



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία :

**<< ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ Ή ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ
ΑΡΤΗΡΙΩΝ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ >>**

υπό

Κλεονίκης Μαρίας Χ. Χαρισίου

Ειδικού Νευρολόγου

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

Λάρισα 2023

Επιβλέπων :

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής και Ενδοαγγειακής
Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή :

1. Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής και
Ενδοαγγειακής Χειρουργικής,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας , Επιβλέπων
2. Μιλτιάδης.Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

3.Κωνσταντίνος.Σπανός

Αναπληρωματικό μέλος :Ν.Ρούσας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά :

<< Carotid and vertebral arteries dissection. Management of antithrombotic treatment

>>

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στους πολυαγαπημένους μου γονείς Χαρίλαο και Αναστασία Χαρισίου για την αμέριστη συμπαράσταση τους. Χωρίς την βοήθεια και υποστήριξη τους δεν θα κατάφερνα να ολοκληρώσω αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα.

Στην κόρη μου Διόνη με την ελπίδα πάντα να αγωνίζεται και να αγαπά την μάθηση και την μελέτη.

Περίληψη:

Ο διαχωρισμός της καρωτίδας και της σπονδυλικής αρτηρίας μπορεί να αφορά στο εξωκράνιο ή στο ενδοκράνιο τμήμα των αγγείων και οφείλεται στην απόσπαση του έσω χιτώνα από το αγγειακό τοίχωμα και κατά συνέπεια στον σχηματισμό ενδοτοιχωματικού αιματώματος. Αποτελεί συχνή αιτία ισχαιμικών εγκεφαλικών εμφράκτων σε ασθενείς νεαρής και μέσης ηλικίας ενώ σπανίζει στον γενικό πληθυσμό. Στις περιπτώσεις που ο διαχωρισμός της αρτηρίας εκδηλώνεται με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο οι θεραπείες επαναιμάτωσης αποτελούν την κύρια θεραπευτική στρατηγική. Ως τέτοιες θεραπείες αναγνωρίζονται πρώτον η χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης εντός των πρώτων 4.5 ωρών από την εγκατάσταση της νευρολογικής σημειολογίας, εφόσον πληρούνται και τα λοιπά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και δεύτερον η μηχανική θρομβεκτομή σε απόφραξη μεγάλου κλάδου εγκεφαλικής αρτηρίας πρόσθιας κυκλοφορίας. Δυο τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν καταδείξει ότι δεν υπάρχει διαφορά στην επιλογή της αντιθρομβωτικής αγωγής σε περιπτώσεις διαχωρισμού καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας ως προς το όφελος και τους κινδύνους που η καθεμία συνεπάγεται και άρα ο κλινικός ιατρός μπορεί να επιλέξει μεταξύ της αντιπηκτικής και της αντ αιμοπεταλιακής αγωγής. Ως αντιπηκτική αγωγή δύναται να χορηγηθούν είτε οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είτε τα νεότερα άμεσα από του στόματος δρώντα αντιπηκτικά. Τέλος σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό έμφρακτο μικρής βαρύτητας ή με παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο συνέπεια του διαχωρισμού η διπλή αντ αιμοπεταλιακή αγωγή αποτελεί δόκιμη θεραπευτική επιλογή. Οι τρέχουσες οδηγίες συστήνουν επί εξωκρανίου διαχωρισμού καρωτίδας ή σπονδυλικής την αντιθρομβωτική αγωγή είτε με αντ αιμοπεταλιακά είτε με αντιπηκτικά θεωρώντας τις δυο επιλογές ισοδύναμες.

Λέξεις – Κλειδιά : Διαχωρισμός καρωτίδας, διαχωρισμός σπονδυλικής αρτηρίας, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αντιπηκτική αγωγή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Abstract :

The dissection of the carotid and the vertebral artery can involve the extracranial or the intracranial part of the vessels and is due to the detachment of the intima from the vascular wall and consequently the formation of an intramural hematoma. It is a frequent cause of ischemic cerebral infarctions in young and middle-aged patients, while it is rare in the general population. In cases where the dissection of the artery occurs with an acute stroke, reperfusion treatments are the main therapeutic statics. As such treatments, the administration of intravenous thrombolysis within the first 4.5 hours from the establishment of the neurological symptomatology, provided that the other criteria and exclusion criteria are met, and secondly the mechanical thrombectomy in occlusion of a large branch of the cerebral artery of the anterior circulation are recognized as such treatments. Two randomized trials have shown that there is no difference in the choice of antithrombotic therapy in cases of carotid or vertebral artery dissection in terms of the benefit and risks of each, and thus the clinician can choose between anticoagulation and reward. Anticoagulants can be administered either vitamin K antagonists or the newest oral anticoagulants. Finally, in patients with an acute ischemic stroke of minor severity or with a transient stroke as a consequence of the dissection, double antiplatelet therapy is a trialable therapeutic option. The current guideline consider the two antithrombotic treatment options, with antiplatelet or with anticoagulation equivalent.

Key words :

Carotid dissection, vertebral artery dissection, antiplatelet therapy, anticoagulants, stroke.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	7
1.1 Παθοφυσιολογία.....	7
1.2 Αίτια	11
1.3 Κλινικά Ευρήματα	12
1.4 Επιδημιολογία	14
1.5 Πρόγνωση	15
2.1 Στόχος μελέτης.....	19
2.2 Στρατηγική αναζήτησης.....	19
3.Αποτελέσματα.....	20
4.Συζήτηση.....	37
5.Συμπεράσματα	45
6.Βιβλιογραφία.....	46

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1.1 Παθοφυσιολογία

Γενικώς από ανατομικής σκοπιάς όλες οι αρτηρίες αποτελούνται από τρεις χιτώνες, οι οποίοι είναι διατεταγμένοι από έσω προς τα έξω ως εξής:

- ο έσω χιτώνας με τον έσω ελαστικό υμένα,
- -ο μέσος χιτώνας
- -και ο έξω χιτώνας.

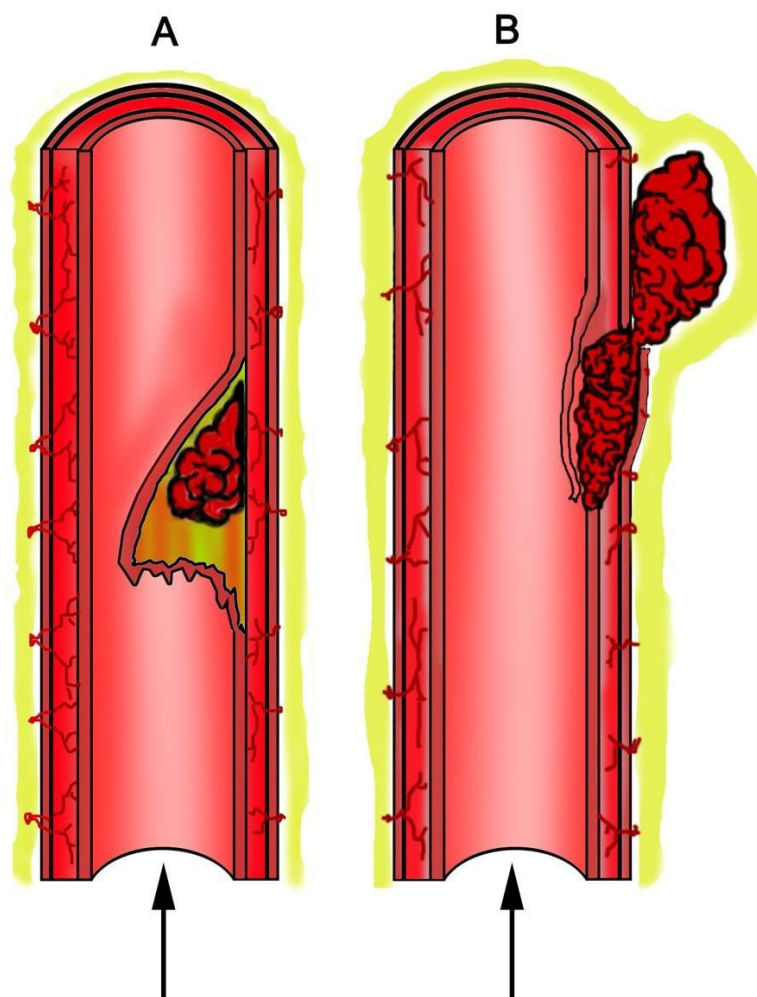
Ο έσω χιτώνας περιβάλλει τον αυλό του αγγείου και αποτελείται από ενδοθηλιακά κύτταρα διατεταγμένα σε στιβάδα που έρχεται σε επαφή με το κυκλοφορούντα αίμα και από υπερενδοθηλιακό συνδετικό ιστό.

Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα κυκλοτερώς διατεταγμένα και ινοελαστικό συνδετικό ιστό, του οποίου το πάχος δεν είναι σταθερό αλλά αυξάνει αναλόγως του μεγέθους του αγγείου.

Ο έξω χιτώνας είναι ο εξωτερικός χιτώνας του αγγείου που αποτελείται από ινοελαστικό συνδετικό ιστό πλούσιο σε κολλαγόνο και ινοβλάστες. Επίσης περιέχει τα τροφικά αγγεία για τις αρτηριακές δύο εξωτερικές στιβάδες, τα vasa vasorum και για αυτό διαδραματίζει καίριο ρόλο στην λειτουργικότητα της αρτηρίας (Menon et al).

Κατά τον διαχωρισμό αποσπάται - σχίζεται ο έσω χιτώνας από τον μέσο χιτώνα και σχηματίζεται ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα που μπορεί να οδηγήσει σε στένωση του

αυλού μέχρι και πλήρη απόφραξη του με κατά επέκταση δυσχέρεια στην αιματική ροή αλλά και να αποτελέσει πηγή θρόμβων που προκαλούν αρτηριο - αρτηριακό εμβολισμό με συνέπεια επί παραδείγματι ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ),(εικόνα 1) , (Morel A. et al). Μπορεί επίσης να προκληθεί διαχωρισμός από σχίσσιμο απευθείας στον μέσο χιτώνα. Σε κάθε περίπτωση το αίμα λιμνάζει στον ψευδοαυλό και λόγω στάσης, βάση και της τριάδας του Virchow, ευνοείται ο σχηματισμός θρόμβων οι οποίοι μέσω της καρωτίδας ή της σπονδυλικής αρτηρίας και των κλάδων αυτών δύναται να προκαλέσουν ισχαιμικά έμφρακτα. Διαχωρισμός όμως μπορεί να συμβεί και κάτω από τον έξω χιτώνα, με συγκέντρωση του αίματος μεταξύ μέσου και έξω χιτώνα . Η αιμορραγία προέρχεται από την ρήξη των vasa vasorum. Σε αυτή την περίπτωση το τοίχωμα της αρτηρίας μπορεί να διαταθεί τοπικά και να προκληθεί ο σχηματισμός ψευδο ανευρύσματος ή fistulas. Η ανευρυσματοειδής αυτή διάταση λειτουργεί χωροκατακτητικά πιέζοντας τις γειτονικές περιοχές ιδίως την συμπαθητική άλυσσο και τις κατώτερες εγκεφαλικές συζυγίες (Lichy et al). Αξία μνείας είναι η υπόθεση ότι ο διαχωρισμός προέρχεται από την απόσχιση των εξωτερικών συχνότερα στρωμάτων του αρτηριακού τοιχώματος κατόπιν εκφυλιστικών αλλοιώσεων. Τριχοειδείς κλάδοι των vasa vasorum μέσω μικροαγγειογένεσης είναι ευάλωτοι σε ρήξη και οπότε αυτή συμβαίνει προκαλεί μικροαιματώματα στον συνδετικό ιστό μεταξύ μέσου και έξω χιτώνα και αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής δομής των εν λόγω χιτώνων . Αυτά τα ίδια τα μικροαιματώματα μπορεί με την σειρά τις να προκαλέσουν πολλαπλές ρήξεις των τριχοειδών και τελικώς διαχωρισμό (Volker et al).

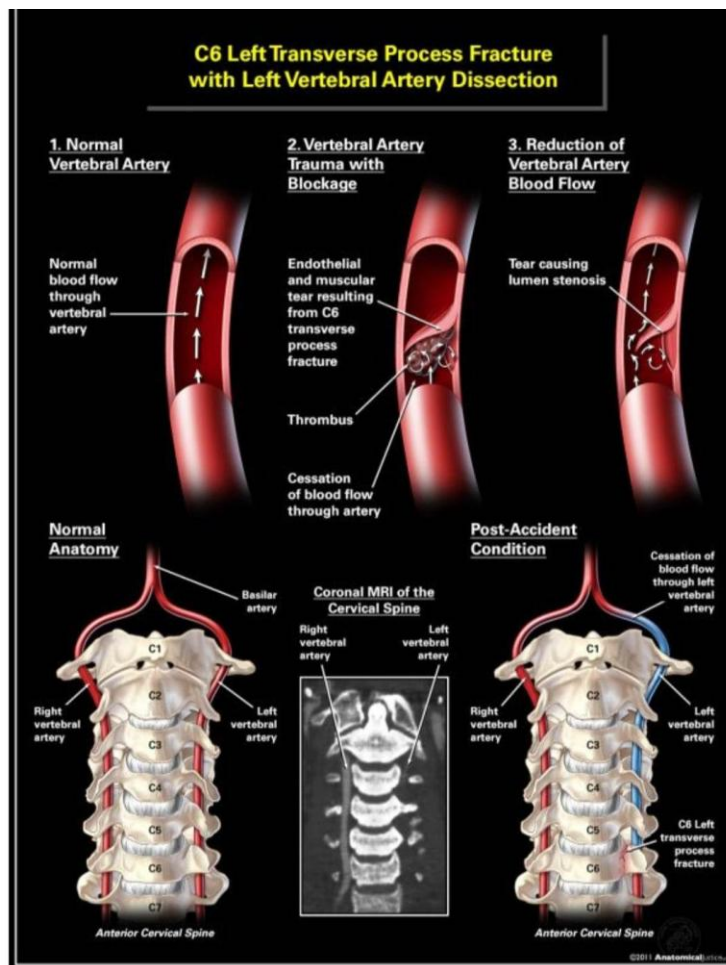
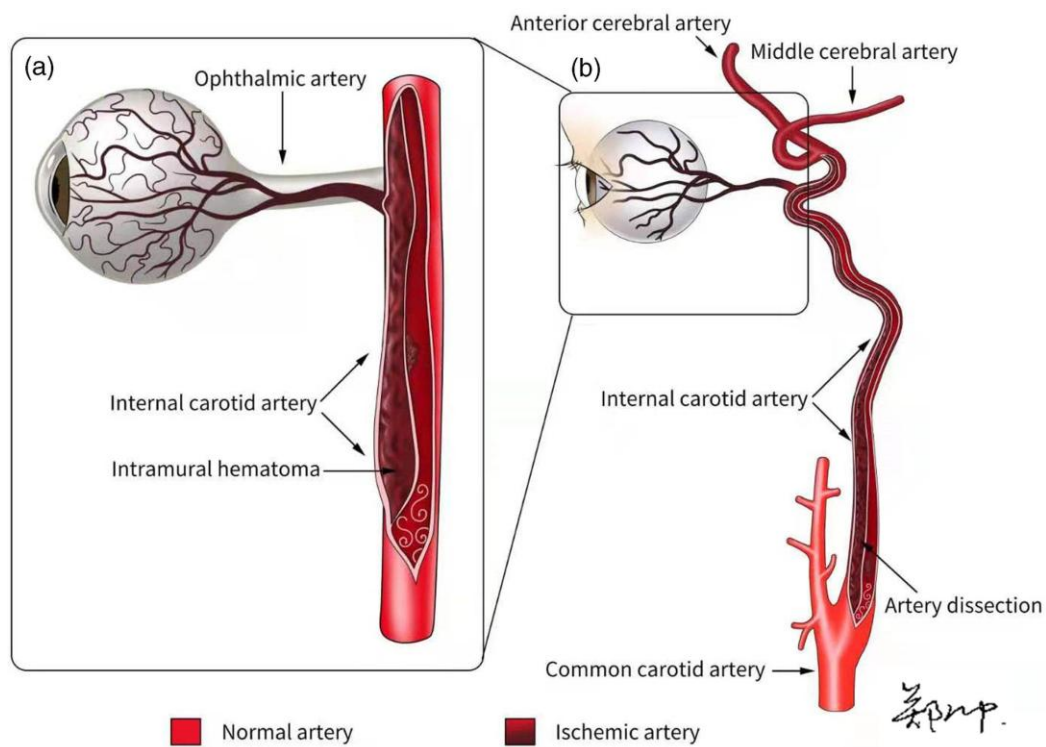


