπεταλιακής αγωγής- παρουσίασε το 6,5% των ασθενών, ενώ εγκεφαλική αιμορραγία το 0,3% των ασθενών. Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έλαβε το 65,1% των ασθενών, διπλή αγωγή έλαβε το 31% των ασθενών και τριπλή το 3,9%.

Η τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή παρατηρήθηκε να υπερέχει κατά τι της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ως προς την υποτροπή, με μεγάλη όμως αύξηση του κινδύνου εγκεφαλικής αιμορραγίας.

Όσον αφορά το είδος της μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, τόσο η τικαγρελόρη όσο και η πρασουγρέλη φάνηκε να υπερτερούν, ως προς την υποτροπή, χωρίς σημαντική αύξηση των εγκεφαλικών αιμορραγιών, ενώ στην διπλή, ο συνδυασμός ασπιρίνης-σιλοσταζόλης.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, πρόληψη εγκεφαλικού, παροδικό εγκεφαλικό, ελαφρά εγκατεστημένο εγκεφαλικό, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, τικαγρελόρη, πρασουγρέλη, σιλοσταζόλη, διπυριδαμόλη, εγκεφαλική αιμορραγία

## Abstract

Transient ischemic attacks (TIAs) and minor strokes, are a warning sign that a more severe stroke is going to follow. Secondary prevention includes the use of antiplatelet drugs, statins and the modification of risk factors.

The purpose of this review was to gather the clinical trials concerning antiplatelet therapy in the secondary prevention of transient and minor strokes, from the last 10 years, and compare the different antiplatelet agents or their combination, in terms of their effectiveness, thus the prevention of a new and perhaps more severe stroke and one of their most important complications, the cerebral hemorrhage.

Patients from 9 clinical trials were pooled, categorized by the number and type of antiplatelet agents, number of relapses and cerebral hemorrhages, and Microsoft Excel 2013 was used to extract the percentages of each category.

Recurrence of stroke due to antiplatelet therapy occurred in 6.3% of patients, while intracranial bleeding occurred in 0.3% of patients. Single antiplatelet treatment was received by 65.1% of patients, double by 31% of patients and triple by 3.9%.

Triple antiplatelet therapy was observed to be superior in terms of relapse, but with a large increase in the risk of cerebral hemorrhage.

Regarding the type of antiplatelet monotherapy, ticagrelor and prasugrel, demonstrated superiority in terms of recurrence without an increase in cerebral hemorrhages, while in the double, the combination aspirin - cilostazol.

**Key words:** antiplatelet therapy; stroke prevention; TIA; minor stroke; aspirin; clopidogrel; ticagrelor; prasugrel; cilostazol; dipyridamol; intracranial hemorrhage

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

|            |                                                            |   |
|------------|------------------------------------------------------------|---|
| Κεφάλαιο 1 | Εισαγωγή .....                                             | 7 |
| 1.1        | Περιγραφή νόσου-θέματος .....                              | 7 |
| 1.2        | Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα ..... | 9 |

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

|                         |                                              |    |
|-------------------------|----------------------------------------------|----|
| Κεφάλαιο 2              | Μεθοδολογία/Methods.....                     | 10 |
| 2.1                     | Στόχος ανασκόπησης .....                     | 10 |
| 2.2                     | Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO).....         | 10 |
| 2.3                     | Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA) ..... | 10 |
| 2.4                     | Ορισμοί .....                                | 12 |
| 2.6                     | Στατιστική ανάλυση .....                     | 14 |
| Κεφάλαιο 3              | Αποτελέσματα .....                           | 15 |
| 3.1                     | Επιλογή μελετών .....                        | 15 |
| 3.2                     | Επιλογή ασθενών.....                         | 15 |
| 3.3                     | Σύνθεση αποτελεσμάτων .....                  | 15 |
| Κεφάλαιο 4              | Συζήτηση .....                               | 34 |
| Κεφάλαιο 5              | Συμπεράσματα .....                           | 37 |
| Σύνοψη Διατριβής 6..... |                                              | 38 |
| Βιβλιογραφία 7          | .....                                        | 39 |

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

#### 1.1 Περιγραφή νόσου-θέματος

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας κάθε χρόνο 15 εκατομμύρια άνθρωποι υφίστανται αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εκ των οποίων 5 εκατομμύρια καταλήγουν ενώ σε άλλα 5 εκατομμύρια καταλείπει μόνιμη αναπηρία<sup>1</sup>. Τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (TIA), δηλαδή αυτά που τα εστιακά νευρολογικά συμπτώματα διαρκούν <24 h, όπως και τα ελαφρά εγκατεστημένα εγκεφαλικά (minor strokes) δηλαδή αυτά με NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) score μικρότερο ή ίσο του 3 ή κατά άλλους του 5, αποτελούν προειδοποίηση ότι ένα βαρύτερο εγκεφαλικό επεισόδιο θα ακολουθήσει<sup>3-5</sup>. Ο κίνδυνος υποτροπής ενός εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με minor stroke και TIA είναι 10–13% τις πρώτες 90 ημέρες, ενώ το 50% των υποτροπών συμβαίνει τις πρώτες 2 ημέρες<sup>6-7</sup>. Λόγω του υψηλού πρώιμου κινδύνου υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου -σε ασθενείς με minor stroke ή TIA- σε σύγκριση με εκείνους με μεγαλύτερης βαρύτητας εγκεφαλικό επεισόδιο, η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, στατινών αλλά και την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου.<sup>8</sup>

Σύμφωνα με τις οδηγίες των *American Heart Association/American Stroke Association* του 2021 για την πρόληψη των εγκεφαλικών σε ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA, ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (1A).<sup>9-10</sup> Τα αντιαιμοπεταλιακά τα οποία προτείνονται για μακροχρόνια χορήγηση είναι η ασπιρίνη (50- 325mg άπαξ ημερησίως) (1A), η ασπιρίνη σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη (25mg και 200mg αντίστοιχα δις ημερησίως)(1A), η κλοπιδογρέλη (75mg άπαξ ημερησίως) (1A) και η τριφλουζάλη(600mg ημερησίως)(1A).<sup>11-14</sup> Σε ασθενείς με πρόσφατο μη καρδιοεμβολικό ελαφρά εγκατεστημένο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (NIHSS score  $\leq 3$ ) ή TIA υψηλού κινδύνου (ABCD2 score  $\geq 4$ ), η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (με ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη) θα πρέπει να ξεκινήσει νωρίς (ιδανικά εντός 12-24 ωρών και τουλάχιστον εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων) και να συνεχιστεί για 21 έως 90 ημέρες, ακολουθούμενη από μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.(1A)<sup>15-20</sup> Σε ασθενείς με πρόσφατο (< 24 ώρες) μικρής έως μέτριας βαρύτητας εγκεφαλικό (βαθμολογία NIHSS  $\leq 5$ ) ή υψηλού κινδύνου TIA (ABCD2 score  $\geq 6$ ),

ή συμπτωματική ενδοκράνια ή εξωκράνια αρτηριακή στένωση  $\geq 30\%$  που θα μπορούσε να ευθύνεται για το συμβάν, θεωρείται ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τικαγρελόρη συν ασπιρίνη για 30 ημέρες μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής για εγκεφαλικό αλλά μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο για σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της αυτόματης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.(2b)<sup>21,22</sup>

| <b>Recommendations for Antithrombotic Medications</b><br><b>Referenced studies that support recommendations are summarized in online Data Supplements 57–59.</b> |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| COR                                                                                                                                                              | LOE               | Recommendations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 1                                                                                                                                                                | A                 | 1. In patients with noncardioembolic ischemic stroke or TIA, antiplatelet therapy is indicated in preference to oral anticoagulation to reduce the risk of recurrent ischemic stroke and other cardiovascular events while minimizing the risk of bleeding. <sup>789,790</sup>                                                                                                                                                                                       |
| 1                                                                                                                                                                | A                 | 2. For patients with noncardioembolic ischemic stroke or TIA, aspirin 50 to 325 mg daily, clopidogrel 75 mg, or the combination of aspirin 25 mg and extended-release dipyridamole 200 mg twice daily is indicated for secondary prevention of ischemic stroke.* <sup>791–794</sup>                                                                                                                                                                                  |
| 1                                                                                                                                                                | A <sup>SR</sup>   | 3. For patients with recent minor (NIHSS score $\leq 3$ ) noncardioembolic ischemic stroke or high-risk TIA (ABCD <sup>2</sup> score $\geq 4$ ), DAPT (aspirin plus clopidogrel) should be initiated early (ideally within 12–24 hours of symptom onset and at least within 7 days of onset) and continued for 21 to 90 days, followed by SAPT, to reduce the risk of recurrent ischemic stroke. <sup>382,384,410,795,796</sup>                                      |
| 2b                                                                                                                                                               | B-R <sup>SR</sup> | 4. For patients with recent (< 24 hours) minor to moderate stroke (NIHSS score $\leq 5$ ), high-risk TIA (ABCD <sup>2</sup> score $\geq 6$ ), or symptomatic intracranial or extracranial $\geq 30\%$ stenosis of an artery that could account for the event, DAPT with ticagrelor plus aspirin for 30 days may be considered to reduce the risk of 30-day recurrent stroke but may also increase the risk of serious bleeding events, including ICH. <sup>797</sup> |

Συστάσεις των American Heart Association/American Stroke Association 2021<sup>9-22</sup>

## 1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα

Στην ανασκόπηση “**Antithrombotic Therapy in the Prevention of Stroke**” by Shyamal Bir et Roger E Kelley<sup>23</sup>, συγκεντρώθηκαν κλινικές μελέτες για την αντιθρομβωτική αγωγή στην πρόληψη των εγκεφαλικών από το 1996 και αναφέρεται ξεχωριστά η χρήση όλων των αντιθρομβωτικών φαρμάκων (αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά), τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και ΤΙΑ, λαμβάνοντας υπόψιν και το αίτιο του ισχαιμικού επεισοδίου (καρδιοεμβολικό ή μη καρδιοεμβολικό κλπ). Αυτή η ανασκόπηση υπογραμμίζει τις αυξανόμενες επιλογές που έχουμε διαθέσιμες για τους ασθενείς, για σχετικά ασφαλή και αποτελεσματική πρόληψη του εγκεφαλικού. Αναδεικνύει την ασπιρίνη ως την πρώτη επιλογή στη μονοθεραπεία και θεωρεί καλύτερη τη βραχυπρόθεσμη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για μη καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια. Σύμφωνα με αυτή την ανασκόπηση, η σιλοσταζόλη μπορεί να είναι καταλληλότερη σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά επεισόδια, παρά τη θεραπεία με τα καθορισμένα αντιαιμοπεταλιακά σχήματα, όπως επίσης και ο συνδυασμός χαμηλής δόσης αντιπηκτικού με ασπιρίνη. Στην ανασκόπηση “Antithrombotic Therapy in the Prevention of Stroke”, τα από του στόματος νεότερα αντιπηκτικά φαίνεται να είναι προτιμότερα της βαρφαρίνης για την πρόληψη του εγκεφαλικού στην κολπική μαρμαρυγή στους περισσότερους ασθενείς και η βαρφαρίνη μπορεί να είναι καταλληλότερη σε όσους έχουν αντενδείξεις για τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, ιδιαίτερα εκείνους με συνυπάρχουσα σημαντική βαλβιδική καρδιακή νόσο ή σημαντική νεφρική δυσλειτουργία.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

### Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

#### 2.1 Στόχος ανασκόπησης

Ο κίνδυνος ενός εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται μετά από πρόσφατο παροδικό ή ελαφρά εγκατεστημένο εγκεφαλικό επεισόδιο. Σύμφωνα με τις οδηγίες του ASA (American Stroke Association) τα αντιαιμοπεταλιακά κατέχουν πρωτεύοντα ρόλο στην δευτερογενή πρόληψη. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης ήταν να συγκεντρωθούν κλινικές μελέτες, που αφορούσαν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στη δευτερογενή πρόληψη των παροδικών και ελαφρά εγκατεστημένων εγκεφαλικών, των τελευταίων 10 ετών και να συγκριθούν τα διαφορετικά αντιαιμοπεταλιακά ή και ο συνδυασμός τους, ως προς την αποτελεσματικότητά τους, δηλαδή την αποτροπή του εγκεφαλικού και μίας από τις πιο σημαντικές επιπλοκές τους, την εγκεφαλική αιμορραγία.

#### 2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

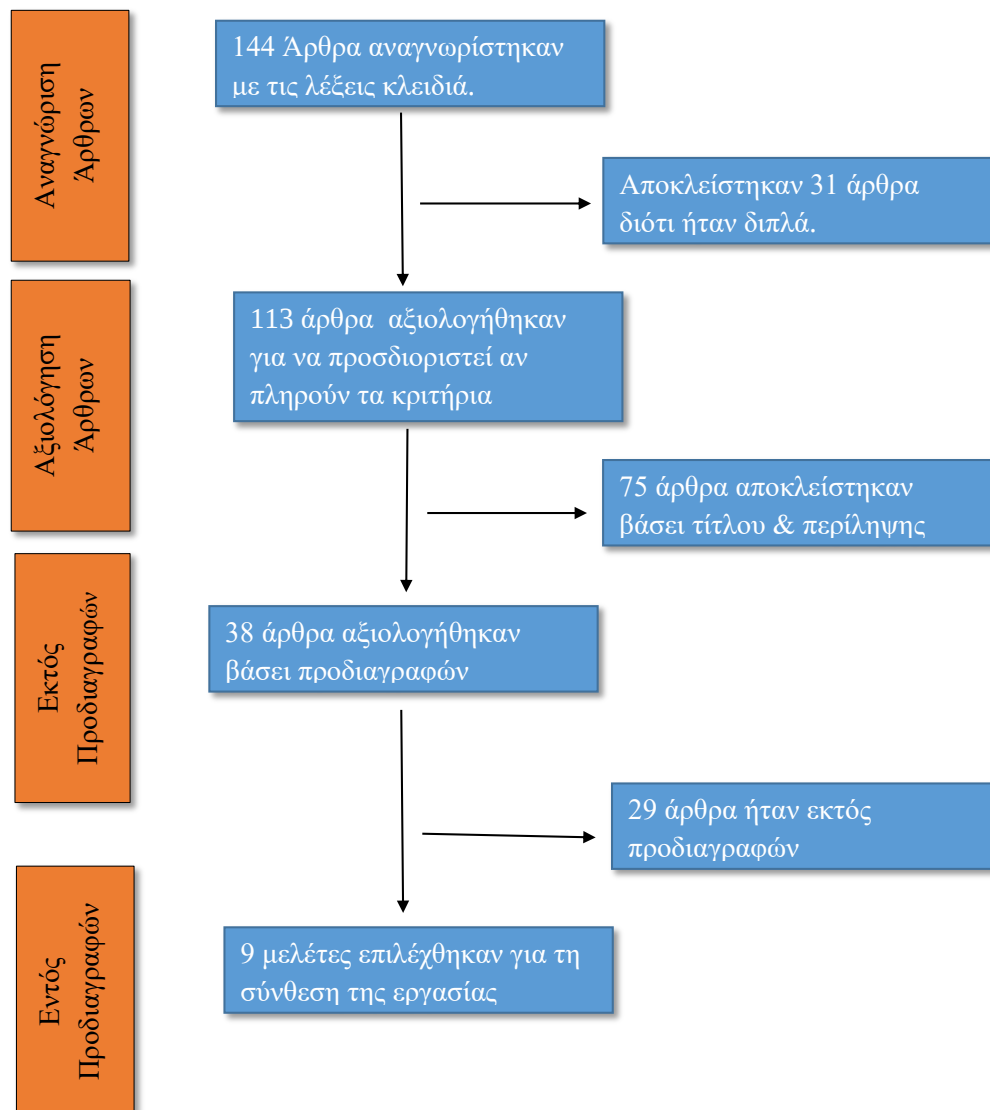
|                     |                                                    |
|---------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Patient</b>      | Ενήλικες με AEE ή TIA                              |
| <b>Intervention</b> | Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή                            |
| <b>Comparison</b>   | Διαφορετικά αντιαιμοπεταλιακά ή συνδυασμός τους    |
| <b>Outcome</b>      | Μείωση υποτροπών με αύξηση εγκεφαλικών αιμορραγιών |

#### 2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Αναζητήθηκαν στο PUBMED κλινικές μελέτες και τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες των τελευταίων 10 ετών (έως τις 04/04/2023) χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά: Antiplatelets and minor stroke, Antiplatelets and transient ischemic attack.