Εικόνα 1.

Ο εξωκράνιος διαχωρισμός στην περίπτωση της έσω καρωτίδας αρτηρίας συμβαίνει συχνότερα δύο με τρία εκατοστά μετά των διχασμό της κοινής καρωτίδας στο ύψος της βάσης του κρανίου ενώ στο ενδοκράνιο τμήμα της έσω καρωτίδας συχνότερα εντοπίζεται στην υπερκλινοειδή μοίρα του αγγείου.

Αναφορικά με την σπονδυλική αρτηρία ο εξωκράνιος διαχωρισμός πιθανότερα θα λαμβάνει χώρα στο τμήμα που εκτείνεται από τον A6 έως την εγκάρσια απόφυση του δεύτερου αυχενικού σπονδύλου και αντιστοιχεί στο V2 τμήμα της σπονδυλικής αρτηρίας ή στο V3 τμήμα του αγγείου, το οποίο και εκτείνεται από τον A2 έως τον πρώτο αυχενικό σπόνδυλο στην ατλαντοϊνιακή συμβολή.

Εικόνα2



Εικόνα 3.

1.2 Αίτια

Τα αίτια του διαχωρισμού διαχωρίζονται σε τραυματικά και μη τραυματικά ή αυτόματα.

1. Τραυματικές αιτίες (Engelter ST et al): Ο διαχωρισμός μπορεί να είναι επακόλουθο

-σοβαρού τραυματισμού στον αυχένα ή στον τράχηλο όπως σε τροχαίο ατύχημα, πτώση από ύψος ή παράσυρση

-ή ενός ήπιου μηχανικού trigger που ο ασθενής να μην έχει συγκρατήσει ώστε να αποκαλείται ο διαχωρισμός αυτόματος ή απρόκλητος.

Μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι το τραύμα είναι ήπιο ή ασήμαντο στην φύση του στο 40% περίπου των περιπτώσεων διαχωρισμού. Η λίστα με τις φυσικές δραστηριότητες που έχει συσχετισθεί με τον διαχωρισμό αγγείων τραχήλου είναι μακρά και περιλαμβάνει μεταξύ άλλων και τα ακόλουθα : μπάσκετ , τέννις, βόλλευ, yoga, καταδύσεις, άρση βαρών, κολύμβηση, τραμπολίνο, τοκετό , βήχας, φτέρνισμα και μαλάξεις στον αυχένα (Biller J et al).

2. Παθήσεις σχετιζόμενες και παράγοντες κινδύνου

Το ποσοστό των ασθενών με διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας που πάσχουν παράλληλα από μια γνωστή διαταραχή του συνδετικού ιστού είναι χαμηλό.

Παρόλα αυτά διάφορες παθήσεις του συνδετικού ιστού ή αγγειακές παθήσεις έχουν συσχετισθεί με τον αρτηριακό διαχωρισμό και περιλαμβάνουν τις κάτωθι (Brandt T et al) :

- Ινομυική δυσπλασία
- Σύνδρομο Ehlers - Danlos τύπου IV ή αλλιώς αγγειακός τύπος (Ulbricht D et al)
- Σύνδρομο Marfan
- Ατελής οστεογένεση
- Ομοκυστινουρία
- Αυτοσωμικά επικρατούσα πολυκυστική νόσος νεφρών
- Έλλειψη A1 αντιθρυψίνης
- Εγκεφαλικά ανευρύσματα
- Διάμετρος ρίζας αορτής μεγαλύτερη από 34 χιλιοστά
- Σύνδρομο αναστρέψου εγκεφαλικού αγγειόσπασμου
- Ελικοειδής πορεία αγγείων τραχήλου.

Η πιο συχνή συσχέτιση αφορά στην αρτηριοπάθεια η οποία ονομάζεται ινομυική δυσπλασία που ευθύνεται για το 15 έως 40% των περιπτώσεων του διαχωρισμού. Ειδική μνεία αξίζει να γίνει για το σύνδρομο Marfan γιατί ενώ η συσχέτιση του με τον αορτικό διαχωρισμό είναι ισχυρή δεν φαίνεται να ισχυεί κάτι αντίστοιχο με τον διαχωρισμό των αρτηριών του τραχήλου καθώς μόνο λίγες περιπτώσεις με διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς πάσχοντες από σύνδρομο Marfan.

Από γενετικής σκοπιάς δεν υπάρχουν τουλάχιστον μέχρι τώρα διαθέσιμα δεδομένα περί της ύπαρξης γενετικών δεικτών για τον διαχωρισμό.

Μια ευρείας συσχέτισης γενωμική μελέτη (genome wide association study) υποδεικνύει πως το αλληλίο rs9349379 του γονιδίου PHACTR1 σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο διαχωρισμού (Debette S et al).

Γενικότερα είναι αβέβαιο αν αυτές οι σπάνιες παθήσεις του συνδετικού ιστού σχετίζονται ισχυρά με την πιθανότητα διαχωρισμού καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας ή είναι τυχαίο γεγονός. Έτσι επί παραδείγματι σε μια σειρά 1934 ασθενών με διαχωρισμό καρωτίδας και σπονδυλικής αρτηρίας μόνον έξι ασθενείς είχαν νόσο του συνδετικού ιστού , δηλαδή ποσοστό μικρότερο του 1 % (Wang K et al).

3. Λοιπές αιτίες(Chong Zheng et al) :

- Πρόσφατο ΑΕΕ
- Αρτηριακή υπέρταση
- Ημικρανία
- Ομοκυστειναιμία
- Λήψη αντισυλληπτικών φαρμάκων
- Κάπνισμα
- Κύηση και λοχεία
- Παχυσαρκία
- Σύνδρομο Eagle ή σύνδρομο στυλοκαρωτιδικής αρτηρίας.

1.3 Κλινικά Ευρήματα

Τα συμπτώματα του διαχωρισμού των αγγείων του τραχήλου είναι :

1. Άλγος στον τράχηλο, προσωπαλγία, αυχεναλγία ή κεφαλαλγία σύστοιχα με την βλάβη (Diamanti S et al).

2. Σύνδρομο Horner λόγω εμπλοκής της συμπαθητικής αλυσού , η οποία ελίσσεται γύρω από την έσω καρωτίδα αρτηρία και είναι ευαίσθητη σε έλξη, πίεση ή υποαιμάτωση. Το σύνδρομο Horner είναι ατελές ως προς την έκφρασή του με παρουσία πτώσης βλεφάρου και μύσης σύστοιχα με τον διαχωρισμό αλλά απουσία ανιδρωσίας προσώπου γιατί οι συμπαθητικές ίνες για τους ιδρωτοποιούς αδένες πορεύονται με την έξω καρωτίδα αρτηρία και όχι με την έσω καρωτίδα αρτηρία (Song JX et al).
3. Σφύζουσες εμβοές λόγω της γειννίας της έσω καρωτίδας με την τυμπανική μεμβράνη .
4. Παροδική αμαύρωση σύστοιχα.
5. Απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή.
6. Ισχαιμικά ΑΕΕ παροδικά ή μη με αντίπλευρη του διαχωρισμού συμπτωματολογία εκδηλούμενα ώρες ή ακόμα και ημέρες μετά τον διαχωρισμό.
7. Παράλυση των κατώτερων εγκεφαλικών συζυγιών IX έως XII.

Γενικά μιλώντας θα μπορούσε να πει κανείς πως η συμπτωματολογία χωρίζεται σε δύο κατηγορίες , η μια σχετιζόμενη με το αγγειακό τοίχωμα και η έτερη σχετιζόμενη με την εγκεφαλική ισχαιμία. Τα συχνότερα συμπτώματα που δεν καταδεικνύουν εγκεφαλική υποαιμάτωση και ισχαιμία είναι το άλγος σε τράχηλο, αυχένα, κάτω γνάθο και η κεφαλαλγία , οι εμβοές ωτών με σφύζοντα χαρακτήρα, το σύνδρομο Horner, η πάρεση των κατώτερων εγκεφαλικών συζυγιών , συχνότερα δε του υπογλωσσίου νεύρου (Gallerini S et al).

Τα νευρολογικά συμπτώματα λόγω υποαιμάτωσης από την άλλη μπορεί να είναι ποικίλα και πολλαπλά , ώστε οδήγησαν τον διάσημο νευρολόγο Miller Fisher να τα ονομάσει <<carotid allegro>> εμπνεόμενος από τον μουσικό όρο και μπορεί να είναι είτε παροδικά είτε μόνιμα εγκατεστημένα. Εστιακά νευρολογικά συμπτώματα λόγω εμφράκτου στην περιοχή κατανομής της έσω καρωτίδας αρτηρίας μπορεί να είναι η ημιπάρεση, η ημιανοψία, οι αφασικές διαταραχές λόγου, η παραμέληση, η δυσαρθρία. Ο διαχωρισμός της σπονδυλικής αρτηρίας προκαλεί συνήθως αταξία, διπλωπία , νυσταγμό , αστάθεια βαδίσσεως και διαταραχή επιπέδου συνείδησης.

Ο Gallerini αναφέρει πως σε 49 ασθενείς του κέντρου του στην Ιταλία οι 28 δηλαδή το 57% παρουσίασαν σαν σύμπτωμα του καρωτιδικού διαχωρισμού την κεφαλαλγία και το άλγος στην τραχηλική χώρα , ο οποίος ήταν ισχυρός και συνεχής για ημέρες. Ο χρόνος που μεσολαβεί από την έναρξη της κεφαλαλγίας στην αναζήτηση ιατρικής

βοήθειας είναι 3 ($\pm$ 2) ημέρες (εύρος 1-5). Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να προλάβει την εκδήλωση εγκεφαλικής ισχαιμίας και για αυτό είναι τόσο σημαντική.

Σε μια μελέτη παρατήρησης (Debette S et al) συνολικά 982 ασθενών εκ των οποίων οι 619 είχαν διαχωρισμό στην έσω καρωτίδα και οι 327 στην σπονδυλική αρτηρία παρατηρήθηκε ότι σε μεγαλύτερη ηλικία ($p < 0.0001$), , σε άρρενες ($p = 0.006$), χωρίς αναφερόμενο πρόσφατο τραυματισμό (OR = 0.75 [0.56-1.007]) και σε περιπτώσεις πρόσφατης λοίμωξης (odds ratio [OR]= 1.59 [95% confidence interval (CI) 1.09-2.31]) υπήρχε συχνότερα διαχωρισμός στην καρωτίδα. Επιπροσθέτως οι ασθενείς με διαχωρισμό καρωτιδικής αρτηρίας συχνότερα εμφάνιζαν κεφαλαλγία (OR = 1.36 [1.01-1.84]), λιγότερο συχνά αυχεναλγία (OR = 0.36 [0.27-0.48]) ή εγκεφαλική ισχαιμία (OR = 0.32 [0.21-0.49]) συγκριτικά με τους ασθενείς με διαχωρισμό σπονδυλικής αρτηρίας. Όμως οι ασθενείς με διαχωρισμό καρωτιδικής αρτηρίας είχαν βαρύτερο AEE (OR = 1.17 [1.12-1.22]) και χειρότερη πρόγνωση ως προς την λειτουργική αποκατάσταση (modified Rankin Scale score > 2 , OR = 3.99 [2.32-6.88]).

Η ASCOD < A: atherosclerosis ,αθηροσκλήρυνση S: small vessel disease , νόσος μικρών αγγείων, C: cardiac pathology ,παθολογία από την καρδιά, O: other causes, άλλες αιτίες, D: dissection, διαχωρισμός> είναι ένα σύστημα φαινοτυπικού αιτιολογικού διαχωρισμού των υποτύπων του AEE , μια μετεξέλιξη της ASCO στην οποία προστέθηκε το 2013 το γράμμα D, ως αναγνώριση του διαχωρισμού της καρωτίδας και της σπονδυλικής αρτηρίας σαν μια συχνή αιτία AEE σε νέους ασθενείς που θα πρέπει να αναζητηθεί και να διερευνηθεί ξεχωριστά , χωρίς να εντάσσεται στον γενικό όρο < άλλες αιτίες> όπως παλιότερα (P Amarenco et al).