Από την παραπάνω αναζήτηση ανευρέθηκαν 144 επιστημονικά άρθρα, από αυτά αφαιρέθηκαν 31 διότι ήταν διπλά. Βάσει τίτλου και περίληψης αποκλείστηκαν άλλα 75, καθώς αφορούσαν πρωτογενή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου, τροποποίηση παραγόντων κινδύνου, θρομβόλυση, υπολιπιδαιμική αγωγή, κυτταροστατικά φάρμακα, stenting σε καρωτιδική νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή, κλείσιμο αριστερού ωτίου, καρδιοεμβολικά

εγκεφαλικά, φαρμακογενετική, γλυκαιμική ρύθμιση, περιφερική αρτηριακή νόσο, ESUS, προσθετικές βαλβίδες κλπ.. 29 άρθρα ακόμα αποκλείστηκαν λόγω ακαταλληλότητας μιας και αφορούσαν μεταanalύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις και αναδρομικές μελέτες. Τέλος, 9 μελέτες επιλέχθηκαν για τη σύνθεση της εργασίας.



## 2.4 Ορισμοί

**ABCD<sup>2</sup>score** (age, blood pressure, clinical features, duration of TIA, and presence of diabetes) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του κινδύνου για νέο εγκεφαλικό επεισόδιο τις ημέρες που ακολουθούν μετά από ένα παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο<sup>24</sup>

**TIA** (transient ischemic attack ) Το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, είναι μια προσωρινή διακοπή της αιματικής ροής του εγκεφάλου, που έχει ως αποτέλεσμα την ελλιπή οξυγόνωση στον εγκέφαλο, που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με ένα εγκεφαλικό, όπως διαταραχή της ομιλίας και της όρασης, αιμωδίες ή αδυναμία σε πρόσωπο, άνω και κάτω άκρα. Ο θρόμβος συνήθως λύεται μόνος του ή αποσπάται και τα συμπτώματα συνήθως διαρκούν μερικά λεπτά έως μερικές ώρες και υποχωρούν πλήρως μέσα σε 24 ώρες.<sup>5,25</sup>

**NIHSS** (National Institutes of Health Stroke Scale) είναι μια κλίμακα εξέτασης 15 στοιχείων που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της επίδρασης του οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου στο επίπεδο συνείδησης, στην ομιλία, στο οπτικό πεδίο και στην κίνηση των οφθαλμών, την μυϊκή ισχύ, και την εμφάνιση αταξίας, δυσαρθρίας και απώλειας αισθητικότητας.<sup>26</sup>

Η σοβαρότητα του εγκεφαλικού μπορεί να κατηγοριοποιηθεί με βάση τις βαθμολογίες του NIHSS ως εξής:

- Πολύ Σοβαρή: >25
- Σοβαρή: 15 – 24
- Ήπια έως μέτρια σοβαρή: 5 – 14
- Ήπια: 1 – 5<sup>27</sup>

**Minor stroke** Το ελαφρά εγκατεστημένο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται συχνά σε ερευνητικές μελέτες ως το εγκεφαλικό επεισόδιο με NIHSS score  $\leq 5$  ή κατ' άλλες  $\leq 3$ <sup>28,29</sup>

**Modified Rankin Scale (MRS)** Η τροποποιημένη Rankin scale είναι μια παγκόσμια κλίμακα αξιολόγησης, για την εκτίμηση της βαρύτητας της αναπηρίας, μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Χρησιμοποιείται για να κατηγοριοποιήσει το επίπεδο λειτουργικής ανεξαρτησίας του ασθενούς μετά το εγκεφαλικό, αναφορικά με το επίπεδο λειτουργικότητας του ασθενή, πριν από το εγκεφαλικό<sup>30</sup>

| Βαθμολογία | Αναπηρία                                                                                                                                                           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0          | <b>Απουσία συμπτωμάτων</b>                                                                                                                                         |
| 1          | Απουσία αναπηρίας παρά την ύπαρξη συμπτωμάτων<br>Ικανότητα για όλες τις συνηθισμένες δραστηριότητες                                                                |
| 2          | <b>Ελαφρού βαθμού αναπηρία</b><br>Περιορισμένη ικανότητα για όλες τις προηγούμενες δραστηριότητες.<br>Δεν απαιτείται βοήθεια για παρακολούθηση προσωπικών θεμάτων. |
| 3          | <b>Μετρίου βαθμού αναπηρία</b><br>Απαιτείται σχετική βοήθεια<br>Διατηρείται η ικανότητα για βάδιση                                                                 |
| 4          | <b>Μετρίως σοβαρή αναπηρία</b><br>Απαιτείται βοήθεια για βάδισμα<br>Απαιτείται βοήθεια για προσωπική φροντίδα και υγιεινή                                          |
| 5          | <b>Βαριά αναπηρία</b><br>Καθήλωση στο κρεβάτι, ακράτεια.<br>Απαιτείται συνεχής νοσηλευτική φροντίδα.                                                               |
| 6          | <b>Θάνατος</b>                                                                                                                                                     |

**Milvexian** είναι ένας αναστολέας του παράγοντα XIa <sup>31,32</sup>

**Ασπιρίνη** είναι αναστολέας της COX-1, του ενζύμου που είναι απαραίτητο για την παραγωγή θρομβοξάνης A<sub>2</sub> από το αραχιδονικό οξύ. Η θρομβοξάνη A<sub>2</sub> είναι απαραίτητη για τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η αναστολή της σύνθεσής της, οδηγεί σε αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.<sup>33</sup>

**Κλοπιδογρέλη**, είναι ένα προφάρμακο που απαιτεί ηπατικό μεταβολισμό, για την μετατροπή του στην ενεργό του μορφή και την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Παρεμβαίνει στην πρόσδεση του ADP στους υποδοχείς του πάνω στην μεμβράνη των αιμοπεταλίων, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα GPIIb/IIIa. Η ενεργοποίηση αυτή είναι απαραίτητη για τη δέσμευση των αιμοπεταλίων με το ινωδογόνο ή άλλα αιμοπετάλια.<sup>34</sup>

**Πρασουγρέλη**, είναι αναστολέας της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων μέσω της μη-αναστρέψιμης πρόσδεσης του ενεργού μεταβολίτη της στην κλάση P2Y<sub>12</sub> των υποδοχέων της δισφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) των αιμοπεταλίων.<sup>35,36</sup>

**Τικαγρελόρη**, είναι από του στόματος, άμεσης δράσης, εκλεκτικός και αναστρέψιμο συνδεόμενος ανταγωνιστής του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub>, η οποία εμποδίζει τη μεσολαβούμενη από το ADP και εξαρτώμενη από τον P2Y<sub>12</sub> ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων.<sup>37</sup>

**Διπυριδαμόλη** αναστέλλει τόσο την απαμινάση της αδενοσίνης όσο και την φωσφοδιεστεράση, αποτρέποντας την αποικοδόμηση του cAMP. Αυτή η αύξηση του cAMP εμποδίζει την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος από τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης και μειώνει τη σύνθεση της θρομβοξάνης A<sub>2</sub>. Η διπυριδαμόλη διεγείρει επίσης άμεσα την απελευθέρωση της προστακυκλίνης, η οποία επάγει τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης, αυξάνοντας έτσι την ενδοαιμοπεταλιακή συγκέντρωση του cAMP και αναστέλλοντας περαιτέρω τη συσσώρευση αιμοπεταλίων.<sup>38</sup>

**Σιλοσταζόλη** είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της 3-φωσφοδιεστεράσης τύπου PDE<sub>3</sub>, με αποτέλεσμα την αύξηση του cAMP. Η αύξηση του cAMP οδηγεί σε μια αύξηση της ενεργούς μορφής της κινάσης A, μιας πρωτεΐνης, η οποία συνδέεται άμεσα με αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η πρωτεΐνη κινάση A εμποδίζει επίσης την ενεργοποίηση της κινάσης της μυοσίνης, που είναι σημαντική για τη σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων, ασκώντας έτσι την αγγειοδιασταλτική δράση της<sup>39</sup>

**Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH)**, είναι μια ξαφνική αιμορραγία στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, στις κοιλίες ή και στα δύο. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, μονόπλευρη αδυναμία, έμετο, επιληπτικές κρίσεις, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και δυσκαμψία του αυχένα. Αίτια είναι: το τραύμα, ανευρύσματα, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, εγκεφαλικοί όγκοι, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η αμυλοείδωση, ο αλκοολισμός και βεβαίως τα αντιαιμοπεταλιακά.<sup>40-43</sup>

## 2.6 Στατιστική ανάλυση

Συγκεντρώθηκε το σύνολο των ασθενών 9 κλινικών μελετών, κατηγοριοποιήθηκαν ως προς τον αριθμό και το είδος του αντιαιμοπεταλιακού που έλαβαν, τον αριθμό των υποτροπών και των εγκεφαλικών αιμορραγιών και χρησιμοποιήθηκε το Microsoft Excel 2013 για να βγουν τα ποσοστά της κάθε κατηγορίας.

## **Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα**

### 3.1 Επιλογή μελετών

Επιλέχθηκαν κλινικές μελέτες και τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες των τελευταίων 10 ετών που αφορούσαν τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ενήλικες ασθενείς με μη καρδιοεμβολικό ελαφρά εγκατεστημένο ή παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

### 3.2 Επιλογή ασθενών

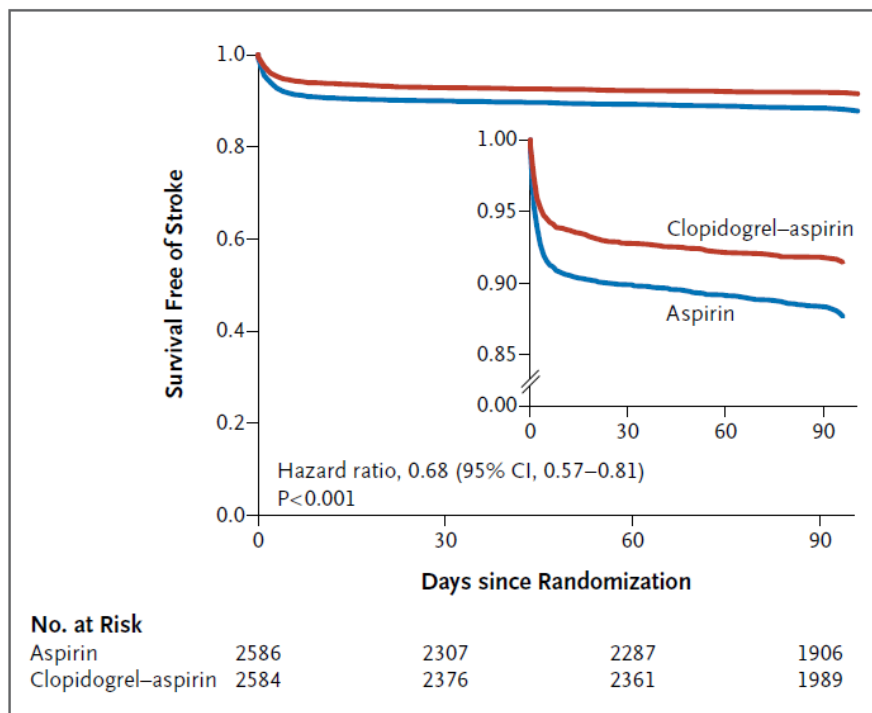
Κατά την επιλογή των κλινικών μελετών επιλέχθηκαν εκείνες που αφορούσαν ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω (αποκλείστηκαν παιδιατρικοί ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο) και αποκλείστηκαν οι κλινικές μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με καρκίνο και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

### 3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων

#### 3.3.1 Κλινική μελέτη: *CHANCE Trial*.

Στη κλινική μελέτη Chance<sup>6</sup> (Clopidogrel in High – Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular events) 5710 ασθενείς, στην Κίνα, 40 ετών και άνω με TIA μετρίου ή υψηλού κινδύνου ABCD score  $\geq 4$  ή minor stroke με NIHSS score  $\leq 3$  εντός των τελευταίων 24 ωρών, που δεν έλαβαν θεραπεία με θρομβόλυση, τυχαιοποιήθηκαν σε 2 φαρμακευτικές επιλογές. Στη πρώτη ομάδα 2584 ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη σε μία αρχική δόση των 300mg, ακολουθούμενη από 75mg ανά ημέρα από την 2<sup>η</sup> έως την 90<sup>η</sup> ημέρα, ενώ χορηγήθηκε και ασπιρίνη με μια ημερήσια δόση των 75mg από τη 2<sup>η</sup> έως την 21<sup>η</sup> ημέρα και από την 22<sup>η</sup> έως την 90<sup>η</sup> placebo. Η δεύτερη ομάδα των 2586 ασθενών, έλαβε ασπιρίνη με ημερήσια δόση 75mg από την 2<sup>η</sup> έως την 90<sup>η</sup> ημέρα μαζί με placebo. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν open-label ασπιρίνη κατά τη πρώτη μέρα της θεραπείας με δόση που κυμαινόταν από 75 έως 300mg αναλόγως τη κλινική τους εικόνα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ένα καινούριο εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό ή αιμορραγικό) εντός των 90 ημερών, ενώ το πρωτογενές σημείο ασφάλειας ήταν μετρίου ή σοβαρού βαθμού αιμορραγία. Στην ομάδα κλοπιδογρέλης-ασπιρίνης το 8,2%(251 ασθενείς) παρουσίασε υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου εν αντιθέσει με την ομάδα ασπιρίνης -placebo που παρουσίασε υποτροπή το 11,7%(350 ασθενείς) των ασθενών. Ισχαιμικό ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσίασε το 9.7% (251 ασθενείς) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης ασπιρίνης και το 13.5% (350 ασθενείς) στην ομάδα της ασπιρίνης. Μέτρια ή σοβαρή αιμορραγία παρουσίασε και στις δύο ομάδες το 0,3% των ασθενών (7 ασθενείς στην ομάδα κλοπιδογρέλης-ασπιρίνης και 8 ασθενείς στην ομάδα

placebo - ασπιρίνης). Εγκεφαλική αιμορραγία παρουσίασε το 0,3% (8 ασθενείς) και στις δύο ομάδες. Συμπερασματικά η μελέτη CHANCE έδειξε ότι η πρόιμη έναρξη (εντός 24 ωρών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων) διπλής αιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη – ασπιρίνη για τις πρώτες 21 ημέρες, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη έως ότου συμπληρωθούν 3 μήνες, είναι ανώτερη της μονοθεραπείας με ασπιρίνη, σε ασθενείς με TIA ή minor stroke καθώς μείωσε το κίνδυνο υποτροπής κατά 32%, χωρίς να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο, για το πρώτο τρίμηνο. (Σχήμα 3.3.1.1)

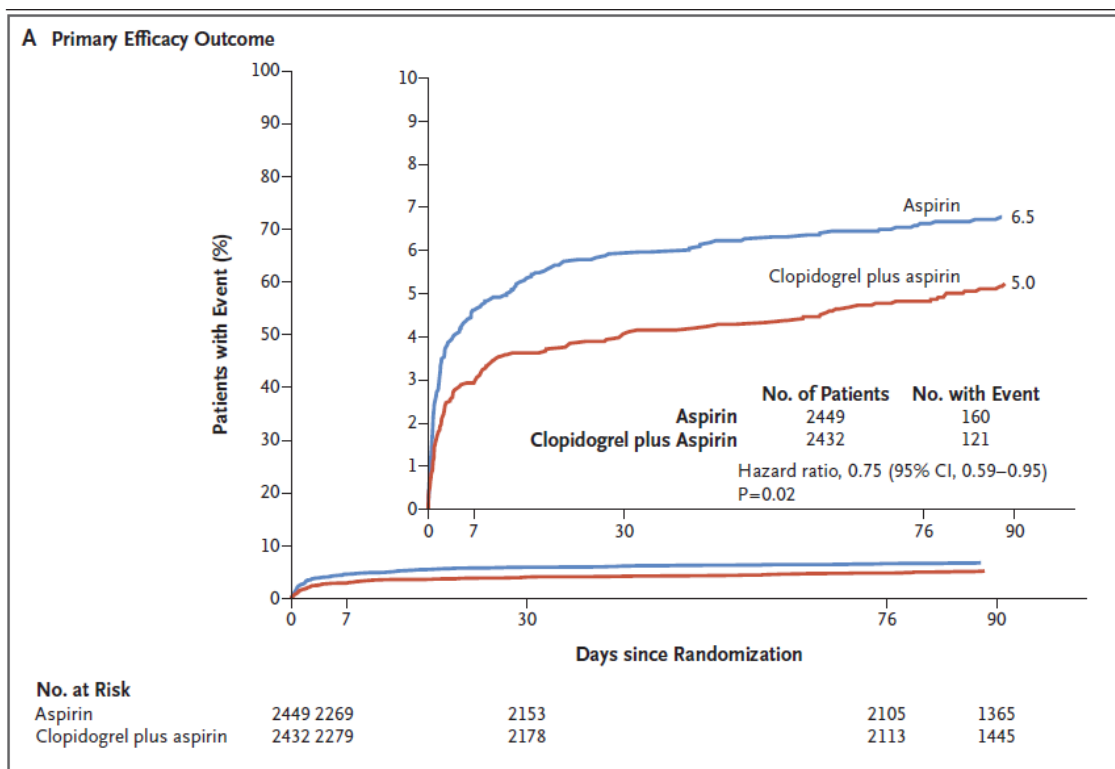


(Σχήμα 3.3.1.1 Κλινική μελέτη CHANCE Trial-Πιθανότητα επιβίωσης χωρίς (ισχαιμικό ή αιμορραγικό). εγκεφαλικό επεισόδιο)<sup>6</sup>

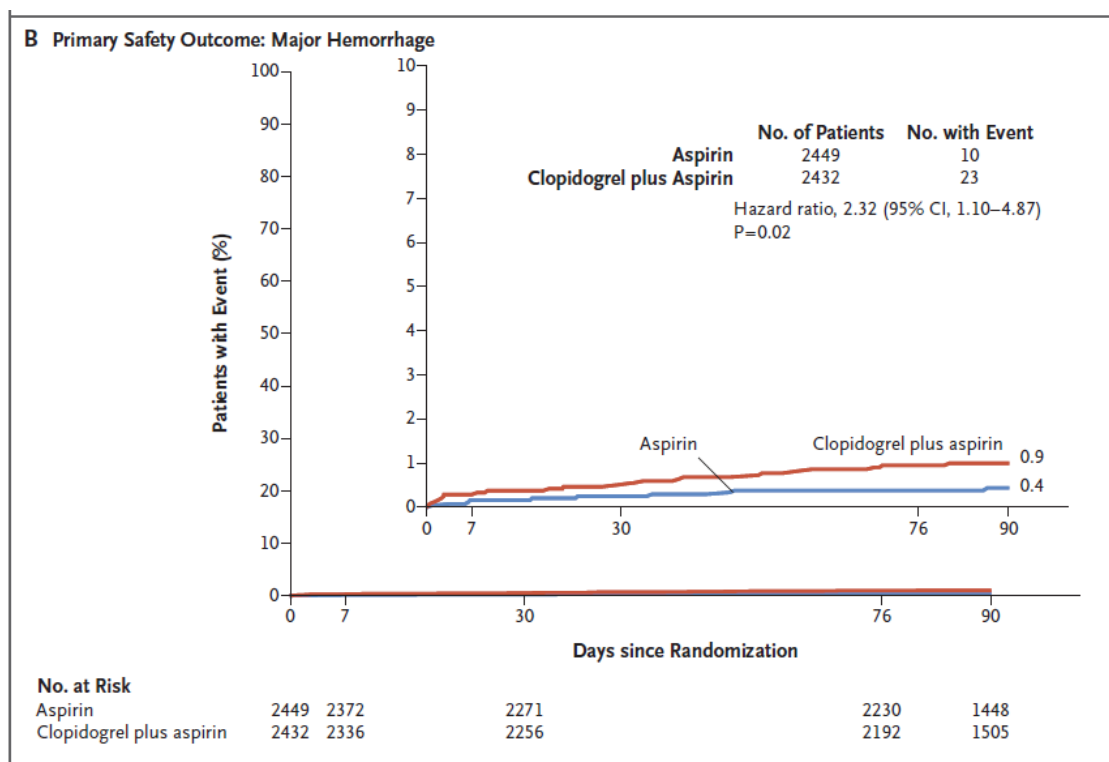
### 3.3.2 Κλινική μελέτη: *POINT Trial*

Στη διεθνή κλινική μελέτη POINT<sup>44</sup> (Platelet – Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischaemic Stroke) 4881 ασθενείς, από 269 διεθνή κέντρα σε 10 χώρες, 18 ετών και άνω, εντός 12 ωρών μετά από TIA μετρίου ή υψηλού κινδύνου με ABCD score  $\geq 4$  ή minor stroke με NIHSS score  $\leq 3$ , που δεν είχαν λάβει θεραπεία με θρομβόλυση την τελευταία μία εβδομάδα ή δεν ήταν υποψήφιοι για θρομβόλυση ή θρομβεκτομή, τυχαιοποιήθηκαν σε 2 φαρμακευτικές επιλογές για 90 ημέρες. Η πρώτη ομάδα των 2432 ασθενών, έλαβε θεραπεία με κλοπιδογρέλη 600mg τη πρώτη μέρα ακολουθούμενη από δόση των 75mg την ημέρα μαζί με ασπιρίνη σε δόση που κυμαινόταν από 50-325mg ανά ημέρα (η δόση της ασπιρίνης καθοριζόταν από τον

αντίστοιχο ερευνητή). Η δεύτερη ομάδα των 2449 ασθενών, έλαβε ασπιρίνη - με το ίδιο εύρος δόσεων (50-325mg)- μαζί με placebo κλοπιδογρέλης για 90 ημέρες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν μείζον ισχαιμικό συμβάν (εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακός θάνατος). Ενώ το πρωτογενές σημείο ασφαλείας ήταν η σοβαρού βαθμού αιμορραγία εντός των 90 ημερών. Το δευτερογενές καταληκτικό σημείο ήταν η υποτροπή του εγκεφαλικού. Μείζον ισχαιμικό συμβάν συνέβη σε 121 ασθενείς (5%) στην ομάδα κλοπιδογρέλης-ασπιρίνης και σε 160 ασθενείς (6,5%) στην ομάδα ασπιρίνης-placebo, με τα περισσότερα να συμβαίνουν την πρώτη εβδομάδα μετά το αρχικό ισχαιμικό. Στην ομάδα κλοπιδογρέλης-ασπιρίνης, το 4,6% (112 ασθενείς) παρουσίασε υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου εν αντιθέσει με την ομάδα ασπιρίνης-placebo που παρουσίασε υποτροπή το 6,3% (155 ασθενείς) των ασθενών. Σοβαρή αιμορραγία παρουσίασε το 0,9% (23 ασθενείς) στην ομάδα κλοπιδογρέλης - ασπιρίνης έναντι 0,4% (10 ασθενείς) στην ομάδα placebo – ασπιρίνης. Εγκεφαλική αιμορραγία παρουσίασε το 0.2% (5 ασθενείς) των ασθενών στην ομάδα κλοπιδογρέλης ασπιρίνης και το 0.1% (3 ασθενείς) στην ομάδα της ασπιρίνης. Συμπερασματικά η μελέτη POINT έδειξε ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη-ασπιρίνη είχε μικρότερο κίνδυνο για μείζονα ισχαιμικά συμβάντα, συγκριτικά με την ασπιρίνη -για το χρονικό διάστημα των 90 ημερών - με υψηλότερο όμως κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών. Υψηλότερο ισχαιμικό όφελος παρουσίασε η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι της μονοθεραπείας με ασπιρίνη τις πρώτες 7 ημέρες μετά το TIA ή το minor stroke. Όφελος το οποίο επεκτείνεται έως και 30 ημέρες, ενώ δεν παρατηρείται μετά το πέρας αυτού του μήνα. Όσον αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο, αυτός ήταν μεγαλύτερος τις πρώτες 7 μέρες παρά το διάστημα από την 8<sup>η</sup> έως την 90<sup>η</sup> μέρα.(Σχήματα 3.3.2.1 & 3.3.2.2)



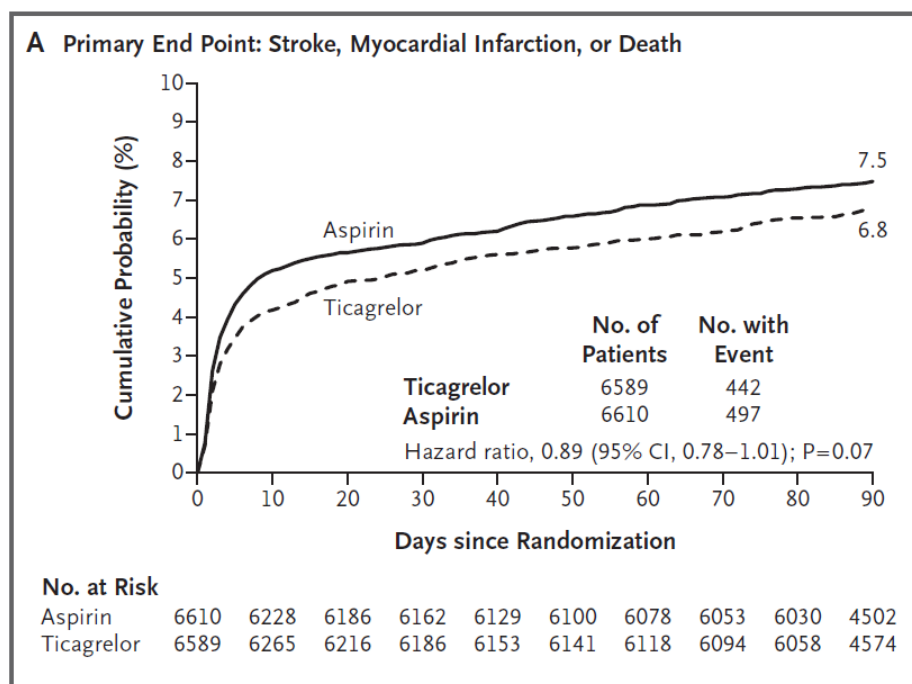
(Σχήμα 3.3.2.1 Κλινική μελέτη POINT Trial- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο –Ποσοστό ασθενών με μείζον ισχαιμικό συμβάν (εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακός θάνατος) )<sup>44</sup>