1.4 Επιδημιολογία

Ο διαχωρισμός της καρωτίδας και σπονδυλικής αρτηρίας είναι μια κύρια αιτία εγκεφαλικού επεισοδίου στους νέους, αντιπροσωπεύοντας έως και το 20% των περιπτώσεων των AEE και ένα ετήσιο ποσοστό επίπτωσης 2,6 έως 2,9 ανά 100.000, Επειδή πολλά περιστατικά διαχωρισμού μπορεί να διαλάθουν λόγω της ήπιας συμπτωματολογίας μερικές φορές, η πραγματική συχνότητα είναι πιθανώς μεγαλύτερη. Η μέση ηλικία εμφάνισης με βάση τον πληθυσμό είναι περίπου τα 45 έτη και φαίνεται ότι υπάρχει μια μικρή υπεροχή του φύλου που ευνοεί τους άνδρες (53-57%). Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει εποχιακή διακύμανση, με τον διαχωρισμό να εμφανίζεται περισσότερο συχνά τον χειμώνα (Arauz et al, 2010).

1.5 Πρόγνωση

Η νευρολογική έκβαση του διαχωρισμού είναι ανάλογη με τη σοβαρότητα της πρώτης ισχαιμικής εγκεφαλικής προσβολής καθώς και με την πιθανότητα μελλοντικής υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου. Περιλαμβάνει επίσης την έκβαση στο αρτηριακό τοίχωμα και την εξέλιξη των βλαβών στους χιτώνες του αγγείου και κατά συνέπεια τον επακόλουθο κίνδυνο στένωσης του αγγείου ή σχηματισμών θρόμβων εντός αυτού. Οι πρώτες παρατηρήσεις, που συχνά βασίζονται σε έρευνα αυτοψίας, συνέδεσαν τον διαχωρισμό με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Όμως σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα, οι ασθενείς που επιβιώνουν από το πρώτο επεισόδιο συχνά βελτιώνονται ή αναρρώνουν ταχέως ώστε το 75% να έχει καλή πρόγνωση και μόνο στο 5 % να ανέρχεται η θνητότητα. Οι ασθενείς με τραυματικό διαχωρισμό έχουν χειρότερη πρόγνωση καθώς και μεγαλύτερη πιθανότητα επιμονής της κεφαλαλγίας επι μακρόν (Baumgartner RW et al). Ο κίνδυνος υποτροπής του ΑΕΕ είναι μεγαλύτερος το πρώτο μήνα και μετά παραμένει στο 1% ετησίως για δέκα έτη (Schievink WI et al).

1.6 Απεικονιστικά ευρήματα

Επί υποψίας διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας οι απεικονιστικές εξετάσεις είναι επιβεβλημένες. Ανάμεσα στο triplex , στην CTA (αξονική αγγειογραφία) ,στην MRA (μαγνητική αγγειογραφία) και στην DSA(ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία) η MRA είναι αυτή που έχει και μεγάλη ευαισθησία – αξιοπιστία και δεν έχει επιπλοκές. Στα περισσότερα κέντρα είναι η μια και μοναδική εξέταση για την διάγνωση του διαχωρισμού(Flis CM et al).

-Μέχρι πρότινος η DSA αποτελούσε την εξέταση εκλογής, αφενός για την απεικόνιση των χαρακτηριστικών ευρημάτων, δηλαδή του ψευδούς αυλού ή του σχισίματος του έσω χιτώνα και αφετέρου των τυχόν επιπλοκών, δηλαδή της στένωσης ή απόφραξης της αρτηρίας ή του σχηματισμού ψευδοανευρύσματος. Ως επεμβατική εξέταση, συνοδεύεται από κίνδυνο επιπλοκών και δεδομένης της αδυναμίας της να απεικονίσει

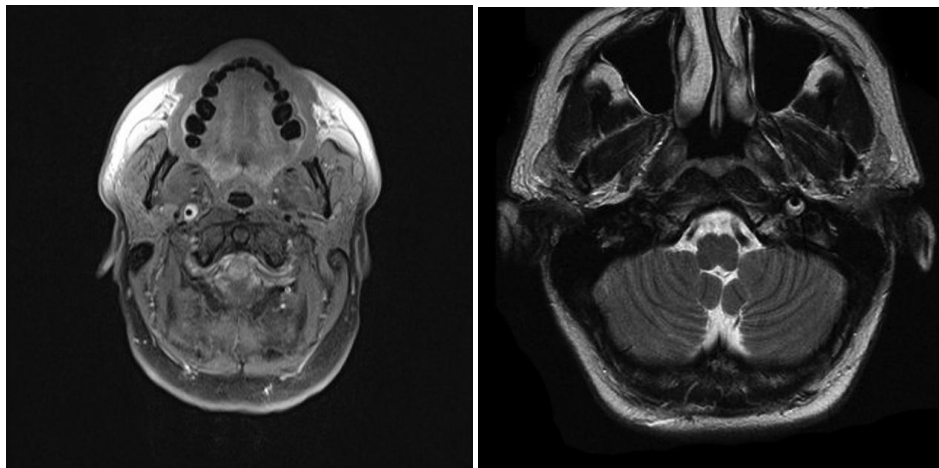
τη δομή του αρτηριακού τοιχώματος, έχει πλέον ευρύτατα αντικατασταθεί από μη επεμβατικές απεικονιστικές μεθόδους.

- Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των τραχηλικών αρτηριών -triplex αποτελεί μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδο, που χωρίς κίνδυνο μπορεί εύκολα να επαναληφθεί και να επιτρέψει την παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Υπερηχογραφικά είναι δυνατή η απεικόνιση της ταχύτητας και της φοράς της ροής του αίματος εντός του αληθούς, καθώς και του ψευδούς αυλού. Είναι επίσης δυνατό να απεικονιστεί και ο ψευδής αυλός, ακόμη κι όταν αυτός είναι θρομβωμένος . Η ευαισθησία της μεθόδου σε περίπτωση αρτηριακού διαχωρισμού εκτιμάται σε 80-90% ,πέφτει όμως σημαντικά σε ποσοστό της τάξης μό λις του 20% όταν ο διαχωρισμός προκαλεί χαμηλού βαθμού στένωση (Arnold M et al).

-Η MT με καταστολή του λίπους δύναται να αναδείξει το ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα το οποίο και θεωρείται παθογενωμονικό σημείο του διαχωρισμού και την τοιχωματική ρήξη καθώς και να προσδιορίσει τον τύπο και την έκταση του διαχωρισμού, την ύπαρξη ψευδοανευρύσματος καθώς και γύρω δομές. Άλλο πλεονέκτημα είναι ότι δε χρειάζεται σκιαγραφικό μέσο και δεν έχει ιονίζουσα ακτινοβολία. Προτιμάται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και αλλεργία στο ιώδιο και σε εγκύους. Η MT είναι η εξέταση εκλογής για την απεικόνιση των χρόνιων διαχωρισμών, καθώς και για την παρακολούθηση. Όμως, δεν είναι εύκολα διαθέσιμη στα περισσότερα νοσοκομεία, απαιτεί αρκετό χρόνο για την ανάκτηση των εικόνων και ασθενείς με μόνιμο βηματοδότη δε είναι συμβατοί με τα μαγνητικό πεδίο. Η απεικόνιση του ενδοτοιχωματικού αιματώματος είναι δυνατή με μόνη εξαίρεση τις πρώτες 48 ώρες από την εκδήλωση του διαχωρισμού, όπου το αιμάτωμα μπορεί να παρουσιάζει χαμηλή ένταση σήματος στις T1 και T2 ακολουθίες. Στη συνέχεια όμως και για διάστημα περίπου έξι μηνών απεικονίζεται σαφώς να περιορίζει το εύρος του αρτηριακού αυλού, παρουσιάζοντας αυξημένης έντασης σήμα στις εγκάρσιες τομές των ακολουθιών T2 και πυκνότητας πρωτονίων και ενδιάμεσης έντασης στις T1 ακολουθίες. Τεχνικές καταστολής της εμφάνισης του λίπους πετυχαίνουν περαιτέρω βελτίωση του απεικονιστικού αποτελέσματος. Αξίζει στο σημείο αυτό να επισημανθεί ότι το ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα μπορεί επιπλέον να απεικονιστεί με τη βοήθεια της μαγνητικής αγγειογραφίας (MRA) με τεχνική Time of Flight (TOF), παρουσιάζοντας σήμα χαμηλότερης έντασης σε σύγκριση με αυτό του ρέοντος αίματος εντός του αρτηριακού αυλού. Η ενισχυμένη με τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας μαγνητική αγγειογραφία (contrast enhanced MRA – CE-MRA) αδυνατεί να απεικονίσει βλάβες

και αλλοιώσεις του αρτηριακού τοιχώματος. Είναι, όμως, σε θέση να δώσει ακριβέστερη εικόνα του εύρους της αρτηρίας και του βαθμού στένωσης αυτού, να απεικονίσει την ύπαρξη ψευδοανευρύσματος, καθώς επίσης και τυχόν επανακαναλοποίηση στην πορεία του χρόνου (Stallmeyer MJ et al). Συνοπτικά η MT έχει δύο βασικά πλεονεκτήματα:

1. την ανίχνευση πρωτίστως του διαχωρισμού με τα εξής χαρακτηριστικά στις ακολουθίες :-Σε T1 FS, T2 και DWI υψηλό σήμα και κρετσέντο σήματος (signal crescent) - Σε MRA: απουσία ροής- Σε SWI: ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα.
2. Την ανίχνευση εγκεφαλικής ισχαιμίας – AEE με DWI/ADC και FLAIR (Ryan Hakimi et al).



Εικόνα 4-5

-Η αξονική τομογραφία (AT) χωρίς χορήγηση σκιαγραφικού μέσου είναι μη ευαίσθητη εξέταση στην ανάδειξη του διαχωρισμού. Μπορεί όμως να αναδείξει το εγκεφαλικό έμφρακτο και ένα αρτηριακό ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα ιδίως στην καρωτίδα. Η αξονική αγγειογραφία (CTA) θεωρείται πιο ειδική σαν εξέταση, και συχνά αν υπάρχει αντένδειξη ή μη διαθεσιμότητα της MRA μπορεί να την αντικαταστήσει. Τα ευρήματα υπέρ του διαχωρισμού είναι τα κάτωθι :

- η πάχυνση του τοιχώματος της αρτηρίας,
- το ανώμαλο περίγραμμα του αγγείου (vessel contour) το οποίο εύρημα θεωρείται και ειδικό και ευαίσθητο στην διαγνωστική προσέγγιση,
- κλασσική θεωρείται και η παρουσία έκκεντρα στενωμένου αυλού με παρουσία δίκην κρετσέντο τοιχωματικού θρόμβου με λεπτή δακτυλιοειδή σκιαγραφική ενίσχυση που αντιστοιχεί στην πρόσληψη σκιαγραφικού από τα vasa vasorum του έξω χιτώνα

- η παρουσία εσωτερικού πτερυγίου (intimal flap)
- και ψευδο –ανευρύσματος (Rodallec MH et al).

1.7 Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση του διαχωρισμού καρωτίδας και σπονδυλικής αρτηρίας περιλαμβάνει τα ακόλουθα (Kim Y. Et al) :

- αθροιστική κεφαλαλγία
- ενδοεγκεφαλική αιμορραγία
- υπαραχνοειδή αιμορραγία
- κάκωση αυχένα (κάταγμα , εξάρθρημα)
- απόφραξη κεντρικής αρτηρίας αμφιβληστροειδούς
- απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς
- ημικρανία
- κεφαλαλγία τάσης
- τριδυμικές κεφαλαλγίες με συμμετοχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος
- σύνδρομο Raeder ή παρατριδυμική νευραλγία .

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Στόχος της μελέτης αυτής ήταν να αναζητήσει την διαφορά στην επιλογή της αντιθρομβωτικής αγωγής σε περιπτώσεις διαχωρισμού καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας ως προς το όφελος και τους κινδύνους που η καθεμία συνεπάγεται.

2.2 Στρατηγική αναζήτησης

Αναζητήθηκαν άρθρα και συνδεθήκαν με την μεθοδολογία PRISMA. Τα άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα πληρούσαν μία σειρά από κριτήρια:

- Δημοσιευμένα στα Ελληνικά ή τα Αγγλικά.
- Δημοσιευμένα σε έγκριτο επιστημονικό περιοδικό.
- Δημοσιευμένα πρόσφατα.
- Προσβάσιμα στο πλήρες κείμενο τους.
- Περιέχουν τις λέξεις κλειδί όπως ορίζονται παρακάτω:
ισχαιμικό ΑΕΕ, διαχωρισμός της καρωτίδας, διαχωρισμός της σπονδυλικής αρτηρίας, ανταιοπεταλιακή & αντιπηκτική αγωγή.

Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Google Scholar, Pub Med, Taylor & Francis.