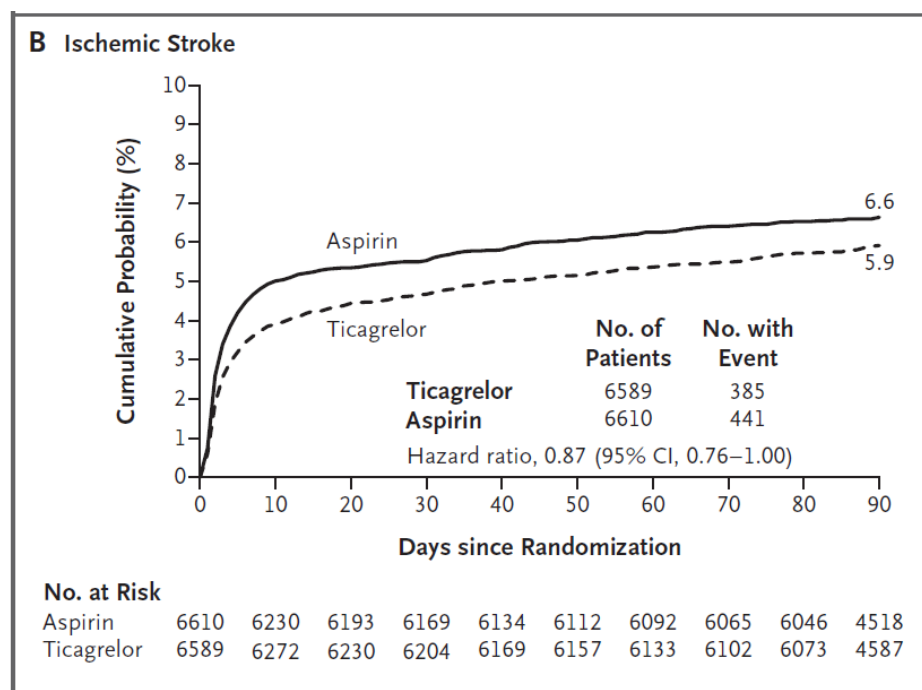
(Σχήμα 3.3.2.1 Κλινική μελέτη POINT Trial- Πρωτογενές σημείο ασφάλειας- Ποσοστό ασθενών με σοβαρού βαθμού αιμορραγία)<sup>44</sup>

### 3.3.3 Κλινική μελέτη: *SOCRATES Trial*

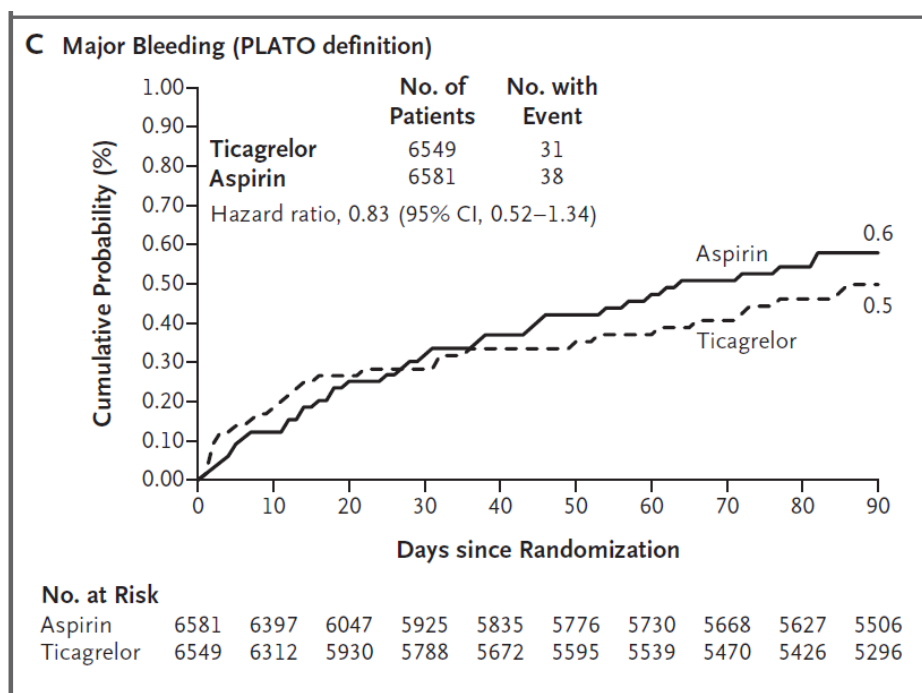
Στη διεθνή κλινική μελέτη SOCRATES<sup>45</sup> (The Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes) 13199 ασθενείς από 33 χώρες, ηλικίας 40 ετών και άνω με μη καρδιοεμβολικό minor stroke με NIHSS  $\leq 5$  ή TIA μετρίου ή υψηλού βαθμού ABCD score  $\geq 4$  εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, που δεν είχαν λάβει θεραπεία με θρομβόλυση, τυχαιοποιήθηκαν σε 2 θεραπευτικές επιλογές, για 90 ημέρες. Στη πρώτη ομάδα των 6589 ασθενών, χορηγήθηκε τικαγρελόρη με μία δόση φόρτισης 180mg άπαξ, ακολουθούμενη από 90mg δις ημερησίως από την 2<sup>η</sup> έως την 90<sup>η</sup> ημέρα, μαζί με placebo ασπιρίνης, ενώ στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε σε 6610 ασθενείς ασπιρίνη με δόση φόρτισης 300mg άπαξ, ακολουθούμενη από 100mg ημερησίως, μαζί με placebo τικαγρελόρης (χορηγούμενο δις ημερησίως) για 90 ημέρες. Μετά το πέρας του τριμήνου ήταν στην διακριτική ευχέρεια του ερευνητή, το είδος του αντιαιμοπεταλιακού που έλαβαν οι ασθενείς, ενώ η παρακολούθηση τους διήρκεσε ένα μήνα ακόμη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό ή αιμορραγικό), έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατος. Το πρωτογενές σημείο ασφάλειας ήταν το μείζον αιμορραγικό συμβάν. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο παρουσίασε το 6.7% (442 ασθενείς) στην ομάδα της τικαγρελόρης και το 7.5% (497 ασθενείς) στην ομάδα της ασπιρίνης. Υποτροπή του εγκεφαλικού είχε το 5,8% (385 ασθενείς) των ασθενών στην ομάδα της τικαγρελόρης και το 6,7% (441 ασθενείς) στην ομάδα της ασπιρίνης. Μείζον αιμορραγικό συμβάν συνέβη στο 0,5% των ασθενών (31 ασθενείς) στην ομάδα της τικαγρελόρης και στο 0,6% (38 ασθενείς) στην ομάδα της ασπιρίνης. Εγκεφαλική αιμορραγία συνέβη στο 0,2% (12 ασθενείς) στην ομάδα της τικαγρελόρης και 0,3% (18 ασθενείς) στην ομάδα της ασπιρίνης. Συμπερασματικά η SOCRATES trial δεν έδειξε ανωτερότητα της τικαγρελόρης έναντι της ασπιρίνης, στην μείωση της συχνότητας εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου στις 90ημέρες αλλά ούτε και αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου παρά μόνο παρατηρήθηκαν ελάσσονας σημασίας αιμορραγίες και αίσθημα δύσπνοιας στην ομάδα της τικαγρελόρης, παρενέργειες οι οποίες οδήγησαν σε πρόωμη διακοπή λήψης της τικαγρελόρης από τους ασθενείς. (Σχήματα 3.3.3.1, 3.3.3.2 & 3.3.3.3)



(Σχήμα 3.3.3.1 Κλινική μελέτη SOCRATES Trial-Πρωτογενές καταληκτικό σημείο- Ποσοστό ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό ή αιμορραγικό), έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατο) <sup>45</sup>



(Σχήμα 3.3.3.2 Κλινική μελέτη SOCRATES Trial-Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο) <sup>45</sup>

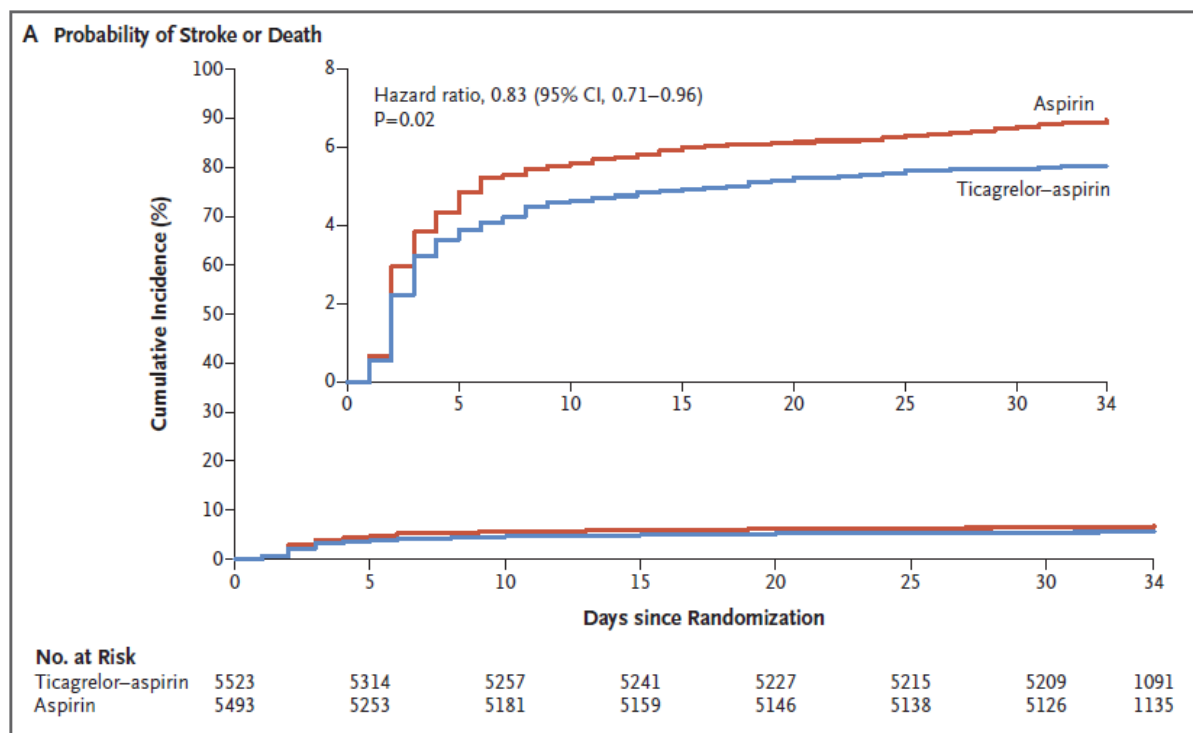


(Σχήμα 3.3.3.3 Κλινική μελέτη SOCRATES Trial-Μείζονες αιμορραγίες)<sup>45</sup>

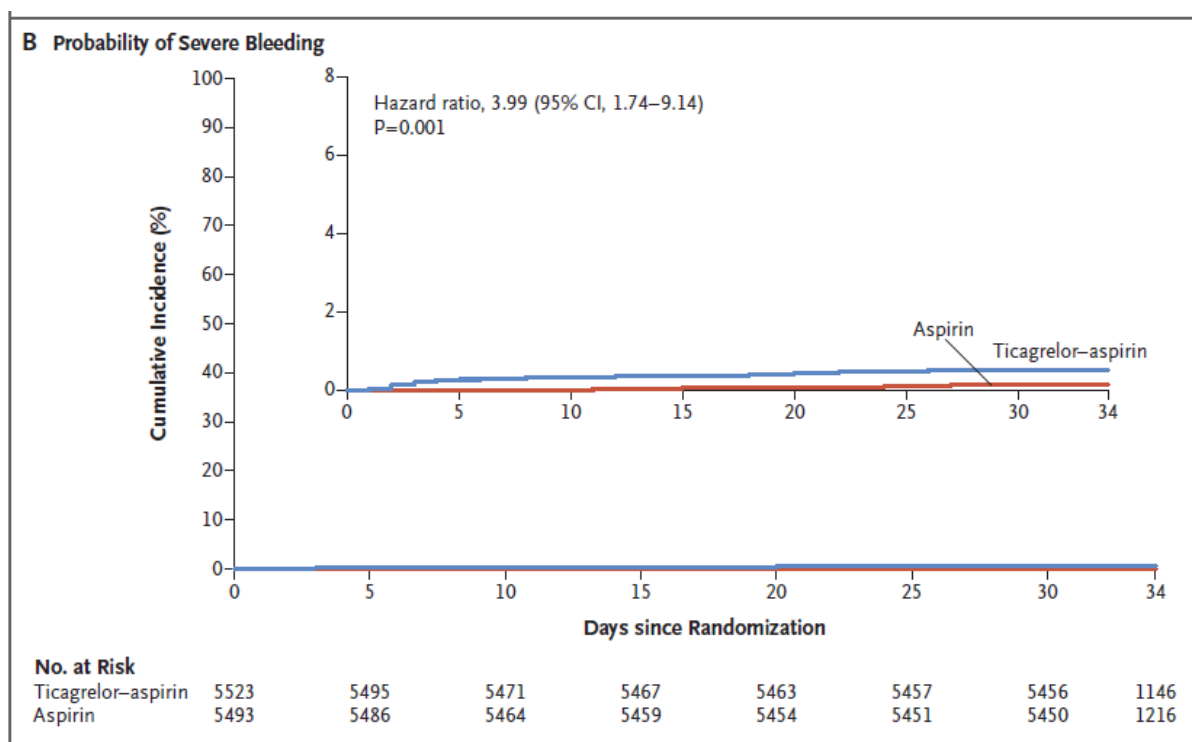
### 3.3.4 Κλινική μελέτη: *THALES trial*

Στη διεθνή κλινική μελέτη THALES<sup>46</sup>(The Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and ASA [Acetylsalicylic Acid] for prevention of Stroke and Death) 11016 ασθενείς, από 28 χώρες, με μη καρδιομεβολικό minor stroke με NIHSS score  $\leq 5$  ή υψηλού κινδύνου TIA ABCD score  $\geq 6$  ή και με συμπτωματική ενδοκράνια ή εξωκράνια αρτηριακή στένωση, που δεν υποβλήθηκαν σε θρομβεκτομή ή θρομβόλυση, εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, τυχαιοποιήθηκαν σε δύο θεραπευτικές επιλογές. Στη πρώτη ομάδα 5523 ασθενείς έλαβαν τικαγρελόρη με μία δόση φόρτισης 180mg ακολουθούμενη από 90mg δις ημερησίως μαζί με ασπιρίνη με δόση φόρτισης 300-325mg ακολουθούμενη από δόση 75-100mg ανά ημέρα, για 30 ημέρες. Στη δεύτερη ομάδα 5493 ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη με μία δόση φόρτισης 300-325mg ακολουθούμενη από 75-100mg ημερησίως μαζί με placebo τικαγρελόρη για 30 ημέρες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος εντός των 30 ημερών, ενώ το δευτερογενές ήταν η υποτροπή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή αναπηρία εντός 30 ημερών. Το πρωτογενές σημείο ασφάλειας ήταν η σοβαρή αιμορραγία. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο είχε το 5.5% (303 ασθενείς) των ασθενών στην ομάδα τικαγρελόρης- ασπιρίνης και το 6.6% (362 ασθενείς) στην ομάδα ασπιρίνης-placebo. Υποτροπή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου συνέβη στο 5% (276 ασθενείς) στην ομάδα τικαγρελόρης-ασπιρίνης και στο 6,3% (345 ασθενείς) στην ομάδα ασπιρίνης- placebo. Σοβαρή αιμορραγία συνέβη στο 0,5% (28

ασθενείς) στην ομάδα τικαγρελόρης-ασπιρίνης και στο 0,1% (7 ασθενείς) στην ομάδα ασπιρίνης- placebo. Εγκεφαλική αιμορραγία συνέβη στο 0,4% (20 ασθενείς) στην ομάδα της τικαγρελόρης- ασπιρίνης και στο 0,1% (6 ασθενείς) της ομάδας ασπιρίνης- placebo . Συμπερασματικά οι ασθενείς στην ομάδα τικαγρελόρης- ασπιρίνης είχαν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά με μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας ασπιρίνης- placebo, για τον πρώτο μήνα. (Σχήματα 3.3.4.1 & 3.3.4.2)



(Σχήμα 3.3.4.1 κλινική μελέτη THALES- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο- Επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου)<sup>46</sup>

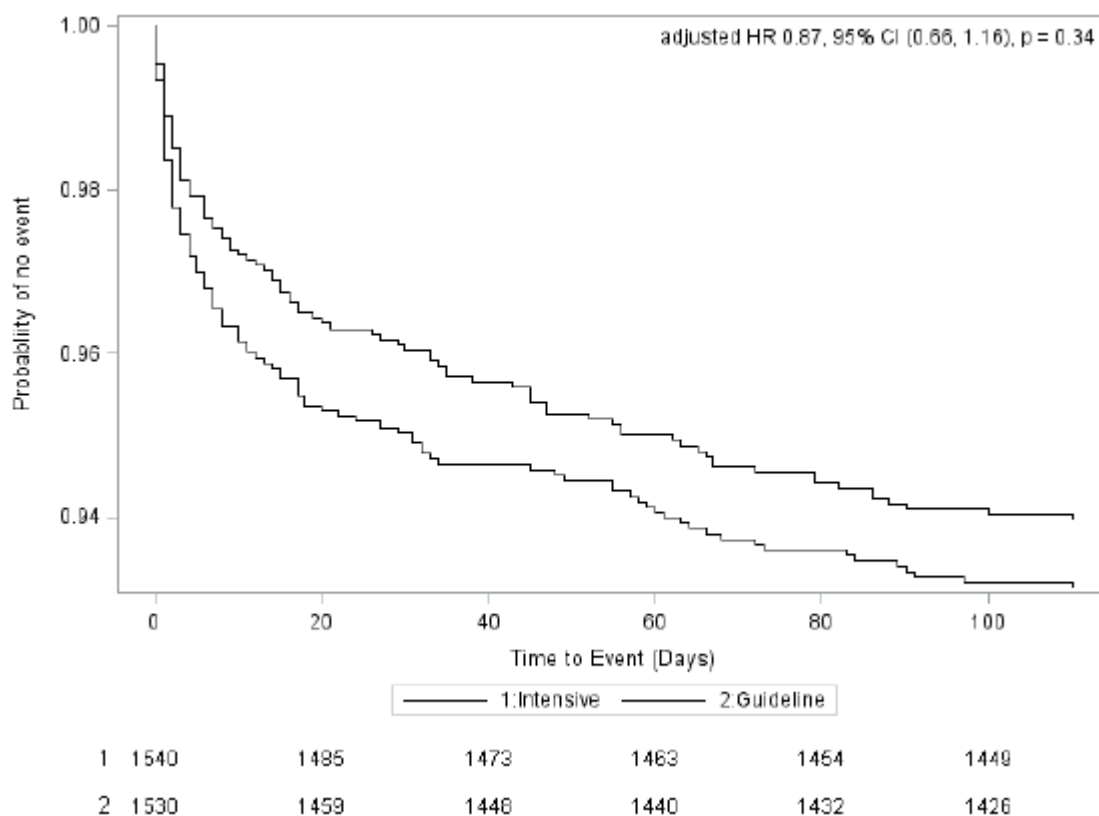


(Σχήμα 3.3.4.2 κλινική μελέτη THALES-Πρωτογενές σημείο ασφάλειας- Επίπτωση μείζονων αιμορραγιών)<sup>46</sup>

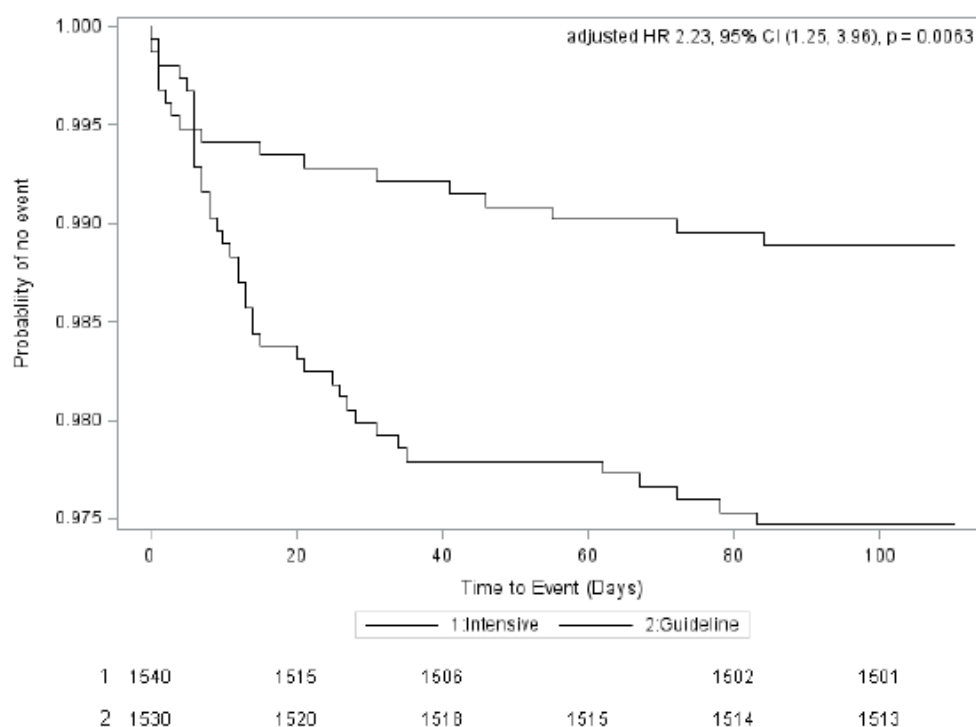
### 3.3.4 Κλινική μελέτη: *TARDIS trial*

Στη κλινική μελέτη TARDIS<sup>47</sup> (The Triple Antiplatelets for reducing Dependency after Ischaemic Stroke) 3096 ασθενείς, 50 ετών και άνω, με ισχαιμικό μη καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων -συμπεριλαμβανομένων αυτών που είχαν λάβει θρομβόλυση προ 24ώρου και είχε αποκλειστεί η αιμορραγική μετατροπή με νέα απεικόνιση- τυχαιοποιήθηκαν σε εντατικοποιημένο θεραπευτικό σχήμα 30 ημερών με ασπιρίνη με μία αρχική δόση φόρτισης 300mg ακολουθούμενη από 50 - 150mg ανά ημέρα μαζί με κλοπιδογρέλη με δόση φόρτισης 300mg άπαξ, ακολουθούμενη από δόση 75mg την ημέρα και διπυριδαμόλη 200mg δύο φορές την ημέρα, έναντι της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών, δηλαδή συνδυασμού ασπιρίνης διπυριδαμόλης ή μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Μετά τις 30 ημέρες όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Δηλαδή κλοπιδογρέλη μόνη της ή συνδυασμό ασπιρίνης διπυριδαμόλης για τις επόμενες 60 ημέρες. Το εντατικοποιημένο σχήμα έλαβαν 1556 ασθενείς, ενώ από τους 1540 ασθενείς που έλαβαν αγωγή βάσει κατευθυντήριων οδηγιών, οι 849 έλαβαν κλοπιδογρέλη και οι 691 ασπιρίνη-διπυριδαμόλη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου (ισχαιμικού ή αιμορραγικού) ή TIA εντός 90 ημερών. Το πρωτογενές

σημείο ασφάλειας ήταν η αιμορραγία. Στο εντατικοποιημένο θεραπευτικό σχήμα πρωτογενές καταληκτικό σημείο είχε το 6% (93 ασθενείς) των ασθενών, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή βάσει κατευθυντήριων οδηγιών το 7% (105 ασθενείς). Το 3% των ασθενών και στις δύο ομάδες παρουσίασε υποτροπή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (46 ασθενείς στο εντατικοποιημένο σχήμα και 50 στο δεύτερο). Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν εντατικοποιημένο σχήμα υπέστη TIA το 2% των ασθενών (32 ασθενείς) συγκριτικά με τη δεύτερη ομάδα, 3% (48 ασθενείς). Αιμορραγία παρουσίασε το 20% των ασθενών (305 ασθενείς) στο εντατικοποιημένο σχήμα και μόνο στο 9% των ασθενών (139 ασθενείς) που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή βάσει οδηγιών. Εγκεφαλική αιμορραγία παρουσίασε το 1% (16 ασθενείς) των ασθενών στο εντατικοποιημένο σχήμα και λιγότερο από 1% (5 ασθενείς) στο άλλο σχήμα. Εν κατακλείδι η τριπλή αιμοπεταλιακή αγωγή δε μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά αύξησε τις αιμορραγίες και τη σοβαρότητά τους. Παρόλα αυτά οι ασθενείς που έλαβαν εντατικοποιημένο σχήμα ήταν λιγότερο πιθανό να υποστούν TIA.(Σχήματα 3.3.5.1 & 3.3.5.2)



(Σχήμα 3.3.5.1 TARDIS trial- Καμπύλη Kaplan Meier – πιθανότητα επιβίωσης χωρίς εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA εντός 90 ημερών)<sup>47</sup>



(Σχήμα 3.3.5.2 Καμπύλη Kaplan Meier – πιθανότητα επιβίωσης χωρίς μείζονα αιμορραγία)<sup>47</sup>

### 3.3.5 Κλινική μελέτη: *Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke*

Στη κλινική μελέτη Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke<sup>48</sup>, 647 ασθενείς, στην Κίνα, άνω των 40 ετών με μη καρδιοεμβολικό minor stroke NIHSS scale  $\leq 7$  ή TIA τις προηγούμενες 72 ώρες, τυχαιοποιήθηκαν σε δύο θεραπευτικές επιλογές. Στη πρώτη ομάδα 326 ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη 300mg ανά ημέρα, στη δεύτερη ομάδα 321 ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη 300mg τη πρώτη μέρα ακολουθούμενη από 75mg ανά ημέρα μαζί με ασπιρίνη 100mg ανά ημέρα για χρονικό διάστημα 14 ημερών. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν νευρολογική επιβάρυνση, υποτροπή του εγκεφαλικού ή ανάπτυξη εγκεφαλικού σε ασθενείς με TIA. Το σημείο ασφάλειας ήταν η ενδοκράνια ή εξωκράνια αιμορραγία. Κατά τη διάρκεια των δύο εβδομάδων το 2,8% των ασθενών (9 ασθενείς) υπό κλοπιδογρέλη-ασπιρίνη (διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή) και το 5,8% των ασθενών (19 ασθενείς) υπό ασπιρίνη (μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή), παρουσίασαν επιδείνωση του εγκεφαλικού. Ένας ασθενής με TIA υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και 3 υπό μονή παρουσίασαν εγκεφαλικό επεισόδιο. Κανένας ασθενής και των δύο ομάδων δεν παρουσίασε σοβαρή εγκεφαλική αιμορραγία ή

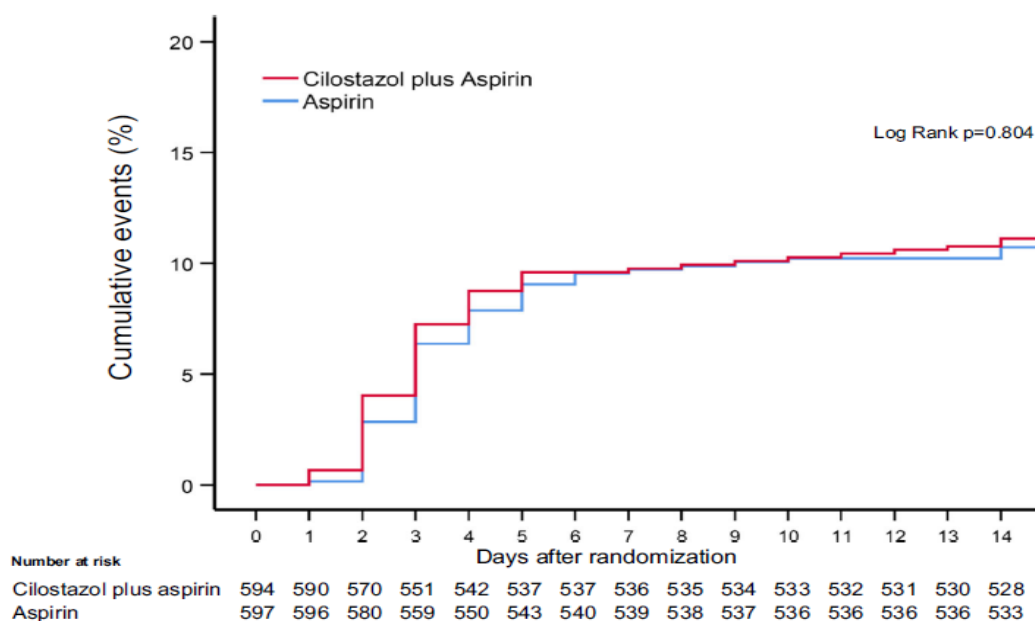
σοβαρή συστηματική αιμορραγία. Το 0,62% των ασθενών (2 ασθενείς) στην ομάδα κλοπιδογρέλης-ασπιρίνης και το 0,3% των ασθενών (1 ασθενής) στην ομάδα της ασπιρίνης παρουσίασαν εγκεφαλική αιμορραγία ή αιμορραγική μετατροπή. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η πρώιμη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι ανώτερη της μονοθεραπείας.