Λέξεις – Κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν : Διαχωρισμός καρωτίδας, διαχωρισμός σπονδυλικής αρτηρίας, ανταιοπεταλιακή αγωγή, αντιπηκτική αγωγή , αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

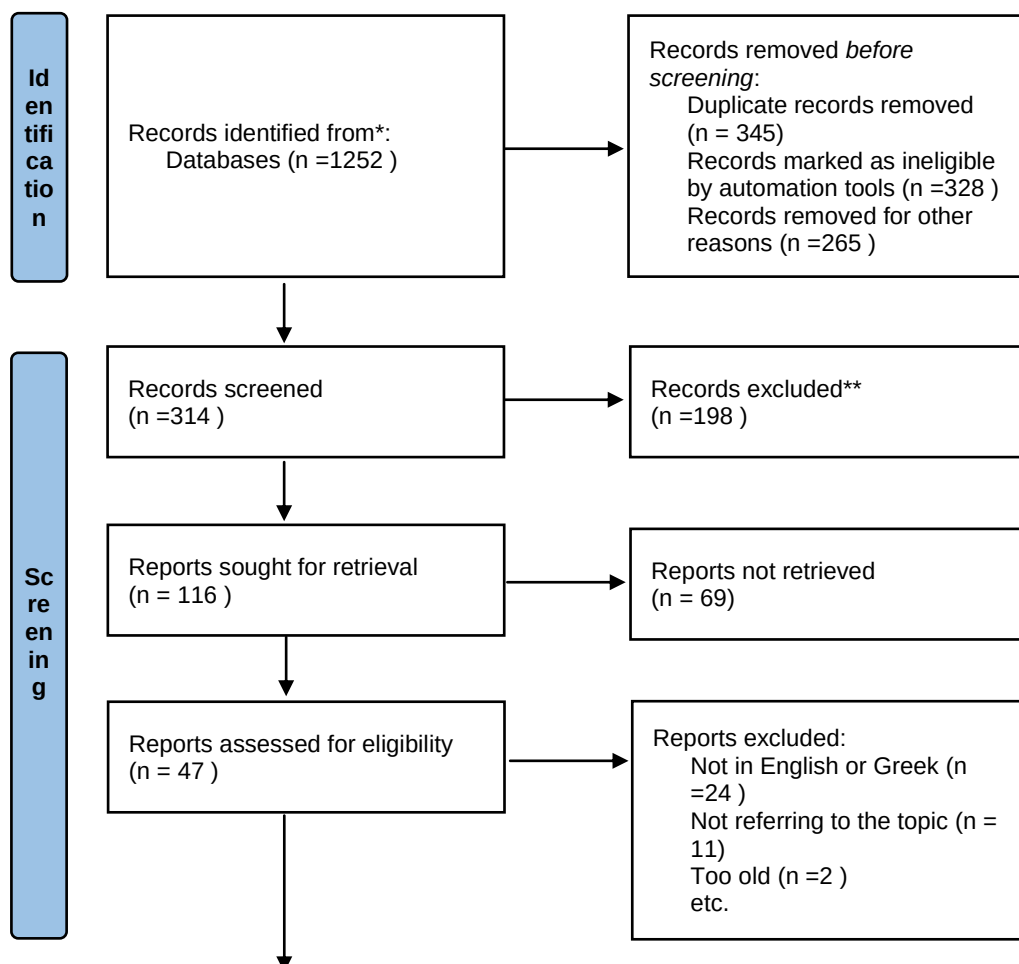
Ερευνητικά Ερωτήματα που θα τεθούν :

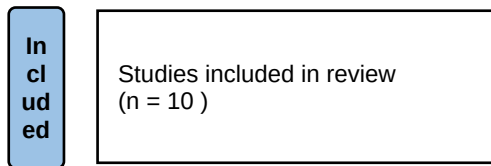
1. Ασθενείς με διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας και οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ είναι υποψήφιοι να λάβουν θεραπείες επαναιμάτωσης;
2. Ανταιοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή στο συμπτωματικό εξωκράνιο διαχωρισμό της καρωτίδας και της σπονδυλικής αρτηρίας στην οξεία φάση ;
Υπερέχει η μια θεραπευτική επιλογή έναντι της άλλης ως προς την

πιθανότητα υποτροπής του ΑΕΕ , την θνητότητα , την βέλτιστη λειτουργική έκβαση και τις επιπλοκές με κυριότερη την μείζονα αιμορραγία και δει την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ;

3. Μπορούν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά να χρησιμοποιηθούν στην θεραπεία του εξωκράνιου διαχωρισμού της καρωτίδας και της σπονδυλικής αρτηρίας; Υπερέχει η μια θεραπευτική επιλογή έναντι της άλλης ως προς την πιθανότητα υποτροπής του ΑΕΕ , την θνητότητα , την βέλτιστη λειτουργική έκβαση και τις επιπλοκές με κυριότερη την μείζονα αιμορραγία και δει την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία;
4. Είναι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ανώτερη ως προς την πρόληψη υποτροπιάζοντων ΑΕΕ σε ασθενείς με εξωκράνιο διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας, χωρίς το τίμημα περισσότερων αιμορραγικών επιπλοκών;

3.Αποτελέσματα





Εικόνα 6. Ανάλυση PRISMA

- Ασθενείς με διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας και οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ είναι υποψήφιοι να λάβουν θεραπείες επαναιμάτωσης;

Οι θεραπείες επαναιμάτωσης είναι οι νεότερες διαθέσιμες θεραπείες για το οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που ήρθαν να αλλάξουν την πρόγνωση και την λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών. Πρόκειται για την ενδοφλέβια θρομβόλυση με αλτεπλάση ή τενετεπλάση εντός 4.5 ωρών από την εγκατάσταση του επεισοδίου και για την μηχανική θρομβεκτομή επί ανάδειξης θρόμβου στην πρόσθια κυκλοφορία από την αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία εντός 24 ωρών από την έναρξη των νευρολογικών συμπτωμάτων . Ο στόχος αυτών των θεραπειών είναι να διασώσουν την λυκοφωτική περιοχή γύρω από τον πυρήνα του εμφράκτου αποκαθιστώντας την αιματική ροή και άρα να μειώσουν την έκταση και κατά συνέπεια τον αντίκτυπο του ΑΕΕ.

Ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και υποψία ή επιβεβαιωμένο διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας είναι υποψήφιοι για χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης εντός 4.5 ωρών από την εγκατάσταση των νευρολογικών συμπτωμάτων εφόσον πληρούν και τα λοιπά κριτήρια ένταξης αλλά και τα κριτήρια αποκλεισμού. Οι κατευθυντήριες οδηγίες από την AHA/ASA (AMERICAN HEART ASSOCIATION / AMERICAN STROKE ASSOCIATION) του 2019 υπογραμμίζουν ξεκάθαρα πως ο διαχωρισμός αρτηριών τραχήλου δεν αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης. Χαρακτηριστικά αναφέρουν πως σε ασθενή με βέβαιο ή πιθανό εξωκράνιο διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας η ενδοφλέβια

θρομβόλυση για οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ είναι λογική επιλογή και πιθανότατα (probably) ωφέλιμη , οδηγία με σύσταση Ια. Στο ίδιο μήκος κύματος και οι κατευθυντήριες οδηγίες από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Εγκεφαλικών (ESO EUROPEAN STROKE ORGANIZATION) του 2021.

Ωστόσο είναι βασικό να τονιστεί ότι οι οδηγίες αναφέρονται σε μεμονωμένο διαχωρισμό στο επίπεδο του τραχήλου καθώς η παρουσία επέκτασης του διαχωρισμού στο αορτικό τόξο αποτελεί αντένδειξη χορήγησης ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ισχαιμικό ΑΕΕ ενώ για τον ενδοκράνιο διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας είναι πιο επιφυλακτικές οι οδηγίες καθώς ελλοχεύει ο κίνδυνος υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. Οπότε οι οδηγίες της AHA / ASA αναφέρονται σε αυτή την περίπτωση διαχωρισμού και ενδοφλέβιας θρομβόλυσης ως αβέβαιου αιμορραγικού κινδύνου και μη επαρκώς τεκμηριωμένου οφέλους , με σύσταση ΙΙb ενώ της ESO δεν προβαίνουν σε σύσταση λόγω πτωχών δεδομένων .

Όλες οι ανωτέρω συστάσεις προκύπτουν από το γεγονός πως οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες για την χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ δεν απέκλεισαν ασθενείς με διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας. Αν αναλογιστούμε ότι η εν λόγω αγωγή αφορά σε ένα σύντομο χρονικό παράθυρο μόλις 4.5 ωρών από την στιγμή εγκατάστασης των νευρολογικών συμπτωμάτων και μάλιστα η αποτελεσματικότητα της είναι χρόνο εξαρτώμενη δηλαδή όσο γρηγορότερα τόσο καλύτερα δεν θα μπορούσαν οι κατευθυντήριες οδηγίες να απαιτούν χρονοβόρες εξετάσεις αιτιολογικής διερεύνησης πχ διενέργεια αξονικής ή μαγνητικής αγγειογραφίας για αποκλεισμό διαχωρισμού καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας , καθώς μια αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό μέσο αρκεί για να αποκλεισθεί η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή οι μιμητές του ΑΕΕ πχ ενδοκράνιοι όγκοι. Επιπλέον η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ φαίνεται από όλο και μεγαλύτερο όγκο δεδομένων ότι δεν μπορεί να μετριαστεί από τον ενδεχόμενο κίνδυνο επέκτασης του ενδοτοιχωματικού αιματώματος στο επίπεδο του διαχωρισμού. Η επέκταση αυτή του αιματώματος ενδέχεται να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο απορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής παροχής καθώς και από δημιουργία ανευρύσματος στην περιοχή του διαχωρισμού ή ρήξης του ίδιου του αγγείου, η πιθανότητα εμφάνισης όμως αυτών των επιπλοκών είναι χαμηλή. Γενικότερα ασθενείς που είχαν διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας και έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση για οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ δεν διέφεραν ως προς την

αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια συγκριτικά με ασθενείς υπό την ίδια θεραπεία λόγω ΑΕΕ συνέπεια άλλων αιτιών.

Σε μια μετανάλυση δημοσιευμένη στο περιοδικό Stroke το 2011 (Zinkstok et al) συλλέχθηκαν στοιχεία για 180 ασθενείς με διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση σε ποσοστό 67% και το υπόλοιπο 33% ενδοαρτηριακή θρομβόλυση για οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ σοβαρής βαρύτητας (National Institutes of Health Stroke Scale score=16) με μέση παρακολούθηση τους τρεις μήνες. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης αναφέρουν ποσοστά ενδοκράνιας αιμορραγίας στο 3.1% των ασθενών, θνητότητα στο 8.1% και άριστη έκβαση στο 41% των ασθενών (mRS 0-1 κατά την έξοδο από το νοσοκομείο), νούμερα δηλαδή που δεν διαφέρουν από τα αντίστοιχα σε ΑΕΕ άλλης αιτιολογίας όταν αυτά συγκριθούν με την ομάδα ελέγχου στο SITS-ISTR Registry (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register) για την ενδοφλέβια θρομβόλυση σε οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.

Επιβεβαιωτικά των ανωτέρω και τα στοιχεία από την Ελβετική βάση δεδομένων (Engelter et al) για την ενδοφλέβια θρομβόλυση όπου 55 ασθενείς με εξωκράνιο διαχωρισμό υπεβλήθησαν σε ενδοφλέβια θρομβόλυση και συγκρίθηκαν με 1007 ασθενείς που έλαβαν επίσης θρομβόλυση για ΑΕΕ χωρίς διαχωρισμό. Τόσο η συχνότητα της ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, δηλαδή 14% στην ομάδα του διαχωρισμού και 14%, $p=0.99$ στην ομάδα των ΑΕΕ λοιπής αιτιολογίας, όσο και η υποτροπή των ΑΕΕ με 1,8% για την ομάδα του διαχωρισμού και 3,7%, $p=0.71$ για την έτερη ομάδα.

Ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα σύγκρισης ασθενών που είχαν διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας και είτε έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση είτε όχι, μόνο δεδομένα σύγκρισης ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση λόγω ΑΕΕ συνέπεια διαχωρισμού ή άλλης αιτίας. Και από όλα τα θρομβολυτικά φάρμακα δεδομένα υπάρχουν μόνο για την αλτεπλάση και καθόλου για την τενετεπλάση.

Αναφορικά με την μηχανική θρομβεκτομή με ή χωρίς προηγηθείσα ενδοφλέβια θρομβόλυση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και ανάδειξη θρόμβου στην πρόσθια κυκλοφορία εντός 24ωρών από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων οι οδηγίες της ESO είναι υπέρ της διενέργειας της μηχανικής θρομβεκτομής με χαμηλή ωστόσο σύσταση λόγω απουσίας τυχαιοποιημένων μελετών. Διαθέσιμα στοιχεία υπάρχουν μονάχα από μελέτες παρατήρησης και η σύγκριση μεταξύ τους είναι δυσχερής καθώς στην ενδοαγγειακή θεραπεία άλλες εστιάζουν μόνο στην αφαίρεση του ενδοκράνιου

θρόμβου με διαφορετικές μάλιστα τεχνικές όπως με stent retrievers, ενδοαγγειακή θρομβόλυση ή αναρρόφηση του θρόμβου, ενώ άλλες επιχειρούν και στο σημείο του εξωκράνιου διαχωρισμού και της σχετικής με αυτό στένωσης με την τοποθέτηση stent.

Οι Schlemm et al το 2021 πραγματοποίησαν μια ανάλυση ασθενών που είναι εγγεγραμμένοι στο Γερμανικό Μητρώο Εγκεφαλικών Επεισοδίων, ένα προοπτικό διατηρούμενο δηλαδή μητρώο ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που έλαβαν θεραπεία με μηχανική θρομβεκτομή. Από τους 2589 ασθενείς, οι 62 (2,4%) διαγνώστηκαν με διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας. Οι ασθενείς με διαχωρισμό ήταν νεότεροι, είχαν χαμηλότερα ποσοστά γνωστών παραγόντων αγγειακού κινδύνου και μεγαλύτερους βασικούς όγκους εγκεφαλικής ισχαιμίας. Οι ασθενείς με διαχωρισμό επίσης λιγότερο συχνά λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή (17,7% έναντι 33,5%, $P = ,009$) ή αντιπηκτική αγωγή (1,6% έναντι 21,0%, $P < ,001$) πριν από το ΑΕΕ συγκριτικά με ασθενείς με ΑΕΕ λόγω άλλης αιτίας. Η μηχανική θρομβεκτομή σε ασθενείς με διαχωρισμό διήρκεσε σημαντικά περισσότερο (μέσος χρόνος αποκατάστασης από τη βουβονική παρακέντηση έως την αποκατάσταση της ροής: 98 [67–136] έναντι 70 [45–100] λεπτά, $p < 0,001$) και πιο συχνά απαιτούνταν η χρήση ενδοαρτηριακής φαρμακευτική αγωγή (34,4% έναντι 15,6%· $p < 0,001$). Επιτυχία επαναιμάτωσης (τροποποιημένη Θεραπεία στο Εγκεφαλικό Έμφρακτο , (modified Treatment in Cerebral Infarction) βαθμολογία 2b-3: 85,2% έναντι 83,3%, $p = 0,690$) και ευνοϊκή λειτουργική έκβαση μετά από 3 μήνες (βαθμολογία Κλίμακας Rankin ≤ 2 : 70,9 0% έναντι 36,4% $p = 0,086$) έναντι : δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ασθενών με και χωρίς αρτηριακό διαχωρισμό ,ευρήματα που ίσχυαν τόσο για διαχωρισμό στην πρόσθια όσο και στην οπίσθια αιματική κυκλοφορία. Το ΑΕΕ συνέπεια καρωτιδικού ή σπονδυλικού διαχωρισμού που απαιτεί μηχανική θρομβεκτομή είναι σπάνιο. Η μηχανική θρομβεκτομή σε αυτούς τους ασθενείς αποτελεί μια ιδιαίτερη διαδικαστική πρόκληση, αλλά εξακολουθεί να επιτυγχάνει ευνοϊκά απεικονιστικά και λειτουργικά αποτελέσματα στους περισσότερους ασθενείς.

Οι Fields et al (2012) προσδιόρισαν όλους τους ασθενείς στο μητρώο Merci – μια πολυκεντρική βάση δεδομένων στην οποία εγγράφονται ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τη συσκευή θρομβεκτομής Merci Retriever – με αρτηριακό διαχωρισμό ως την πιο πιθανή αιτιολογία εγκεφαλικού επεισοδίου. Η παρουσίαση του εγκεφαλικού επεισοδίου και οι λεπτομέρειες της διαδικασίας καθώς και δεδομένα σχετικά με τις διαδικαστικές επιπλοκές, την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και τη

χρήση ενδοπρόθεσης στην αρτηρία ελήφθησαν αναδρομικά. Από τους 980 ασθενείς του μητρώου, οι δέκα ταυτοποιήθηκαν με αρτηριακό διαχωρισμό(8/10 διαχωρισμός έσψ καρωτίδας , 2/10 σπονδυλικής αρτηρία). Η διάμεση ηλικία ήταν 48 έτη με μέση βαθμολογία κλίμακας εγκεφαλικού επεισοδίου NIH 16 και διάμεσο χρόνο μέχρι τη θεραπεία 4,9 ώρες. Η διαδικασία οδήγησε σε λύση του θρόμβου με TICI (thrombolysis in cerebral infarction) βαθμολογίες 2a ή καλύτερα σε οκτώ στους δέκα και TICI 2b ή καλύτερο σε έξι στους δέκα ασθενείς. Η τοποθέτηση stent στο σημείο του διαχωρισμού έγινε σε τέσσερις από τις δέκα περιπτώσεις (44%). Η μεμονωμένη επιπλοκή (1/9, 11%) αφορούσε στην επέκταση ενός διαχωρισμού καρωτιδικής αρτηρίας, η οποία και αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με stenting. Δεν εμφανίστηκε συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή ΑΕΕ. Ευνοϊκή λειτουργική έκβαση παρατηρήθηκε σε οκτώ στους δέκα ασθενείς.

Παρά τα σοβαρά εγκεφαλικά επεισόδια στην παρουσίαση, παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά επανακαναλοποίησης (8/10) και ευνοϊκά λειτουργικά αποτελέσματα (8/10). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η μηχανική θρομβεκτομή σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ που προκύπτει από αρτηριακό διαχωρισμό είναι εφικτή, ασφαλής και μπορεί να σχετίζεται με ευνοϊκά λειτουργικά αποτελέσματα.

-Ανταιοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή στο συμπτωματικό εξωκράνιο διαχωρισμό της καρωτίδας και της σπονδυλικής αρτηρίας στην οξεία φάση ; Υπερέχει η μια θεραπευτική επιλογή έναντι της άλλης ως προς την πιθανότητα υποτροπής του ΑΕΕ , την θνητότητα , την βέλτιστη λειτουργική έκβαση και τις επιπλοκές με κυριότερη την μείζονα αιμορραγία και δει την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ;

Η μελέτη CADISS - NR

Η CADISS NR είναι μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη μη τυχαιοποιημένη που συγκρίνει ανταιοπεταλιακή και αντιπηκτική θεραπεία στη θεραπεία του διαχωρισμού καρωτίδας και σπονδυλικής αρτηρίας (Kennedy et al., 2012). Στην εν λόγω μελέτη συμπεριληφθήκαν ασθενείς από 22 κέντρα φτάνοντας τους 88 με διαχωρισμό είτε της σπονδυλικής είτε της καρωτίδας αρτηρίας εντός 30 ημερών από την εγκατάσταση της συμπτωματολογίας. Η υποτροπή ισχαιμικού ΑΕΕ στην περίοδο παρακολούθησης των τριών πρώτων μηνών ήταν το πρωτεύων καταληκτικό σημείο.

Από την γενόμενη συστηματική ανασκόπηση και τα αποτελέσματα της μετα – ανάλυσης προκύπτουν τα εξής αποτελέσματα:

-Συνολικά συγκεντρώθηκαν 88 ασθενείς από 22 διαφορετικές τοποθεσίες (πίνακας). Επτά ακόμη άτομα αποκλείστηκαν επειδή ήρθαν περισσότερο από ένα μήνα μετά την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων. Εβδομήντα πέντε ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα ελέγχου εντός του ίδιου χρονικού πλαισίου. Η διάμεση διάρκεια των συμπτωμάτων ήταν 10,8 ημέρες (SD 7,0, 1-31). Ογδόντα επτά (92,8%) άτομα παρακολούθηθηκαν στο όριο των 3 μηνών, που ήταν το κύριο τελικό σημείο. Πενήντα εννέα ασθενείς έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, με 30 να λαμβάνουν ασπιρίνη μόνο, 14 να λαμβάνουν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, 12 να λαμβάνουν ασπιρίνη και διπυριδαμόλη και 3 να λαμβάνουν κλοπιδογρέλη μόνη της. Χρησιμοποιήθηκαν αντιπηκτικά σε είκοσι οκτώ άτομα ως εξής: 23 ασθενείς έλαβαν χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη και 5 βαρφαρίνη. Χορηγήθηκε ενδοφλέβια θρομβόλυση σε 6 ασθενείς που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακά και σε 2 ασθενείς με αντιπηκτικά. Υποτροπιάζον εγκεφαλικό επεισόδιο εμφανίστηκε σύστημα με τον διαχωρισμό (αριστερή καρωτίδα) σε 1 ασθενή που έλαβε αντιαιμοπεταλιακά (1,69%) και σε 1 ασθενή που έλαβε αντιπηκτική αγωγή (3,57%) εντός 3 μηνών. Τρεις ασθενείς σε αντιαιμοπεταλιακά (5,08%) είχαν υποτροπιάζοντα παροδικά ΑΕΕ, αλλά κανένας με αντιπηκτικά δεν είχε. Δύο εμφάνισαν υποτροπή στην ίδια θέση με τον αρχικό διαχωρισμό και ένας εμφάνισε υποτροπή στην αντίθετη καρωτιδική περιοχή. Καμία από τις δύο ομάδες δεν είχε θανάτους ή σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εμφανίστηκε αιματουρία σε έναν ασθενή που έλαβε ηπαρίνη και βαρφαρίνη, αλλά αυτοπεριορίστηκε και έτσι διατηρήθηκε η αντιπηκτική δοσολογία. Δεν παρουσιάστηκαν προβλήματα ή υποτροπές σε κανένα από τα άτομα που έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση. Αν και τρεις μήνες ήταν ο κύριος στόχος, 87 συμμετέχοντες παρακολούθηθηκαν επίσης στους έξι και δώδεκα μήνες. Μια επιπλέον επιπλοκή εμφανίστηκε όταν ένας ασθενής που είχε ΑΕΕ ισχαιμικό λόγω διαχωρισμού στην αριστερή καρωτίδα στους 3 μήνες είχε άλλο εγκεφαλικό στην ίδια περιοχή στους 6 μήνες ενώ βρισκόταν υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ο ασθενής στη συνέχεια κατέληξε από πνευμονική εμβολή και σήψη. Τα αντιπηκτικά και τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα έχουν αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματικά στην δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού εμφράκτου μετά από διαχωρισμό της καρωτίδας και της σπονδυλικής αρτηρίας (risk antiplatelet 13/499 [2.6%], anticoagulant 20/1,137 [1.8%], odds ratio [OR] 1.49) or risk of death (antiplatelet

5/499 [1.00%], anticoagulant 9/1,137 [0.80%], OR 1.27). Ωστόσο, όλα αυτά τα δεδομένα προέρχονται από μη τυχαιοποιημένη έρευνα, επομένως απαιτούνται τυχαιοποιημένες δοκιμές. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η κριτική που άσκησε ο ίδιος ο Louis Caplan στο ίδιο περιοδικό λίγους μήνες αργότερα προτρέποντας ουσιαστικά τους κλινικούς ιατρούς να μην λάβουν υπόψη τους τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης ως προς τις θεραπευτικές επιλογές στην οξεία φάση του ΑΕΕ συνέπεια διαχωρισμού, υποστηρίζοντας πως σε αυτή την περίπτωση έχουμε σχηματισμό ερυθρού θρόμβου και θρομβοεμβολισμό και ως εκ τούτου η αντιπηκτική αγωγή θα υπερέχει της αντιαιμοπεταλιακής.

Στην μετά-ανάλυση που πραγματοποίησαν οι Chowdhury et al το 2015 συμπεριλήφθηκαν μελέτες που συνέκριναν ασθενείς που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με αυτούς που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και ανέφεραν τουλάχιστον ένα κύριο αποτέλεσμα. Οι βάσεις δεδομένων MEDLINE (Ιανουάριος 1966 έως Μάρτιος 2015), EMBASE (Ιανουάριος 1980 έως Μάρτιος 2015) και το Κεντρικό Μητρώο Ελεγχόμενων Δοκιμών Cochrane (CENTRAL) πραγματοποιήθηκαν ηλεκτρονικά.. Οι μελέτες δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση εάν δεν είχαν τις απαραίτητες πληροφορίες παρακολούθησης ή είχαν ασαφείς πληροφορίες θεραπείας. Η θεραπεία με ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ), ένα αντιπηκτικό (π.χ. από του στόματος βαρφαρίνη ή ηπαρίνη) ή και τα δύο θεωρήθηκε αντιθρομβωτική θεραπεία. Σύμφωνα με τις μεθόδους που περιγράφονται παραπάνω, εντοπίστηκαν 178 έγγραφα με αναζήτηση ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων. Αρχικά υπήρχαν 178 έγγραφα, αλλά 35 βρέθηκαν να είναι διπλότυπα. Ογδόντα έξι από τις υπόλοιπες 143 μελέτες (δηλαδή, ενδοκρανιακή καρωτίδα, σπονδυλικές αρτηρίες) ήταν σαφώς άσχετες δημοσιεύσεις. Μόνο 38 άρθρα πληρούσαν τις απαιτήσεις για συμπερίληψη τελικά. Η πλειονότητα των μελετών δεν χρησιμοποίησε μια τυποποιημένη προσέγγιση όταν αποφάσισαν πώς να θεραπεύσουν τους ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια της κλινικής παρακολούθησης ήταν 17,7 μήνες (εύρος, 1-32). Από αυτή την μετά-ανάλυση λοιπόν φαίνεται πως τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και τα αντιπηκτικά να είναι εξίσου αποτελεσματικά στη θεραπεία ατόμων με διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας καθώς λείπουν μελέτες τυχαιοποιημένες με υψηλό επίπεδο τεκμηρίωσης. Επίσης λείπουν τυχαιοποιημένες μελέτες άμεσης σύγκρισης αντιαιμοπεταλικής με αντιπηκτικής αγωγής αλλά και οι μη τυχαιοποιημένες μελέτες δεν κατάφεραν να καταδείξουν ουσιαστική διαφορά μεταξύ των δύο αυτών θεραπευτικών επιλογών. Επομένως οι αποφάσεις θεραπείας θα πρέπει

να λαμβάνονται κατά περίπτωση. Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι μια θεραπεία είναι προτιμότερη από μια άλλη για τους ασθενείς. Το κύριο μειονέκτημα αυτής της μελέτης είναι η έλλειψη τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, γεγονός που καθιστά επιτακτική τη διεξαγωγή περισσότερων από αυτές τις μελέτες.

Η μελέτη CADISS

Ενώ μέχρι τώρα υπάρχουν διαθέσιμες όπως προαναφέρθηκαν εκτενώς παραπάνω μελέτες παρατήρησης τομή στην θεραπευτική φάρετρα του καρωτιδικού διαχωρισμού έρχεται να φέρει η μελέτη CADISS < Cervical Artery Dissection in Stroke Study > τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύονται στο περιοδικό JAMA NEUROLOGY τον Φεβρουάριο του 2019 (Markus et al, 2019). Αποτελεί ουσιαστικά την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στον διαχωρισμό των καρωτιδικών και σπονδυλικών αρτηριών πρωτίστως ως προς την υποτροπή του ΑΕΕ και δευτερεύοντως ως προς την βελτίωση των αποτελεσμάτων στις απεικονιστικές εξετάσεις των αγγείων.

Αναλυτικότερα, πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, προοπτική ανοιχτή <open label> διεθνή πολυκεντρική μελέτη από 39 κέντρα ΑΕΕ και δευτεροβάθμια νοσοκομεία στο Ηνωμένο Βασίλειο και 7 αντίστοιχα κέντρα στην Αυστραλία σε μια περίοδο επταετίας ήτοι Φεβρουάριος 2006 έως Ιούνιος 2013, με ένα χρόνο παρακολούθησης στην οποία τυχαιοποιήθηκαν διακόσιοι πενήντα ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ,εντός δηλαδή των τελευταίων επτά ημερών, διαχωρισμό στην καρωτίδα ή στην σπονδυλική αρτηρία, πάντα στο εξωκράνιο τμήμα αυτών. Στο σκέλος της αντιαιμοπεταλικής αγωγής οι ασθενείς έλαβαν είτε τους τρεις πρώτους μήνες αγωγή μόνο με ασπιρίνη, είτε μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη , είτε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη και διπυριδαμόλη. Στο σκέλος της αντιπηκτικής αγωγής οι ασθενείς έλαβαν είτε ηπαρίνη ,τόσο κλασσική ηπαρίνη όσο και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και βαρφαρίνη , είτε μόνο βαρφαρίνη για τουλάχιστον τρεις μήνες και ακολούθως κάποιοι συνέχισαν στην αντιπηκτική αγωγή < 18.4% το ποσοστό των ασθενών στους έξι μήνες και μόλις 6% στο ένα έτος> ή μεταπήδησαν στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Το πρωτεύων καταληκτικό σημείο ήταν κατά τους τρεις πρώτους μήνες μετά την τυχαιοποίηση σύστοιχα με τον διαχωρισμό ΑΕΕ ή θάνατος ανεξαρτήτου αιτιολογίας. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίσθηκαν τα ακόλουθα:

- σύστοιχα με τον διαχωρισμό ΑΕΕ ή θάνατος ανεξαρτήτου αιτιολογίας στο πρώτο έτος,

- ομόπλευρα με τον διαχωρισμό παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ από τους τρεις έως δώδεκα μήνες,
- θνητότητα από τρεις έως δώδεκα μήνες,
- οποιαδήποτε μείζονα αιμορραγία, βάση του ορισμού της Διεθνούς Κοινότητας για την θρόμβωση και την αιμόσταση
- παρουσία υπολειμματικής στένωσης του αγγείου στους τρεις μήνες.