### 3.3.6 Κλινική μελέτη: *The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese patients*

Στη κλινική μελέτη *The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese patients*<sup>49</sup>, 200 ασθενείς, στην Κίνα, 45 έως 80 ετών με εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA και ενδοκράνια ή εξωκράνια αρτηριακή στένωση μεγαλύτερη του 50%, που ήταν ακατάλληλοι για τοποθέτηση stent, τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες, 68 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με ασπιρίνη 100mg ανά ημέρα, 66 ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη 50mg μαζί με την ασπιρίνη και 66 ασθενείς κλοπιδογρέλη 75mg μαζί με την ασπιρίνη για 90 ημέρες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν: υποτροπή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιαγγειακός θάνατος ή θάνατος οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας εντός των 90 αυτών ημερών. Το σημείο ασφάλειας ήταν τα αιμορραγικά συμβάντα. Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς είχαν TIA. Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο υπέστη το 9.1% (6 ασθενείς) στην ομάδα κλοπιδογρέλης 50mg μαζί με ασπιρίνη, το 9.1% (6 ασθενείς) στην ομάδα κλοπιδογρέλης 75mg μαζί με ασπιρίνη και το 27.9% (19 ασθενείς) στην ομάδα της ασπιρίνης. Οι αιμορραγίες ήταν πιο συχνές και στις δυο ομάδες ασθενών που έλαβαν συνδυασμό κλοπιδογρέλης (50mg ή 75mg)- ασπιρίνης (2,3%-3 ασθενείς) εν συγκρίσει με την ομάδα της ασπιρίνης 0%(0 ασθενείς). Εγκεφαλική αιμορραγία και γαστρεντερική αιμορραγία δε παρατηρήθηκε σε καμία από τις 3 ομάδες. Εν κατακλείδι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη μαζί με 50 ή 75mg κλοπιδογρέλης ήταν ανώτερη της μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη, σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA και ενδοκράνια ή εξωκράνια αρτηριακή στένωση, χωρίς να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα της κλοπιδογρέλης των 50mg και αυτής των 75mg, αλλά υπήρχε μία ανησυχητική αύξηση της αιμορραγίας στη ομάδα της κλοπιδογρέλης των 75mg.

### 3.3.7 Κλινική μελέτη: *ADS trial*

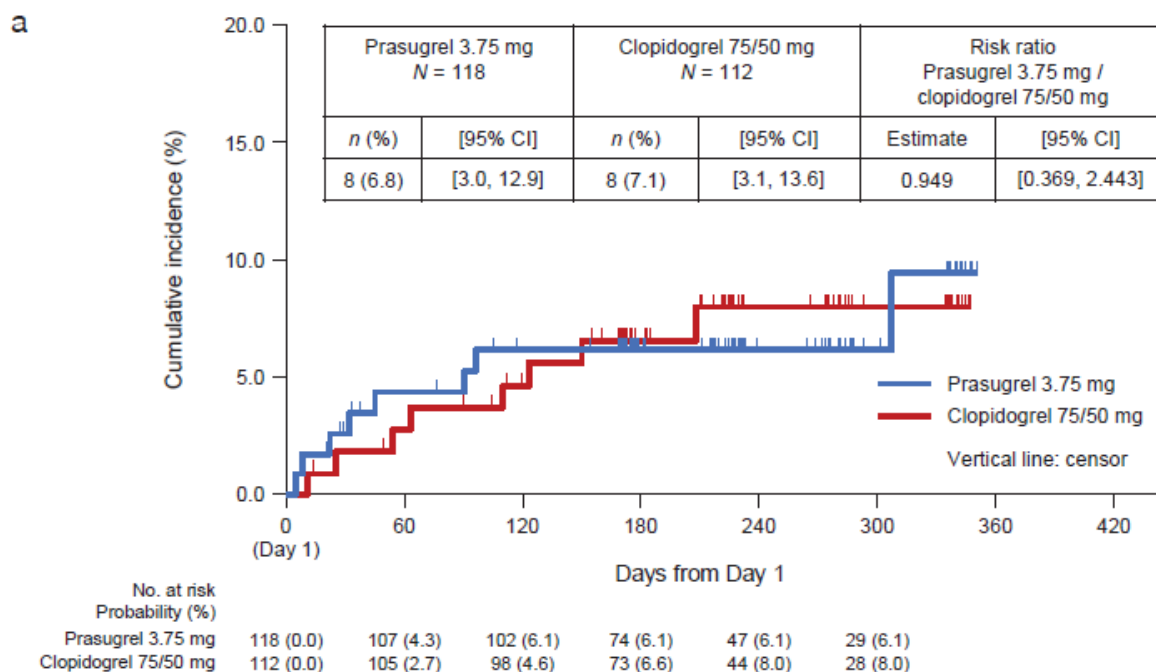
Στη κλινική μελέτη ADS (Actual Aspirin Plus Cilostazol Dual Therapy for Non-Cardiogenic Stroke Patients Within 48 Hours of Symptom Onset)<sup>50</sup> 1201 ασθενείς 18 ετών και άνω, από 34 νοσοκομεία της Ιαπωνίας, με οξύ ισχαιμικό μη καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο με modified Rankin Scale 0-2 τις τελευταίες 48 ώρες τυχαιοποιήθηκαν σε 2 φαρμακευτικές επιλογές. Στην πρώτη ομάδα 600 ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη 81-200 mg μαζί με σιλοσταζόλη 200 mg για 14 ημέρες και στη δεύτερη ομάδα 601 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με ασπιρίνη 81-200mg για 14 ημέρες. Μετά τις 14 ημέρες οι ασθενείς και των δύο ομάδων έλαβαν σιλοσταζόλη 200mg έως ότου συμπληρωθούν 3 μήνες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν νευρολογική επιβάρυνση, υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου ή TIA ενώ το πρωτογενές σημείο ασφάλειας ήταν η εγκεφαλική ή υπαραχνοειδής αιμορραγία, εντός των 14 πρώτων ημερών. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο είχε το 11% των ασθενών και στις δύο ομάδες (70 ασθενείς στην ομάδα ασπιρίνης-σιλοσταζόλης και 67 ασθενείς στην ομάδα της ασπιρίνης). Νέο εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA εμφάνισε το 1,2% των ασθενών τόσο στην ομάδα ασπιρίνης-σιλοσταζόλης όσο και στην ομάδα της ασπιρίνης (7 και 9 ασθενείς αντίστοιχα). Πρωτογενές σημείο ασφάλειας παρουσίασαν 2 ασθενείς(0,3%) στην ομάδα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και 1(0,2%) στην ομάδα της ασπιρίνης. Εγκεφαλική αιμορραγία εμφάνισε ένας ασθενής στη κάθε ομάδα. Σύμφωνα με τη μελέτη η προσθήκη σιλοσταζόλης, στην θεραπεία με ασπιρίνη, δεν είχε όφελος τις πρώτες 14 ημέρες . (Σχήμα 3.3.8.1 )



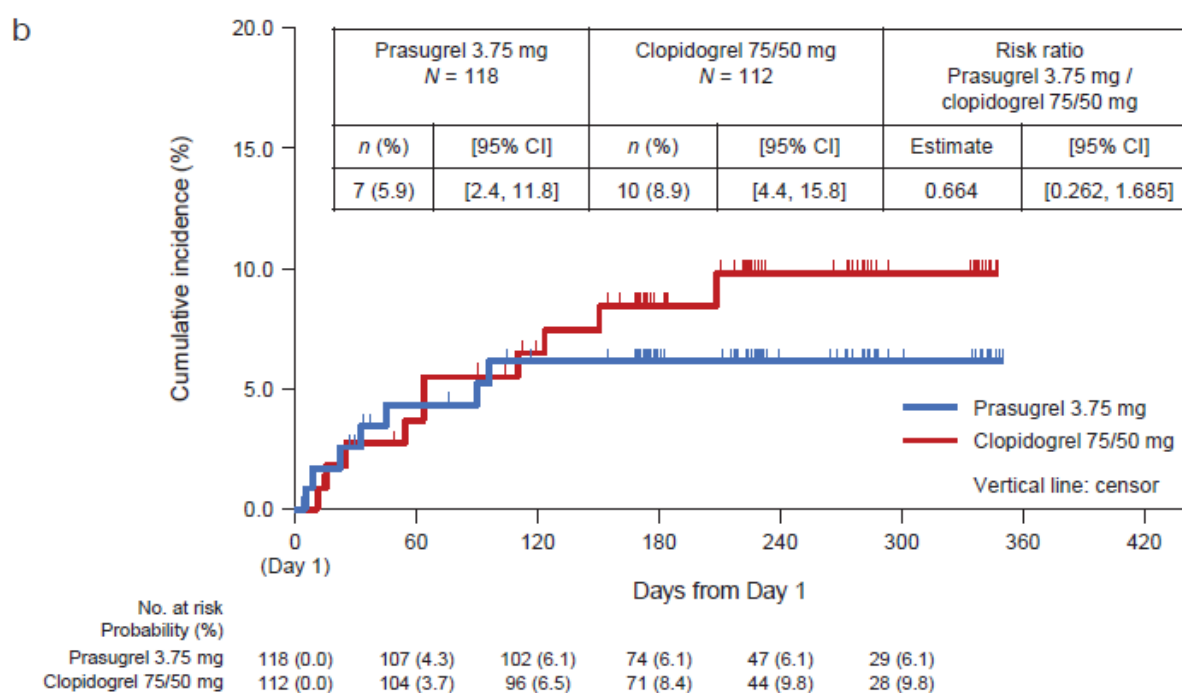
(Σχήμα 3.3.8.1 Κλινική μελέτη: The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese patients- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο- Επίπτωση νευρολογικής επιβάρυνση, υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου ή TIA)<sup>50</sup>

### 3.3.8 Κλινική μελέτη: *PRASTRO-III*

Στην κλινική μελέτη *PRASTRO-III* (Efficacy and Safety of Prasugrel vs Clopidogrel in Thrombotic Stroke Patients With Risk Factors for Ischemic Stroke Recurrence: A Double-blind, Phase III Study)<sup>51</sup> 230 ασθενείς, στην Ιαπωνία, ηλικίας 50 ετών και άνω με εγκεφαλικό επεισόδιο με modified Rankin Scale 2(0-5) και αρτηριοσκλήρυνση μεγάλων αγγείων ή νόσο μικρών αγγείων, με αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό, τυχαιοποιήθηκαν σε 2 φαρμακευτικές επιλογές. Στην πρώτη ομάδα 118 ασθενείς έλαβαν πρασουγρέλη 3,75mg ενώ στη δεύτερη ομάδα 112 ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη 75mg επί 24 έως και 48 εβδομάδες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατος από άλλα αγγειακά αίτια έως και μία ημέρα μετά τη διακοπή ή ολοκλήρωση της χορηγηθείσας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Το σημείο ασφάλειας ήταν τα αιμορραγικά συμβάντα έως και 14 ημέρες μετά τη διακοπή ή ολοκλήρωση της χορηγηθείσας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο είχε το 6.8 % των ασθενών (8 ασθενείς) στην ομάδα της πρασουγρέλης και το 7,1% των ασθενών στην ομάδα της κλοπιδογρέλης, Υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου ή TIA είχε το 5.9% (7 ασθενείς) των ασθενών στην ομάδα της πρασουγρέλης και το 8.9% των ασθενών (10 ασθενείς) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης. Απειλητικές για τη ζωή, μείζονες αιμορραγίες και κλινικά σχετιζόμενες αιμορραγίες είχαμε στο 5% των ασθενών (6 ασθενείς) της ομάδας πρασουγρέλης και στο 3.5% των ασθενών (4 ασθενείς) στην ομάδα της κλοπιδογρέλης. Τόσο στην ομάδα της πρασουγρέλης όσο και στην ομάδα της κλοπιδογρέλης δε παρατηρήθηκε καμία συμπτωατική εγκεφαλική αιμορραγία. Εν κατακλείδι ο κίνδυνος υποτροπής του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν παρόμοιος τόσο στην ομάδα της πρασουγρέλης όσο στην ομάδα της κλοπιδογρέλης, ενώ δεν υπήρχαν μείζονα προβλήματα ασφάλειας για την ομάδα της πρασουγρέλης.



3.3.9 (Σχήμα 3.3.10.1 Κλινική μελέτη PRASTRO-III- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατος από άλλα αγγειακά αίτια)<sup>51</sup>



(Σχήμα 3.3.10.2 Κλινική μελέτη PRASTRO-III)<sup>51</sup>

Στην ανασκόπηση κλινικών μελετών των τελευταίων 10 ετών, που αφορούσαν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε παροδικά ή ελαφρά εγκατεστημένα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, συγκεντρώθηκαν 9 κλινικές μελέτες, που περιλαμβάνουν 39640 ασθενείς.

Υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου, ανεξαρτήτου αγωγής, παρουσίασε το 6,5% των ασθενών (2587 ασθενείς) ενώ εγκεφαλική αιμορραγία το 0,3% των ασθενών (106 ασθενείς).

| Κλινική Μελέτη     | Φαρμακευτική επιλογή                   | Ασθενείς ανά φαρμακευτική επιλογή | Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ | Εγκεφαλική αιμορραγία |
|--------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| <b>CHANCE</b>      | Ασπιρίνη                               | 2586                              | 350                                 | 8                     |
| <b>CHANCE</b>      | Ασπιρίνη & Κλοπιδογρέλη                | 2584                              | 251                                 | 8                     |
| <b>POINT</b>       | Ασπιρίνη                               | 2449                              | 155                                 | 3                     |
| <b>POINT</b>       | Ασπιρίνη & Κλοπιδογρέλη                | 2432                              | 112                                 | 5                     |
| <b>SOCRATES</b>    | Τικαγρελόρη                            | 6589                              | 385                                 | 12                    |
| <b>SOCRATES</b>    | Ασπιρίνη                               | 6610                              | 441                                 | 18                    |
| <b>THALES</b>      | Ασπιρίνη                               | 5493                              | 345                                 | 6                     |
| <b>THALES</b>      | Ασπιρίνη & Τικαγρελόρη                 | 5523                              | 276                                 | 20                    |
| <b>TARDIS</b>      | Ασπιρίνη & Διπυριδαμόλη & Κλοπιδογρέλη | 1556                              | 78                                  | 16                    |
| <b>TARDIS</b>      | Κλοπιδογρέλη                           | 849                               | 54                                  | 3                     |
| <b>TARDIS</b>      | Ασπιρίνη & Διπυριδαμόλη                | 691                               | 44                                  | 2                     |
| <b>3.3.6</b>       | Ασπιρίνη                               | 326                               | 22                                  | 1                     |
| <b>3.3.6</b>       | Ασπιρίνη & Κλοπιδογρέλη                | 321                               | 10                                  | 2                     |
| <b>3.3.7</b>       | Ασπιρίνη                               | 68                                | 19                                  | 0                     |
| <b>3.3.7</b>       | Ασπιρίνη & Κλοπιδογρέλη 50mg           | 66                                | 6                                   | 0                     |
| <b>3.3.7</b>       | Ασπιρίνη & Κλοπιδογρέλη 75mg           | 66                                | 6                                   | 0                     |
| <b>ADS</b>         | Ασπιρίνη & Σιλοσταζόλη                 | 600                               | 7                                   | 1                     |
| <b>ADS</b>         | Ασπιρίνη                               | 601                               | 9                                   | 1                     |
| <b>PRASTRO-III</b> | Πρασουγρέλη                            | 118                               | 7                                   | 0                     |
| <b>PRASTRO-III</b> | Κλοπιδογρέλη                           | 112                               | 10                                  | 0                     |
| <b>ΣΥΝΟΛΟ</b>      |                                        | 39640                             | 2587                                | 106                   |

Πίνακας 1 Συγκεντρωτικός πίνακας των κλινικών μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση

Και στις 9 κλινικές μελέτες ασπιρίνη έλαβαν 18133 ασθενείς εκ των οποίων υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσίασε το 7,4% των ασθενών (1341 ασθενείς) ενώ εγκεφαλική αιμορραγία το 0,2% των ασθενών (37 ασθενείς). Τικαγρελόρη έλαβαν 6589 ασθενείς εκ των οποίων υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσίασε το 5,8% των ασθενών (385 ασθενείς) ενώ εγκεφαλική αιμορραγία το 0,2% των ασθενών (12 ασθενείς). Κλοπιδογρέλη έλαβαν 961 ασθενείς εκ των οποίων υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσίασε το

6,7% των ασθενών (64 ασθενείς) ενώ εγκεφαλική αιμορραγία το 0,3% των ασθενών (3 ασθενείς). Πρασουγρέλη έλαβαν 118 ασθενείς εκ των οποίων υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσίασε το 5,9% των ασθενών (7 ασθενείς) ενώ εγκεφαλική αιμορραγία δεν παρουσίασε κανένας ασθενής. Συνδυασμό με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έλαβαν 5469 ασθενείς εκ των οποίων υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσίασε το 7% των ασθενών (385 ασθενείς) ενώ εγκεφαλική αιμορραγία το 0,3% των ασθενών (15 ασθενείς). Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και τικαγρελόρη έλαβαν 5523 ασθενείς εκ των οποίων υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσίασε το 5% των ασθενών (276 ασθενείς) ενώ εγκεφαλική αιμορραγία το 0,4% των ασθενών (20 ασθενείς). Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και διπυριδαμόλη έλαβαν 691 ασθενείς εκ των οποίων υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσίασε το 6,4% των ασθενών (44 ασθενείς) ενώ εγκεφαλική αιμορραγία το 0,3% των ασθενών (2 ασθενείς). Συνδυασμό με ασπιρίνη και σιλοσταζόλη έλαβαν 600 ασθενείς εκ των οποίων υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσίασε το 1,2% των ασθενών (7 ασθενείς) ενώ εγκεφαλική αιμορραγία το 0,2% των ασθενών (1 ασθενής). Τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη διπυριδαμόλη και κλοπιδογρέλη έλαβαν 1556 ασθενείς εκ των οποίων υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσίασε το 5% των ασθενών (78 ασθενείς) ενώ εγκεφαλική αιμορραγία το 1% των ασθενών (16 ασθενείς).

| Φαρμακευτική επιλογή                                  | Ασθενείς ανά φαρμακευτική επιλογή | Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ | Εγκεφαλική αιμορραγία | Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ(%) | Εγκεφαλική αιμορραγία(%) |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|--------------------------|
| <i>Ασπιρίνη</i>                                       | 18133                             | 1341                                | 37                    | 7,4%                                   | 0,2%                     |
| <i>Τικαγρελόρη</i>                                    | 6589                              | 385                                 | 12                    | 5,8%                                   | 0,2%                     |
| <i>Κλοπιδογρέλη</i>                                   | 961                               | 64                                  | 3                     | 6,7%                                   | 0,3%                     |
| <i>Πρασουγρέλη</i>                                    | 118                               | 7                                   | 0                     | 5,9%                                   | 0%                       |
| <i>Ασπιρίνη &amp; Κλοπιδογρέλη</i>                    | 5469                              | 385                                 | 15                    | 7%                                     | 0,3%                     |
| <i>Ασπιρίνη &amp; Τικαγρελόρη</i>                     | 5523                              | 276                                 | 20                    | 5%                                     | 0,4%                     |
| <i>Ασπιρίνη &amp; Διπυριδαμόλη</i>                    | 691                               | 44                                  | 2                     | 6,4%                                   | 0,3%                     |
| <i>Ασπιρίνη &amp; Σιλοσταζόλη</i>                     | 600                               | 7                                   | 1                     | 1,2%                                   | 0,2%                     |
| <i>Ασπιρίνη &amp; Διπυριδαμόλη &amp; Κλοπιδογρέλη</i> | 1556                              | 78                                  | 16                    | 5%                                     | 1%                       |

Πίνακας 2 Συγκεντρωτικός πίνακας ασθενών ανά φαρμακευτική επιλογή-υποτροπή εγκεφαλικού-εγκεφαλική αιμορραγία

Συνολικά, μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έλαβε το 65,1% των ασθενών (25801 ασθενείς), διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έλαβε το 31% των ασθενών (12283 ασθενείς) και τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή το 3,9% των ασθενών (1556 ασθενείς).

| <b>Φαρμακευτική επιλογή</b>                  | <b>Ασθενείς ανά φαρμακευτική επιλογή</b> | <b>Ασθενείς ανά φαρμακευτική επιλογή (%)</b> |
|----------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b><i>Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή</i></b>   | 25801                                    | 65,1%                                        |
| <b><i>Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή</i></b>  | 12283                                    | 31%                                          |
| <b><i>Τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή</i></b> | 1556                                     | 3,9%                                         |

Πίνακας 3 Μονή, Διπλή & Τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Από τους ασθενείς που έλαβαν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ παρουσίασε το 7% των ασθενών (1797 ασθενείς) και εγκεφαλική αιμορραγία το 0,2% των ασθενών (52 ασθενείς). Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή παρουσίασε το 5,8% των ασθενών (712 ασθενείς) και εγκεφαλική αιμορραγία το 0,3% των ασθενών (38 ασθενείς). Ενώ από τους ασθενείς που έλαβαν τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ παρουσίασε το 5% των ασθενών (78 ασθενείς) και εγκεφαλική αιμορραγία το 1% των ασθενών (16 ασθενείς).

| <b>Φαρμακευτική επιλογή</b>           | <b>Ασθενείς ανά φαρμακευτική επιλογή</b> | <b>Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ</b> | <b>Εγκεφαλική αιμορραγία</b> | <b>Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ%</b> | <b>Εγκεφαλική αιμορραγία%</b> |
|---------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή</b>   | 25801                                    | 1797                                       | 52                           | 7%                                          | 0,2%                          |
| <b>Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή</b>  | 12283                                    | 712                                        | 38                           | 5,8%                                        | 0,3%                          |
| <b>Τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή</b> | 1556                                     | 78                                         | 16                           | 5%                                          | 1%                            |

Πίνακας 4 Μονή, Διπλή & Τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή –υποτροπή εγκεφαλικού-εγκεφαλική αιμορραγία

## **Κεφάλαιο 4 Συζήτηση**

Σύμφωνα με τις οδηγίες των *American Heart Association/American Stroke Association* του 2021 για την πρόληψη των εγκεφαλικών σε ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ, ασθενείς με ισχαιμικό μη καρδιοεμβολικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και χωρίς άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Σε αυτή την συστηματική ανασκόπηση, όλοι οι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον ένα αντιαιμοπεταλιακό.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανασκόπησης, ακόμα και αν λάβουν 1000 ασθενείς μετά από παροδικό ή ελαφρά εγκατεστημένο εγκεφαλικό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ανεξάρτητα από το ποια θα είναι αυτή) 65 θα υποστούν ένα νέο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ και 3 ασθενείς, εγκεφαλική αιμορραγία.

Οι μελέτες έδειξαν ότι η τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή υπερέχει κατά τι της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ως προς την υποτροπή ( 5% έναντι 5,8%), με μεγάλη όμως αύξηση του κινδύνου εγκεφαλικής αιμορραγίας (1% έναντι 0,3%).

Σύμφωνα με τις οδηγίες των *American Heart Association/American Stroke Association* του 2021 για την πρόληψη των εγκεφαλικών σε ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ, ασθενείς με πρόσφατο (< 24 ώρες) μικρής έως μέτριας βαρύτητας εγκεφαλικό (βαθμολογία NIHSS  $\leq 5$ ) ή υψηλού κινδύνου ΤΙΑ (ABCD2 score  $\geq 6$ ), η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τικαγρελόρη συν ασπιρίνη για 30 ημέρες θεωρείται ότι μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής για εγκεφαλικό αλλά μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο για σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της αυτόματης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ενώ δεν γίνεται σύσταση για χρήση τριπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Όσον αφορά το είδος της μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, τόσο η τικαγρελόρη όσο και η πρασουγρέλη φάνηκαν να υπερτερούν έναντι των άλλων αντιαιμοπεταλιακών καθώς και στα δυο φάρμακα στους 100 ασθενείς που θα τα λάβουν, 6 θα παρουσιάσουν υποτροπή, ενώ για να παρουσιαστούν 2 εγκεφαλικές αιμορραγίες θα πρέπει να λάβουν τικαγρελόρη 1000 ασθενείς. Όμως η ανασκόπηση “Antithrombotic Therapy in The Prevention of Stroke” αναδεικνύει την ασπιρίνη ως την πρώτη επιλογή στην δευτερογενή πρόληψη.

Στην διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή την μικρότερη πιθανότητα υποτροπής του εγκεφαλικού είχε ο συνδυασμός ασπιρίνης σιλοσταζόλης, χωρίς μεγάλο κίνδυνο για εγκεφαλικές

αιμορραγίες, ενώ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2021 των *American Heart Association/American Stroke Association*, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τικαγρελόρη συν ασπιρίνη θεωρείται ότι μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής για εγκεφαλικό αλλά μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο για σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης και της αυτόματης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.

Αξίζει να αναφερθεί ότι τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν από μελέτες που δεν αφορούσαν τον ίδιο πληθυσμό, επί παραδείγματι η POINT Trial συμπεριέλαβε ασθενείς 18 ετών και άνω, ενώ η TARDIS trial ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών. Αλλά και η χρονική περίοδος μετά την έναρξη των συμπτωμάτων διέφερε από μελέτη σε μελέτη, όπως στην CHANCE Trial όπου συμμετείχαν ασθενείς με TIA ή minor stroke εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ στην ADS trial εντός 48 ωρών. Ακολουθώς υπήρχαν διαφορές στον ορισμό του ελαφρά εγκατεστημένου εγκεφαλικού, παραδείγματος χάριν στην κλινική μελέτη: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke, minor stroke θεωρήθηκαν αυτά με NIHSS score  $\leq 7$ , ενώ στην THALES trial αυτά με NIHSS score  $\leq 5$ , όπως επίσης στην κλινική μελέτη PRASTRO-III το 80% των ασθενών ήταν εγκεφαλικό επεισόδιο με modified Rankin Scale  $\leq 2$ , ενώ το υπόλοιπο 20% ήταν με modified Rankin Scale 3-5 και άρα δεν αφορούσε minor stroke. Ακολουθώς στην κλινική μελέτη: The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial , arteriostenosis in Chinese patients, το 50% των ασθενών είχαν TIA, ενώ οι υπόλοιποι είχαν ισχαιμικό εγκεφαλικό αγνώστου βαρύτητας, αλλά διαφορές υπήρχαν και στην βαρύτητα των TIA, όπως στην THALES trial, όπου συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με υψηλού κινδύνου TIA, ABCD score  $\geq 6$  , ενώ στην CHANCE Trial, ασθενείς με TIA μετρίου ή υψηλού κινδύνου ABCD score  $\geq 4$ . Διαφορές υπήρχαν και στο follow up των ασθενών, καθώς σε κάποιες ήταν οι 14 ημέρες (Κλινική μελέτη: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke), ενώ σε άλλες οι 90 ημέρες (Κλινική μελέτη: The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese patients), ενώ σε καμία δεν είχαμε μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών. Συνεπώς κάποιои ασθενείς μπορεί να εμφάνισαν υποτροπή του εγκεφαλικού ή εγκεφαλική αιμορραγία μετά τις 14 ημέρες, χωρίς όμως αυτό να το γνωρίζουμε. Επιπροσθέτως, τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και οι επιπλοκές των αντιαιμοπεταλιακών μπορεί να διαφέρουν όταν οι κλινικές μελέτες αφορούν ασθενείς από συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές όπως η CHANCE, που αφορά

ασθενείς στην Κίνα, λόγω διαφορετικής συχνότητας πολυμορφισμών στον ηπατικό μεταβολισμό των αντισταμοπεταλιακών.<sup>52</sup> Τέλος, στην κλινική μελέτη Tardis Trial συμπεριλήφθηκαν ακόμα και ασθενείς που είχαν λάβει θρομβόλυση προ 24ώρου και είχε αποκλειστεί η αιμορραγική μετατροπή με νέα απεικόνιση, ενώ η πρόσφατη θεραπεία με θρομβόλυση αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού ασθενών σε άλλες μελέτες, όπως στην POINT trial.

## **Κεφάλαιο 5    Συμπεράσματα**

Ο κίνδυνος ενός εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται μετά από πρόσφατο παροδικό ή ελαφρά εγκατεστημένο εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα αντιαιμοπεταλιακά κατέχουν πρωτεύοντα ρόλο στην δευτερογενή πρόληψη των μη καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών, αυξάνοντας όμως τον κίνδυνο της εγκεφαλικής αιμορραγίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανασκόπησης, ακόμα και αν λάβουν 1000 ασθενείς αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, 65 θα υποστούν ένα νέο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ και 3 εγκεφαλική αιμορραγία.