Ενώ η τυχαιοποίηση ως προς την λαμβανόμενη αντιθρομβωτική αγωγή ήταν ανοικτή δηλαδή γνωστή και για τους ασθενείς και για τους ιατρούς το συμβούλιο κρίσης του συνόλου των καταληκτικών σημείων δεν γνώριζε το θεραπευτικό σκέλος που επιλέχθηκε.

Κριτήρια ένταξης θεωρούνταν τα συμπτώματα του διαχωρισμού τις τελευταίες επτά ημέρες, όπως η κεφαλαλγία, το άλγος στην τραχηλική χώρα, το σύνδρομο Horner, η απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδή , το ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ απότοκος διαχωρισμού στο εξωκράνιο τμήμα της καρωτίδας ή της σπονδυλικής αρτηρίας εντός των τελευταίων επτά ημερών και επιπροσθέτως η απεικονιστική επιβεβαίωση <βέβαια διάγνωση ή πιθανή διάγνωση > του διαχωρισμού με αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία τραχήλου ή ψηφιακή αγγειογραφία.

Table 1. Baseline Characteristics

Characteristic	No. (%)			
	Intention-to-Treat Population		Per Protocol Population	
	Antiplatelets (n = 126)	Anticoagulants (n = 124)	Antiplatelets (n = 101)	Anticoagulants (n = 96)
Age, mean (SD), y	49.3 (12)	49.2 (12)	48.5 (12)	48.1 (11)
Male	87 (69)	87 (70)	69 (68)	66 (69)
Site of dissection				
Internal carotid	58 (46)	60 (48)	51 (51)	47 (49)
Vertebral	68 (54)	64 (52)	50 (50)	49 (51)
Presenting signs and symptoms				
Amaurosis fugax	4 (3)	5 (4)	4 (4)	4 (4)
Retinal infarction	0	1 (0.8)	0	1 (1.0)
TIA	27 (21)	20 (16)	20 (20)	15 (16)
Ischemic stroke	93 (74)	101 (82)	74 (73)	77 (80)
Headache	84 (67)	83 (67)	68 (67)	68 (71)
Neck pain	57 (45)	63 (51)	41 (41)	51 (53)
Horner syndrome	26 (20.6)	34 (27.4)	24 (24)	29 (30)
Time between symptoms and randomization, mean (SD), d	3.9 (1.8)	3.4 (2.0)	3.8 (1.8)	3.3 (2.1)
Modified Rankin score, mean (SD)	2.1 (1.5)	2.1 (1.5)	2.1 (1.6)	2.2 (1.5)
Received stroke thrombolysis	12 (10)	10 (8)	10 (10)	8 (8)
Risk factors				
Treated hypertension	29 (23)	26 (21)	21 (21)	19 (20)
Diabetes mellitus	5 (4)	5 (4)	3 (3)	3 (3)
Treated hyperlipidemia	16 (13)	19 (15)	12 (12)	11 (12)
Smoking history (ever smoked)	63 (50)	66 (53)	52 (52)	51 (53)
Migraine	20 (16)	25 (20)	15 (15)	22 (23)
History of trauma to head/neck within last 28 d	32 (25)	21 (17)	26 (26)	16 (17)
Blood pressure, mean (SD), mm Hg				
Systolic	137.7 (20.9)	135.9 (19.9)	137.78 (20.3)	135.1 (19.5)
Diastolic	81.9 (12.2)	84.0 (15.1)	82.2 (12.1)	84.2 (15.0)
Cholesterol, mean (SD), mg/dL ^a	201.54 (44.02)	199.23 (50.97)	201.16 (45.95)	200 (53.28)
Diagnostic imaging				
CT	110 (87)	105 (85)	87 (87)	82 (85)
MRI	103 (82)	93 (75)	80 (79)	70 (73)
Angiography				
Any	122 (97)	120 (97)	99 (97)	95 (99)
MR	94 (75)	83 (67)	73 (72)	66 (69)
CT	54 (43)	58 (47)	47 (47)	46.0 (49)
Digital subtraction	1 (1)	3 (2)	1 (1)	3 (3)

Abbreviations: CT, computed tomography; MR, magnetic resonance; MRI, magnetic resonance imaging; TIA, transient ischemic attack.

SI conversion factor: To convert cholesterol to micromoles per liter, multiply by 0.0259.

^a Cholesterol was measured for n = 101 in the antiplatelet arm and n = 108 in the anticoagulant arm.

Πίνακας 1.

Τα αποτελέσματα της μελέτης βασίστηκαν στο σύνολο των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη καθώς όλοι ολοκλήρωσαν το ένα έτος παρακολούθησης. Τα συμβάντα χωρίστηκαν σε δύο χρονικές περιόδους μία για το πρώτο τρίμηνο και μία δεύτερη από τους τρεις έως τους δώδεκα μήνες. Στην πρώτη χρονική περίοδο καταγράφηκαν 4 νέα ΑΕΕ, 3 από τους 126 ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και σε ένα στην ομάδα της αντιπηκτικής αγωγής που αριθμούσε 124 ασθενείς, (OR, 0.335 [95%CI, 0.006-4.233], p=0.63) και κανέναν θάνατος ενώ στη δεύτερη χρονική περίοδο σημειώθηκαν δύο νέα ΑΕΕ, ένα για κάθε ομάδα και ένας θάνατος που αφορούσε σε έναν εκ των ασθενών που είχε υποστεί ΑΕΕ το πρώτο τρίμηνο. Μία μονάχα μείζονα αιμορραγία, και συγκεκριμένα

υπαραχνοειδής αιμορραγία, συνέβη σε ασθενή με διαχωρισμό σπονδυλικής αρτηρίας με ενδοκράνια επέκταση που έλαβε αντιπηκτική αγωγή. Έτσι η συχνότητα υποτροπής του ΑΕΕ είναι 2.4% στον πρώτο χρόνο στο σύνολο των ασθενών, δηλαδή χαμηλή και 3.1% στους ασθενείς με πρώτο σύμπτωμα του αρτηριακού διαχωρισμού το ΑΕΕ. Τα καταληκτικά σημεία που είχε ορίσει η μελέτη πληρούνταν στην ομάδα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε τέσσερα πρωτεύοντα και σε τρία δευτερεύοντα σημεία και στην ομάδα της αντιπηκτικής αγωγής σε δύο πρωτεύοντα και σε τρία δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Άρα μεταξύ της αντιπηκτικής και της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στον διαχωρισμό της εξωκράνιας μοίρας της καρωτίδας και της σπονδυλικής αρτηρίας δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά και ο κίνδυνος υποτροπής του ΑΕΕ είναι μικρός και στο πρώτο τρίμηνο και στο πρώτο έτος.

Table 2. Events During Follow-up

Event	No.				Per Protocol Analysis			
	Intention-to-Treat Analysis							
	Antiplatelets (n = 126)		Anticoagulants (n = 124)		Antiplatelets (n = 101)		Anticoagulants (n = 96)	
	0-3 mo	3-12 mo	0-3 mo	3-12 mo	0-3 mo	3-12 mo	0-3 mo	3-12 mo
Ischemic stroke								
Ipsilateral	3	1	1	1	3	1	1	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0
TIA								
Ipsilateral	1	0	4	0	1	0	3	0
Other	1	0	0	1	1	0	0	1
Major bleeding	0	0	1	0	0	0	1	0
Death	0	1 ^a	0	0	0	1 ^a	0	0

Abbreviation: TIA, transient ischemic attack.

^a Death owing to a fatal recurrent stroke in a patient who had a first recurrent stroke within the first 3-month follow-up period.

Πίνακας 2.

Table 3. Association Between Randomized Treatment and Risk of Having an Event

Event	As Randomized (ITT)				Per Protocol			
	No. (%)		OR (95% CI) ^a	P Value	No. (%)		OR (95% CI) ^a	P Value
	Antiplatelets (n = 126)	Anticoagulants (n = 124)			Antiplatelets (n = 101)	Anticoagulants (n = 96)		
Follow-up, 3 mo								
Ipsilateral stroke	3 (2.4)	1 (0.8)	0.42 (0.04-4.38)	.47	3 (3.0)	1 (1.0)	0.48 (0.04-5.28)	.55
Ipsilateral stroke or ipsilateral TIA	4 (3.2)	5 (4.0)	1.48 (0.37-5.90)	.58	4 (4.0)	4 (4.2)	1.23 (0.28-5.46)	.79
Any stroke or any TIA	5 (4.0)	5 (4.0)	1.12 (0.31-4.09)	.87	5 (5.0)	4 (4.2)	0.92 (0.23-3.72)	.91
Any stroke or death	3 (2.4)	1 (0.8)	0.42 (0.04-4.38)	.47	3 (3.0)	1 (1.0)	0.48 (0.04-5.28)	.55
Follow-up, 12 mo ^b								
Ipsilateral stroke	4 (3.2)	2 (1.6)	0.56 (0.10-3.21)	.51	4 (4.0)	1 (1.0)	0.32 (0.03-3.04)	.32
Ipsilateral stroke or ipsilateral TIA	5 (4.0)	6 (4.8)	1.36 (0.39-4.71)	.63	5 (5.0)	4 (4.2)	0.95 (0.23-3.83)	.94
Any stroke or any TIA	6 (4.8)	7 (5.65)	1.29 (0.41-4.03)	.66	6 (5.9)	5 (5.2)	0.95 (0.27-3.34)	.93
Any stroke or death	4 (3.2)	2 (1.6)	0.56 (0.10-3.21)	.51	4 (4.0)	1 (1.0)	0.32 (0.03-3.04)	.32

Abbreviations: ITT, intention to treat; OR, odds ratio; TIA, transient ischemic attack.

^a Crude differences between treatment groups tested with Fisher exact test.

Treatment effect of anticoagulants vs antiplatelets (reference) tested using a logistic regression model adjusted for sex and age at baseline (continuous).

^b All events at 12 months are cumulative.

Πίνακας 3.

Όσον αφορά τα αγγειογραφικά ευρήματα στους 181 ασθενείς της μελέτης με απεικονιστικά επιβεβαιωμένο διαχωρισμό δεν υπήρχε διαφοροποίηση στους τρεις μήνες ως προς την υπολειμματική στένωση ή την απόφραξη του αγγείου μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αντιαιμοπεταλική ή αντιπηκτική αγωγή.

Η μελέτη TREAT-CAD

Η μελέτη αυτή ήταν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη με σκοπό να συγκρίνει την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και συγκεκριμένα την ασπιρίνη 300mg ημερησίως με την αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης K (με ή χωρίς γεφύρωση με UFH ή LMWH) σε ασθενείς με εξωκράνιο διαχωρισμό καρωτίδα ή σπονδυλικής αρτηρίας σε μια περίοδο παρακολούθησης τριών μηνών ώστε να εξετάσει αν η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι μη κατώτερη της αντιπηκτικής αγωγής. Δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της τον Μάρτιο του 2021 στο περιοδικό Lancet.

Στην μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 194 ενήλικες ασθενείς από το 2013 έως το 2018 προερχόμενοι από δέκα κέντρα AEE στην Σουηδία, στην Γερμανία και στην Δανία με συμπτωματικό διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας επιβεβαιωμένο απεικονιστικά με MRA, εντός δυο εβδομάδων. Οι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν είτε AEE, παροδικό ή εγκατεστημένο λόγω του διαχωρισμού, είτε εμμένοντα τοπικά συμπτώματα όπως επί παραδείγματι άλγος. Οι 100 ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη 300 mg ημερησίως, ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών 52% και οι 94, ποσοστό 48% των ασθενών, έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης K (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) με στόχο INR 2- 3 για 90 ημέρες .

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ένας συνδυασμός σημείων κλινικής έκβασης δηλαδή ισχαιμικό AEE, μείζονα αιμορραγία είτε ενδοκράνια είτε εξωκράνια ή θάνατος, και απεικονιστικών ευρημάτων από την MT εγκεφάλου δηλαδή νέων βλαβών συμβατών με ισχαιμικά AEE ή αιμορραγία για τις πρώτες 14 ημέρες και μόνο των κλινικών σημείων για τις 90 ημέρες από την έναρξη της αντιθρομβωτικής αγωγής.

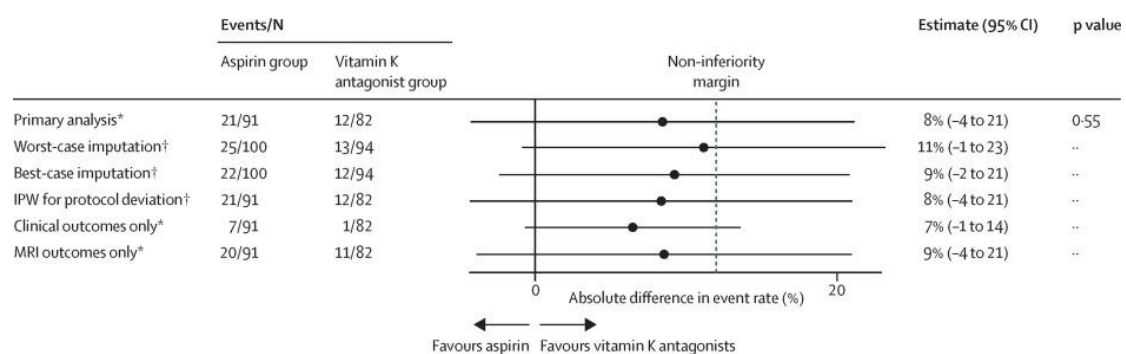
Η μη κατωτερότητα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής θα μπορούσε να καταδειχθεί όταν το ανώτερο όριο από τα δύο άκρα 95% CI της διαφοράς του απόλυτου κινδύνου μεταξύ των δύο ομάδων ήταν λιγότερο από το όριο της μη κατωτερότητας του 12%.

Κατά την περίοδο παρακολούθησης ισχαιμικό AEE σύστοιχα με τον διαχωρισμό σημειώθηκε σε επτά ασθενείς στην ομάδα της ασπιρίνης που μεταφράζεται σε

ποσοστό 8% και τα οποία συνέβησαν τα πέντε την πρώτη ημέρα της έναρξης της αγωγής και τα δυο την έβδομη ημέρα με μέση βαρύτητα κατά την κλίμακα NIHSS 1.6. Κανένα ΑΕΕ δεν σημειώθηκε στην ομάδα των ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή. Μια μείζονα αιμορραγία που αφορούσε το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα την έβδομη ημέρα καταγράφηκε στην ομάδα της αντιπηκτικής αγωγής και καμία στην ομάδα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Κανένα θάνατος σε αμφοτέρους της ομάδες κατά την περίοδο παρακολούθησης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι 23 ασθενείς επί του συνόλου των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη έλαβαν θεραπεία επαναιμάτωσης και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν.

Το πρωτεύων καταληκτικό σημείο επιτεύχθη σε 21 ασθενείς της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, ήτοι ποσοστό 23% και σε 12 ασθενείς που έλαβε αντιπηκτική αγωγή, ήτοι 15% < απόλυτη διαφορά 8%, 95% CI -4 με 21, μη κατωτερότητα $p=0.55$ >. Αναφορικά με τα καταληκτικά σημεία από τον απεικονιστικό έλεγχο υπήρξαν νέες βλάβες στην ΜΤ εγκεφάλου σε 20 ασθενείς υπό ασπιρίνη, ποσοστό 22% εκ των οποίων οι έξι ασθενείς συμπτωματικοί και σε 11 ασθενείς υπό ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, ποσοστό 13%, που όμως ήταν όλοι ασυμπτωματικοί.

Επομένως βάση των ανωτέρω ευρημάτων δεν φάνηκε η ασπιρίνη να είναι μη κατώτερη της αντιπηκτικής αγωγής. Η κατωτερότητα της ασπιρίνης επιβεβαιώνεται ακόμα και εάν η στατιστική ανάλυση γίνει αποκλειστικά στα κλινικά ή αποκλειστικά στα απεικονιστικά ευρήματα.



Πίνακας 4.

Forest plot παράσταση της πρωτογενούς ανάλυσης και αναλύσεων ευαισθησίας Τα αποτελέσματα δίνονται ως απόλυτες διαφορές κινδύνου (μαύρα σημεία) με 95% CI (μαύρη γραμμή) για το πρωτεύον τελικό σημείο (δηλ. το σύνθετο των κλινικών αποτελεσμάτων [εγκεφαλικό, μείζονα αιμορραγία, θάνατος] και μαγνητική τομογραφία αποτελέσματα [νέες ισχαιμικές ή αιμορραγικές βλάβες του εγκεφάλου]). Η μη κατωτερότητα της ασπιρίνης θα αποδεικνυόταν εάν το ανώτερο όριο του 95% CI της διαφοράς απόλυτου κινδύνου μεταξύ των ομάδων ήταν μικρότερο από 12% (περιθώριο μη κατωτερότητας, που υποδεικνύεται με τη γκριζα διακεκομμένη γραμμή).

IPW=αντίστροφη στάθμιση πιθανότητας. *Έγιναν αναλύσεις στο σύνολο δεδομένων πληθυσμού ανά πρωτόκολλο. †Έγιναν αναλύσεις στον πληθυσμό του πλήρους συνόλου ανάλυσης.

	Per-protocol population (n=173)		Full analysis set population (n=194)	
	Aspirin group (n=91)	Vitamin K antagonist group (n=82)	Aspirin group (n=100)	Vitamin K antagonist group (n=94)
Age, years	46.7 (10.2)	45.5 (11.6)	46.6 (10.6)	45.5 (11.6)
Sex				
Male	56 (62%)	54 (66%)	62 (62%)	61 (65%)
Female	35 (38%)	28 (34%)	38 (38%)	33 (35%)
Site of dissection				
Internal carotid artery	65 (71%)	50 (61%)	72 (72%)	58 (62%)
Vertebral artery	27 (30%)	34 (41%)	29 (29%)	38 (40%)
Multivessel dissection	8 (9%)	5 (6%)	9 (9%)	5 (5%)
Occlusion of dissected artery	32 (36%)*	23 (28%)	35 (35%)*	26 (28%)
Mural haematoma of dissected artery	89 (98%)	76 (93%)	97 (97%)	88 (94%)
Presenting signs and symptoms				
Presenting cerebral ischaemic events†				
Ischaemic stroke	47 (52%)	43 (52%)	52 (52%)	49 (52%)
Transient ischaemic attack	12 (13%)	10 (12%)	14 (14%)	10 (11%)
Retinal infarct	3 (3%)	1 (1%)	3 (3%)	1 (1%)
Amaurosis fugax	2 (2%)	5 (6%)	2 (2%)	7 (7%)
Presenting local signs				
Cervical pain	46 (51%)	41 (50%)	51 (51%)	47 (50%)
Headache	65 (71%)	54 (66%)	72 (72%)	64 (68%)
Cranial nerve palsy	11 (12%)	7 (9%)	11 (11%)	7 (7%)
Horner's syndrome	32 (35%)	28 (34%)	36 (36%)	34 (36%)
Tinnitus	13 (14%)	4 (5%)	13 (13%)	6 (6%)
Modified Rankin Scale score‡	1.8 (1.2)	1.8 (1.3)	1.8 (1.2)	1.8 (1.3)
NIHSS score‡	2.1 (2.9)	2.5 (4.3)	2.1 (2.7)	2.5 (4.1)
Time between hospital admission and treatment, days	2.8 (1.2-4.9)	3.0 (1.5-5.4)	2.9 (1.3-4.8)	3.0 (1.5-5.4)
Time between onset of first cervical artery dissection symptom and treatment, days	7.0 (4.0-10.0)	6.0 (3.2-8.8)	7.0 (4.0-10.0)	6.0 (4.0-9.0)
Acute recanalisation therapy				
Intravenous thrombolysis	12 (13%)	7 (9%)	13 (13%)	9 (10%)
Endovascular therapy or bridging	3 (3%)	1 (1%)	3 (3%)	2 (2%)
Risk factors				
Hypertension	30 (33%)	25 (30%)	32 (32%)	28 (30%)
Hypercholesterolaemia	18 (20%)	18 (22%)	19 (19%)	20 (21%)
Diabetes	1 (1%)	3 (4%)	1 (1%)	3 (3%)
History of smoking	43 (47%)	42 (51%)	46 (46%)	47 (50%)
Migraine with aura	13 (14%)	10 (12%)	13 (13%)	11 (12%)
Migraine without aura	17 (19%)	7 (9%)	18 (18%)	8 (9%)
Mechanical trigger event within 4 weeks before enrolment	12 (13%)	16 (20%)	13 (13%)	18 (19%)
Infection within 4 weeks before enrolment	24 (26%)	15 (18%)	27 (27%)	18 (19%)
Baseline MRI characteristics				
Acute ischaemic lesion	47 (52%)	47 (57%)	51 (52%)§	51 (55%)§
Haemorrhagic lesion	7 (8%)	5 (6%)	7 (7%)	6 (6%)
Verification of dissection in central MRI reading	91 (100%)	82 (100%)	98 (98%)	92 (98%)

Data are n (%), mean (SD), or median (IQR). NIHSS-National Institutes of Health Stroke Scale. *Data missing for one patient. †11 patients had multiple ischaemic events. ‡In patients with ischaemic stroke. §Baseline MRI incomplete in one patient.

Table 1: Baseline characteristics

Πίνακας 5.

Στο συμπτωματικό εξωκράνιο διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας με ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ τα αντιπηκτικά που ήταν η κύρια θεραπευτική στρατηγική των προηγούμενων ετών έναντι των αντιαιμοπεταλιακών φάνηκε να είναι ισοδύναμα στην οξεία φάση ως προς τον κίνδυνο υποτροπής του ισχαιμικού ΑΕΕ, την βέλτιστη λειτουργική έκβαση και τον θάνατο και παράλληλα χωρίς αξιοσημείωτη αύξηση σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή άλλης εντόπισης μείζονος αιμορραγίας.

Από τις δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που αναφέρθηκαν ανωτέρω καταδείχθηκε ότι δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά τόσο στα οφέλη όσο και στους κινδύνους ανάμεσα στην αντιπηκτική και στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην οξεία φάση του διαχωρισμού με συμπτώματα συμβατά με εγκεφαλική ισχαιμία.

. Συστήνονται λοιπόν και οι δύο θεραπευτικοί αντιθρομβωτικοί δρόμοι και η απόφαση θα πρέπει να καθοδηγείται από την κλινική εμπειρία του θεράποντος ιατρού, την προτίμηση του ασθενούς, την ανοχή και τις συννοσηρότητες του. Όμως για να ήταν τα αποτελέσματα των μελετών αδιαμφισβήτητα θα έπρεπε να αφορούν σε ένα μεγάλο δείγμα ασθενών περί τις 10.000 βάση των υπολογισμών των μελετητών της CADISS για να αποδειχθεί ποια είναι ανώτερη ή ασφαλέστερη η αντιπηκτική ή η αντιαμοπεταλιακή αγωγή δεδομένου και της χαμηλής συχνότητας υποτροπών του ΑΕΕ .

Μπορούν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά να χρησιμοποιηθούν στην θεραπεία του εξωκράνιου διαχωρισμού της καρωτίδας και της σπονδυλικής αρτηρίας; Υπερέχει η μια θεραπευτική επιλογή έναντι της άλλης ως προς την πιθανότητα υποτροπής του ΑΕΕ , την θνητότητα , την βέλτιστη λειτουργική έκβαση και τις επιπλοκές με κυριότερη την μείζονα αιμορραγία και δει την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ;

Στην έρευνα των Mutanoja et al (2015) αναφέρεται ότι τα κλασικά αντιπηκτικά δηλαδή οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ έχουν σημαντικά μειονεκτήματα που δυσχαιρένουν την χρήση τους. Έχουν βραδεία έναρξη δράσης, παρατεταμένη δράση, στενό θεραπευτικό εύρος, μη προβλέψιμη και ασταθή σχέση δόσης αποτελεσματικότητας, ανάγκη εργαστηριακής παρακολούθησης του INR και αντίστοιχη δοσολογική προσαρμογή και διαιτητικούς περιορισμούς. Τα DOACS δηλαδή τα από του στόματος λαμβανόμενα άμεσης δράσης αντιπηκτικά (DOAS: DIdirect oral anticoagulants) έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα και καλύτερο προφίλ ασφάλειας καθώς στερούνται τα προαναφερθέντα μειονεκτήματα των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ καθιστώντας θελκτικότερη την χρήση τους. Σχετικά ωστόσο με την θέση τους στον διαχωρισμό της καρωτίδας και της σπονδυλικής αρτηρίας τα δεδομένα είναι πτωχά, προερχόμενα από μελέτες παρατήρησης. Η εμπειρία του Helsinki όπως αποτυπώθηκε στην δημοσίευση των Mustanoja S. και συνεργατών το 2015 υπογραμμίζει πως δεν υπάρχει σημαντικά στατιστική διαφορά μεταξύ των DOACS και της βαρφαρίνης στον διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας ως προς την βαρύτητα του ΑΕΕ , την συχνότητα

επανακαναλοποίησης του αγγείου και στην λειτουργική έκβαση από ένα δείγμα 68 ασθενών με ΑΕΕ συνέπεια εξωκράνιου διαχωρισμού.

Μια μελέτη παρακολούθησης από τους Fan.Z. Caprio et. al σε ασθενείς με εξωκράνιο διαχωρισμό που έλαβαν στο εξιτήριο από το νοσοκομείο αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ή αντιπηκτική αγωγή με DOACS κατέληξε πως τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά μπορούν να αποτελέσουν μια λογική θεραπευτική εναλλακτική επιλογή καθώς είναι ασφαλέστερα των κλασσικών αντιπηκτικών και το ίδιο αποτελεσματικά. Τα νούμερα έχουν ως εξής για τους 149 ασθενείς που συμπεριλήφθησαν και παρακολουθήθηκαν για 7,5 μήνες:

- 39 ασθενείς έλαβαν DOACS ήτοι νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη δηλαδή ποσοστό 26,2%
- 70 ασθενείς έλαβαν βαρφαρίνη ή LMHW, ποσοστό 47%
- και τέλος 40 έλαβαν ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη ή ασπιρίνη διπυριδαμόλη, σε ποσοστό 26.8% ως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Από ένα ΑΕΕ μέτρησε η ομάδα της αντιαιμοπεταλιακής και της κλασσικής αντιπηκτικής αγωγής και 2 η ομάδα των ασθενών υπό DOACS ($p=0.019$).

Από τις επιπλοκές καταγράφηκαν μείζονες αιμορραγίες σε ποσοστό 11,4% για την βαρφαρίνη και κανένα για τα DOACS ($p=0.034$). Άρα τα DOACS έχουν την ίδια αναλογία σε ΑΕΕ αλλά λιγότερες αιμορραγίες συγκριτικά με την βαρφαρίνη.