Το τέλειο αντιαιμοπεταλιακό ή ο τέλειος συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών , δηλαδή εκείνος που θα αποτρέπει την υποτροπή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε όλους τους ασθενείς που θα το λάβουν χωρίς να εμφανίσουν καμία εγκεφαλική αιμορραγία δεν καταδείχτηκε από αυτή την ανασκόπηση.

Η δευτερογενής πρόληψη των παροδικών ή ελαφρά εγκατεστημένων μη καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών, όσον αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Στη κλινική μελέτη AXIOMATIC-SSP (Antithrombotic treatment with factor XIa inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic events for Secondary Stroke Prevention)<sup>53,54</sup> ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με NIHSS  $\leq 7$  ή ΤΙΑ με ABCD score  $\geq 6$ , εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, τυχαιοποιήθηκαν σε 5 διαφορετικές δόσεις milvexian ή placebo για 90 ημέρες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν κλοπιδογρέλη για 21 ημέρες και ασπιρίνη για 90 ημέρες. Το milvexian σχετίστηκε με λιγότερες υποτροπές σε όλες τις δόσεις πλην μίας, ενώ ο κίνδυνος μειζόνων αιμορραγιών ήταν χαμηλός. Συνεπώς νέα αντιπηκτικά, όπως το milvexian μπορεί να ανοίξουν νέους ορίζοντες στην αντιθρομβωτική αγωγή των παροδικών ή ελαφρά εγκατεστημένων μη καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

## **Σύνοψη Διατριβής 6**

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης ήταν να συγκεντρωθούν κλινικές μελέτες των τελευταίων 10 ετών και να συγκριθούν τα διαφορετικά αντιαιμοπεταλιακά ή και ο συνδυασμός τους ως προς την αποτελεσματικότητά τους, δηλαδή την υποτροπή του εγκεφαλικού, σε ασθενείς με παροδικό ή ελαφρά εγκατεστημένο εγκεφαλικό επεισόδιο, και μίας από τις πιο σημαντικές επιπλοκές τους, την εγκεφαλική αιμορραγία.

Συγκεντρώθηκαν 9 κλινικές μελέτες, και οι ασθενείς, κατηγοριοποιήθηκαν ως προς τον αριθμό και το είδος του αντιαιμοπεταλιακού που έλαβαν, τη συχνότητα των υποτροπών και των εγκεφαλικών αιμορραγιών.

Το αντιαιμοπεταλιακό ή ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών, που θα αποτρέπει την υποτροπή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε όλους τους ασθενείς που θα το λάβουν χωρίς την εμφάνιση καμίας εγκεφαλικής αιμορραγίας δεν καταδείχτηκε από αυτήν την ανασκόπηση.

Στην αντιθρομβωτική αγωγή των παροδικών ή ελαφρά εγκατεστημένων μη καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων ενδεχομένως να διαδραματίσουν ρόλο και νέα αντιπηκτικά.

Η δευτερογενής πρόληψη των παροδικών ή ελαφρά εγκατεστημένων μη καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών, όσον αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή χρήζει περαιτέρω μελέτης.

## **Βιβλιογραφία 7**

- [1] [www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html](http://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html)
- [2] **Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al.**  
“Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists”, *Stroke* ,2009;40:2276–93.  
10.1161/STROKEAHA.108.192218
- [3] **Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, De Marchis GM, et al.**  
“What is a minor stroke?”, *Stroke* (2010)41(4):661–6.  
10.1161/STROKEAHA.109.572883
- [4] **Park TH, Hong KS, Choi JC, Song P, Lee JS, Lee J, et al.** “Validation of minor stroke definitions for thrombolysis decision making”, *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2013; 22:482–90.  
10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.006
- [5] [stroke.org/en/about-stroke/types-of-stroke/tia-transient-ischemic-attack](http://stroke.org/en/about-stroke/types-of-stroke/tia-transient-ischemic-attack)
- [6] **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”, *N Engl J Med*, 2013;69:11–9.  
10.1056/NEJMoa1215340
- [7] **Daubail B, Durier J, Jacquin A, Hervieu-Bègue M, Khoumri C, Osseby GV, et al.** “Factors associated with early recurrence at the first evaluation of patients with transient ischemic attack”, *J Clin Neurosci* , 2014; 21:1940–4. 10.1016
- [8] **Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al.** “Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association”, *Stroke* ,2014; 45 :2160236.10.1161/STR.0000000000000024
- [9] **De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ.** “Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin”, *Cochrane Database Syst Rev.* ,2012:CD001342. doi: 10.1002/ 14651858.CD001342.pub3

- [10] **Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, et al;** “Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke”, *N Engl J Med.* ,2001;345:1444–1451.
- [11] **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. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00308-5
- [12] **ESPRIT Study Group; 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. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5
- [13] **Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, Myint PK, Loke YK, Benavente OR.** “Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials”, *Stroke* ,2015; 46 :1014-1023 doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008422
- [14] **Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, et al; PRoFESS Study Group.** “Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke”, *N Engl J Med.* 2008;359:1238–1251. doi: 10.1056/NEJMoa0805002,
- [15] **SPS3 Investigators; Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA.** “Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke”, *N Engl J Med.* 2012;367:817–825. doi:10.1056/NEJMoa1204133
- [16] **Antithrombotic Trialists Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, et al.** “Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials”, *Lancet.* 2009;373:1849–1860. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1
- [17] **Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators.** “Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA”, *N Engl J Med.* 2018;379:215–225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410
- [18] **Albay CEQ, Leyson FGD, Cheng FC.** “Dual versus mono antiplatelet therapy for acute non- cardio embolic ischemic stroke or transient ischemic attack, an efficacy and

- safety analysis: updated meta-analysis”, *BMC Neurol.* 020;20:224. doi: 10.1186/s12883-020-01808-y
- [19] **Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H.** “Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack”, *Cochrane Database Sys t*2020;8:CD009716. doi:10.1002/14651858.CD009716.pub2
- [20] **Côté R, Zhang Y, Hart RG, McClure LA, Anderson DC, Talbert RL, Benavente OR.** “ASA failure: does the combination ASA/clopidogrel confer better long-term vascular protection?”, *Neurology.* 2014;82:382–389. doi: 10.1212/WNL.0000000000000076
- [21] **. Kim JT, Park MS, Choi KH, Cho KH, Kim BJ, Han MK, Park TH, Park SS, Lee KB, Lee BC, et al.** “Different antiplatelet strategies in patients with new ischemic stroke while taking aspirin”, *Stroke.* 2016;47:128–134. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011595
- [22] **Lee M, Saver JL, Hong KS, Rao NM, Wu YL, Ovbiagele B.** “Antiplatelet regimen for patients with breakthrough strokes while on aspirin: a systematic review and meta-Analysis”, *Stroke.* 2017;48:2610–2613. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017895
- [23] **Bir S, Kelley RE.** “Antithrombotic Therapy in the Prevention of Stroke”, 2021 Dec 14;9(12):1906. doi: 10.3390/biomedicines9121906. PMID:34944719; PMCID: PMC8698439.
- [24] **Galvin R, Geraghty C, Motterlini N, Dimitrov BD, Fahey T** “Prognostic value of the ABCD<sup>2</sup> clinical prediction rule: a systematic review and meta-analysis”, *Fam Pract.* 28 (4): 366–76. doi:10.1093/fampra/cmr008. PMID 21486940
- [25] <https://www.nhs.uk/conditions/transient-ischaemic-attack-tia/>
- [26] **NIH Stroke Scale.** “Approach to Human Subject Protection and Patient Safet”., Available from: <https://www.nihstrokescale.org/> (Accessed 12/07/2022)
- [27] **Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al.** “Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. 1989”, *Stroke* 20(7): 864-870.
- [28] <https://strokengine.ca/en/assessments/modified-rankin-scale-mrs/>
- [29] <https://emergencymedicineleros-hellas.blogspot.com/2013/04/rankin-modified-rankin-scale-mrs.html>
- [30] **Crespi, V., Braga, M., Beretta, S., Carolei, A., Bignamini, A. and Sacco, S. (2013)** “A Practical Definition of Minor Stroke”, *Neurological Sciences*, 34, 1083-1086.
- [31] **Perera V, Wang Z, Luettggen J, Li D, DeSouza M, Cerra M, Seiffert D** (September 2021). "First-in-human study of milvexian, an oral, direct, small molecule factor XIa

inhibito", *Clinical and Translational Scienc*.doi:10.1111/cts.13148. PMID 34558200.  
S2CID 237617815 .

- [32] ^ **Weitz JI, Strony J, Ageno W, Gailani D, Hylek EM, Lassen MR, et al.** (November 2021). "Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism". *The New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJMoa2113194. PMID 34780683. S2CID 244132392
- [33] **Φαρμακολογία 3<sup>η</sup> έκδοση , Richard A.Harvey, Pamele C.Champe**, 249
- [34] **Φαρμακολογία 3<sup>η</sup> έκδοση , Richard A.Harvey, Pamele C.Champe**, 245,250
- [35] **Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al.** (January 2007). "A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation", *American Heart Journal*.153(1):66.e9–16.doi: 0.1016/j.ahj.2006.10.010. PMID 17174640
- [36] **Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al.** (December 2007). "Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial", *Circulation*. **116** (25): 2923–32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740324. PMID 18056526.
- [37] **Jacobson KA, Boeynaems JM** "P2Y nucleotide receptors: promise of therapeutic applications", *Drug Discovery*, July 2010. Today. 15 (13–14): 570–578. doi:10.1016/j.drudis.2010.05.011. PMC 2920619. PMID 20594935
- [38] **go.drugbank.com/drugs/DB00975**
- [39] **www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/cilostazol**
- [40] **Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. (Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing**" for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association",.*Stroke*.July 2015;.46(7):20322060. doi:10.1161/str.0000000000000069. PMID 26022637.
- [41] **Jump up to:Caceres JA, Goldstein JN** (August 2012). "Intracranial hemorrhage". *Emergency Medicine Clinics of North America*.30(3):771794. doi:10.1016/j.emc.2012.06.003. PMC 3443867. PMID 22974648.
- [42] **my.clevelandclinic.org/health/diseases/14480-brain-bleed-hemorrhage-intracranial-hemorrhage**

- [43] **Jump up to: a b Naidich TP, Castillo M, Cha S, Smirniotopoulos JG** “Imaging of the Brain, Expert Radiology Series,1: Imaging of the Brain.”,Elsevier Health Sciences. 2012;387. ISBN 978-1416050094. Archived from the original on 2016-10-02
- [44] **Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators.** “Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA”, *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215-225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410. Epub 2018 May 16. PMID: 29766750; PMCID: PMC6193486.
- [45] **Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wong LK.** “Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes (SOCRATES) trial”, *Stroke*. 2017;48:167-173. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014891
- [46] **Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y; THALES Investigators,** “Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA”, *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):207-217. doi: 10.1056/NEJMoa1916870. PMID: 32668111.
- [47] **Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, Beridze M, Christensen H, Dineen RA, Duley L, England TJ, Flaherty K, Havard D, Heptinstall S, James M, Krishnan K, Markus HS, Montgomery AA, Pocock SJ, Randall M, Ranta A, Robinson TG, Scutt P, Venable GS, Sprigg N; TARDIS Investigators.** “Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial”, *Lancet*; 2018 Mar 3;391(10123):850-859. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32849-0. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29274727; PMCID: PMC5854459.
- [48] **He F, Xia C, Zhang JH, Li XQ, Zhou ZH, Li FP, Li W, Lv Y, Chen HS.** “Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke”, *J Clin Neurosci*. 2015 Jan;22(1):83-6. doi: 10.1016/j.jocn.2014.05.038. Epub 2014 Sep 10. PMID: 25212871.
- [49] **Zuo FT, Liu H, Wu HJ, Su N, Liu JQ, Dong AQ.** “The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese patients: A randomized and controlled trial.

Medicine”,(Baltimore). 2017 Jan;96(1):e5497. doi: 10.1097/MD.00000000000005497. PMID: 28072691; PMCID: PMC5228651.

- [50] **Aoki J, Iguchi Y, Urabe T, Yamagami H, Todo K, Fujimoto S, Idomari K, Kaneko N, Iwanaga T, Terasaki T, Tanaka R, Yamamoto N, Tsujino A, Nomura K, Abe K, Uno M, Okada Y, Matsuoka H, Yamagata S, Yamamoto Y, Yonehara T, Inoue T, Yagita Y, Kimura K; ADS Investigators.** “Acute Aspirin Plus Cilostazol Dual Therapy for Noncardioembolic Stroke Patients Within 48 Hours of Symptom Onset”, *J Am Heart Assoc.* 2019 Aug 6;8(15):e012652. doi: 10.1161/JAHA.119.012652. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31347430; PMCID: PMC6761671.
- [51] **Kitazono T, Kamouchi M, Matsumaru Y, Nakamura M, Umemura K, Matsuo H, Koyama N, Tsutsumi J, Kimura K.** “Efficacy and Safety of Prasugrel vs Clopidogrel in Thrombotic Stroke Patients With Risk Factors for Ischemic Stroke Recurrence: A Double-blind, Phase III Study (PRASTRO-III)”, *J Atheroscler Thromb.* 2023 Mar 1;30(3):222-236. doi: 10.5551/jat.63473. Epub 2022 May 21. PMID: 35599000; PMCID: PMC9981351.
- [52] **Rosemary J, Adithan C.** “The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance”, *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:93-109.
- [53] **Sharma M, Molina CA, Toyoda K, Bereczki D, Kasner SE, Lutsep HL, Tsivgoulis G, Ntaios G, Czlonkowska A, Shuaib A, Amarenco P, Endres M, Diener HC, Gailani D, Kahl A, Donovan M, Perera V, Li D, Hankey GJ.** “Rationale and design of the AXIOMATIC-SSP phase II trial: Antithrombotic treatment with factor Xa inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic events for Secondary Stroke Prevention”, *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Oct;31(10):106742. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106742. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36037679; PMCID: PMC9619293.
- [54] **Mukul Sharma, MD, MSc; Carlos A. Molina, MD, PhD; and Graeme J. Hankey, MBBS, MDor the AXIOMATIC-SSP Steering Committee and Investigators:** “Efficacy and Safety of the FXIa Inhibitor Milvexian for Secondary Stroke Prevention: Final Results of the AXIOMATIC-SSP Dose-finding Randomized Trial”, *ESC Congress* 2022 Barcelona