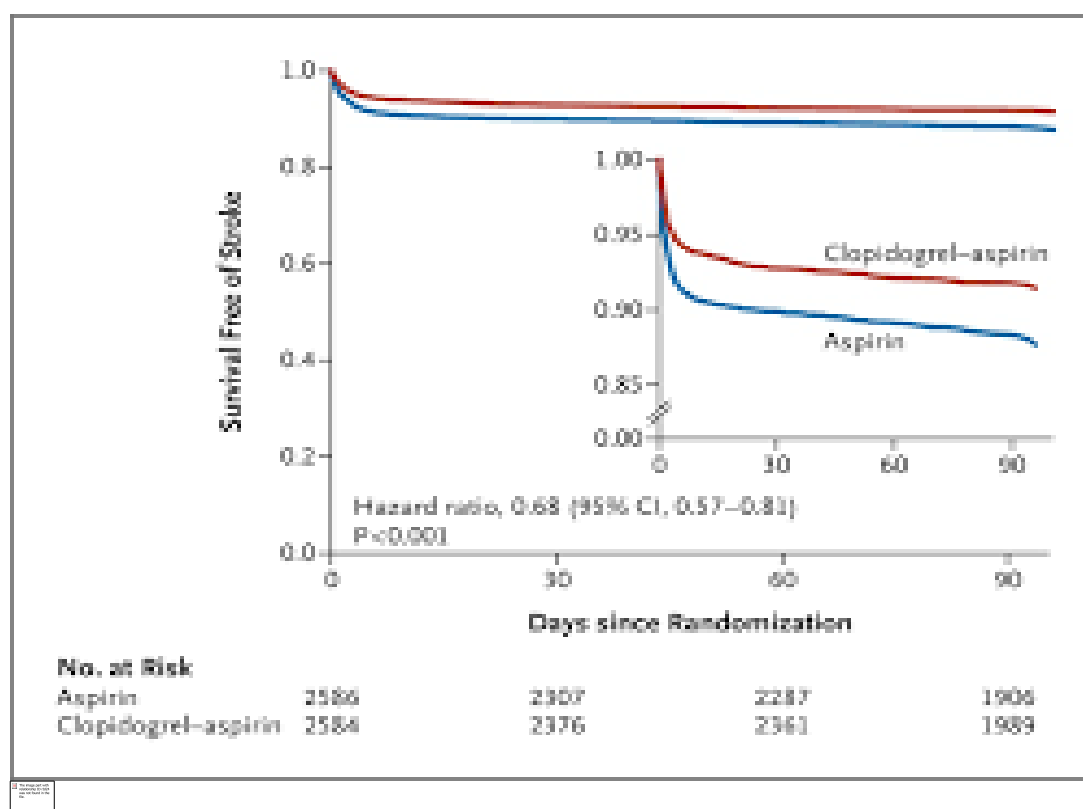
Οι ασθενείς με μέση ηλικία τα 42 έτη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 20 mg ημερησίως για ανατομές τραχηλικής - αυχενικής αρτηρίας περιγράφονται για πρώτη φορά από τους Malferari et al. το 2019. Τρεις από τις τέσσερις περιπτώσεις αφορούσαν σε διαχωρισμό της σπονδυλικής αρτηρίας (η οποία έχει κακή πρόγνωση και συνήθως επιπλέκεται από υπαραχνοειδή αιμορραγία), ενώ η τέταρτη ήταν καρωτιδικός διαχωρισμός. Κάθε ασθενής είχε κλινικές και υπερηχολογικές εξετάσεις στους 1, 3 και 6 μήνες, καθώς και MRA στους 6 μήνες. Υποτροπή εγκεφαλικού επεισοδίου ή αιμορραγία δεν εμφανίστηκε σε κανέναν από τους ασθενείς και όλοι πέτυχαν αγγειακή επανασυναρμοποίηση, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με εμπλοκή της ενδοκράνιας σπονδυλικής αρτηρίας. Κατά τη θεραπεία νεαρών ασθενών με αρτηριακό διαχωρισμό τραχήλου αυχένα τα DOACs μπορεί να αξίζει να ληφθούν υπόψη κατά τη θεραπεία ακόμα και σε ενδοκράνια επέκταση.

Αν η επιλογή για την αντιθρομβωτική αγωγή στην περίπτωση του διαχωρισμού είναι η αντιπηκτική η απόφαση αφορά είτε στα κλασσικά αντιπηκτικά είτε στα νεότερα από του στόματος .Αν και τα τελευταία φαίνεται να έχουν δυναμική είσοδο στην θεραπευτική φαρέτρα ωστόσο να δεδομένα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα . Τα DOACS έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με την βαρφαρίνη και καλύτερο προφίλ ασφάλειας με λιγότερες περιπτώσεις ενδοεγκεφαλικής ή λοιπής μείζονος αιμορραγίας. Σημαντικό επίσης είναι ότι από πειραματικά δεδομένα τα DOACS έχουν και προστατευτικό ρόλο ενάντια στην απόφραξη του αρτηριακού τοιχώματος. Σε μοντέλα με ποντίκια φάνηκε πως η ριβαροξαμπάνη απέτρεψε την απόφραξη του αγγείου μειώνοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω πολλαπλών μηχανισμών όπως του σχηματισμού συμπλέγματος θρομβίνης προθρομβίνης, της λευκοκυτταρικής προσκόλλησης και του σχηματισμού μικροθρόμβων (Góngora-Rivera et al,2018).

- **Είναι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ανώτερη ως προς την πρόληψη υποτροπιάζοντων ΑΕΕ σε ασθενείς με εξωκράνιο διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας, χωρίς το τίμημα περισσότερών αιμορραγικών επιπλοκών;**

Εντός 24 ωρών από την έναρξη ενός ήπιας βαρύτητας ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ΠΠΕ υψηλού κινδύνου, οι Wang et al. με την μελέτη **CHANCE** τυχαία διαμοίρασαν 5170 ασθενείς σε θεραπεία συνδυασμού με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη (κλοπιδογρέλη σε αρχική δόση 300 mg, ακολουθούμενη από 75 mg την ημέρα για 90 ημέρες συν ασπιρίνη σε δόση 75 mg την ημέρα για τις πρώτες 21 ημέρες) ή σε εικονικό φάρμακο συν ασπιρίνη (75 mg την ημέρα για 90 ημέρες). Την 1η ημέρα, σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε ασπιρίνη, με τη δοσολογία τους να επιλέγεται από τον θεράποντα ιατρό τους, από 75 mg έως 300 mg. Σε μια ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία, η συχνότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου (ισχαιμικού ή αιμορραγικού) καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των 90 ημερών χρησίμευσε ως το κύριο αποτέλεσμα. Τα μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των θεραπειών, με την τοποθεσία της μελέτης να συμπεριλαμβάνεται ως τυχαίο αποτέλεσμα. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν κλοπιδογρέλη με ασπιρίνη είχαν σημαντικά λιγότερες πιθανότητες να πάθουν εγκεφαλικό από εκείνους που έπαιρναν μόνο ασπιρίνη (8,2% έναντι 11,7%, αναλογία κινδύνου, 0,68, εύρος

εμπιστοσύνης 95%, 0,57 έως 0,81, $P=0,001$). Επτά ασθενείς (0,3% στην ομάδα κλοπιδογρέλης-ασπιρίνης και οκτώ ασθενείς (0,3% στην ομάδα ασπιρίνης, $P=0,73$) είχαν μέτρια ή σοβαρή αιμορραγία - ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 0,3% και στις δύο ομάδες. Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης είναι καλύτερος από την ασπιρίνη μόνη της για μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού τις πρώτες 90 ημέρες σε ασθενείς με παροδικό ΑΕΕ ή ήπιο εγκεφαλικό που μπορούν να αντιμετωπιστούν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και δεν αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.



Πίνακας 6.

Στο ίδιο μήκος κύματος η μελέτη POINT του 2018 των Johnston et al διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο υψηλού κινδύνου ή ήπιο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ευνοούνται από τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αν αυτή ληφθεί για τρεις εβδομάδες. Στην εν λόγω μελέτη κατανεμήθηκαν οι ασθενείς τυχαία για να λάβουν είτε ασπιρίνη (σε δόση 50 έως 325 mg ημερησίως) μόνη είτε μαζί με κλοπιδογρέλη (σε δόση εφόδου 600 mg την ημέρα 1, ακολουθούμενη από 75 mg την ημέρα). Η δοσολογία της ασπιρίνης για κάθε ομάδα καθορίστηκε από τον ερευνητή στην τοποθεσία της μελέτης. Σε μια ανάλυση από το χρόνο μέχρι το συμβάν, ο

κίνδυνος ενός συνδυασμού μειζόνων ισχαιμικών συμβάντων στις 90 ημέρες ήταν το κύριο αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας. Αυτά τα συμβάντα περιλάμβαναν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και θάνατο από ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο. Συνολικά, εγγράφηκαν 4881 ασθενείς από 269 διαφορετικές χώρες. Μετά την εγγραφή του 84% των αναμενόμενων ασθενών, η δοκιμή σταμάτησε επειδή η επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων και ασφάλειας διαπίστωσε ότι η λήψη κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης μαζί είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερο κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων αλλά υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας από τη λήψη ασπιρίνης μόνο μετά από 90 ημέρες. Τα περισσότερα μείζονα ισχαιμικά συμβάντα εμφανίστηκαν εντός της πρώτης εβδομάδας μετά το αρχικό συμβάν, με 121 από τους 2432 ασθενείς (5%) που έλαβαν κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη και 160 από τους 2449 ασθενείς (6,5%) που έλαβαν ασπιρίνη συν εικονικό φάρμακο να παρουσιάζουν τουλάχιστον ένα τέτοιο συμβάν (αναλογία κινδύνου, 0,75, 95% CI, 0,59 έως 0,95, $P=0,02$). Είκοσι τρεις ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη συν ασπιρίνη (0,9%) και δέκα που έλαβαν ασπιρίνη συν εικονικό φάρμακο (0,4%) είχαν μείζονα αιμορραγία (αναλογία κινδύνου, 2,32, 95% CI, 1,10 έως 4,87, $P=0,02$). Μετά από 90 ημέρες, τα άτομα που έλαβαν συνδυασμό κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης για ήπιο ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ υψηλού κινδύνου είχαν μειωμένο κίνδυνο μείζονος ισχαιμικών επεισοδίων αλλά μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας από εκείνα που έλαβαν ασπιρίνη μόνο. Και οι δύο προαναφερθείσες μελέτες δεν παρείχαν ξεχωριστά δεδομένα για ασθενείς με εξωκράνιο διαχωρισμό. Βάση και των κατευθυντήριων οδηγιών τόσο της AHA /ASA όσο και της ESO για ασθενείς με ήπιας βαρύτητας ΑΕΕ (NIHSS 0-3) μη καρδιοεμβολικό ή ΠΠΕ με υψηλό κίνδυνο υποτροπής ,με χαμηλό ωστόσο αιμορραγικό κίνδυνο για διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για τις τρεις πρώτες η περίπτωση του καρωτιδικού η σπονδυλικού διαχωρισμού δεν αναφέρεται ως εξαίρεση και άρα οι ασθενείς αυτοί θα μπορούσαν να λάβουν για βραχύ χρονικό διάστημα διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και να ωφεληθούν από αυτή.

Άλλη μία μελέτη , η THALES trial των Johnston et al (2020) αυτήν την φορά για την οξεία φάση του ΑΕΕ των Johnston et al (2020) δείχνει ότι από τους συνολικά 11.016 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση (5523 στην ομάδα τικαγρελόρη 90 mg δις ημερησίως - ασπιρίνης 75 έως 100 mg ημερησίως και 5493 στην ομάδα ασπιρίνης 75 to 100 mg ημερησίως μαζί με εικονικό φάρμακο) το πρωτεύων καταληκτικό σημείο ήταν ΑΕΕ ή θάνατος και αφορούσε σε 303 ασθενείς (5,5%) στην ομάδα

τικαγρελόρη-ασπιρίνης και σε 362 ασθενείς (6,6%) στην ομάδα ασπιρίνης (αναλογία κινδύνου, 0,83, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,71 έως 0,96, $P=0,02$). Ισχαιμικό ΑΕΕ εμφανίστηκε σε 276 ασθενείς (5,0%) στην ομάδα της τικαγρελόρης-ασπιρίνης και σε 345 ασθενείς (6,3%) στην ομάδα της ασπιρίνης (αναλογία κινδύνου, 0,79, 95% CI, 0,68 έως 0,93, $P=0,004$). Η συχνότητα εμφάνισης αναπηρίας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Σοβαρή αιμορραγία εμφανίστηκε σε 28 ασθενείς (0,5%) στην ομάδα της τικαγρελόρης-ασπιρίνης και σε 7 ασθενείς (0,1%) στην ομάδα της ασπιρίνης ($P=0,001$).

Μεταξύ των ασθενών με ήπιο έως μέτριο οξύ μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ (βαθμολογία NIHSS ≤ 5) ή παροδικού ΑΕΕ που δεν υποβάλλονταν σε ενδοφλέβια ή ενδαγγειακή θρομβόλυση, ο κίνδυνος του υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου εντός 30 ημερών ήταν χαμηλότερος με τικαγρελόρη-ασπιρίνη από ό,τι με ασπιρίνη μόνο, αλλά η συχνότητα εμφάνισης αναπηρίας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων και βέβαια η πιθανότητα σοβαρής αιμορραγίας ήταν πιο συχνή με την τικαγρελόρη. Επίσης στην μελέτη αυτή δεν εξαιρέθηκαν ασθενείς με διαχωρισμό οι οποίοι και θα μπορούσαν να ωφεληθούν και από αυτόν τον συνδυασμό της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

4.Συζήτηση

Και στις τρεις μελέτες (CADDIS 2012, 2019 & TREAT-CAD) φάνηκε πως το ισχαιμικό ΑΕΕ είναι πιθανότερο να συμβεί στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συγκριτικά με αυτούς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Τα νούμερα έχουν ως εξής :

- 3 ασθενείς με ΑΕΕ στους 124 ασθενείς που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και μόνον 1 στους 126 ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή στην μελέτη CADISS 2019,
- 8 ασθενείς με ΑΕΕ στους 100 ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και κανένας στους 94 ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή στην μελέτη TREAT CAD. Επιπροσθέτως στην ίδια μελέτη τα νούμερα από την αξιολόγηση των MT εγκεφάλου έδειξε ότι τα

υποκλινικά οξεία ισχαιμικά ΑΕΕ στην ομάδα της ασπιρίνης ήταν 11 έναντι των 7 στην ομάδα των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ.

Η υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν ασυνήθιστα χαμηλή (2,3% στη CADISS-NR). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ των θεραπειών. Τα αποτελέσματα της CADISS 2019 δείχνουν ότι όχι μόνο ο κίνδυνος εγκεφαλικού ήταν χαμηλότερος μετά τις πρώτες επτά ημέρες από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ σε σχέση με ορισμένες προηγούμενες μελέτες (Georgiadis et al, 2009) που πολλές από τις οποίες βασίστηκαν σε αναδρομική ανάλυση με ελλιπή παρακολούθηση, αλλά πως και ο κίνδυνος υποτροπής του ΑΕΕ μεταξύ 3 και 12 μηνών ήταν επίσης πολύ χαμηλός, με μόνο 2 επιπλέον εγκεφαλικά επεισόδια στους 250 ασθενείς, 1 σε κάθε σκέλος θεραπείας. Περίπου το 55% ελάμβανε μόνο ένα αντιαιμοπεταλιακό (είτε κλοπιδογρέλη είτε ασπιρίνη), ενώ το 45% έπαιρνε και τα δύο. Όταν τα αποτελέσματα κατανεμήθηκαν ανάλογα με το εάν η ομάδα των ασθενών έλαβε αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή δεν υπήρξε διακριτή διαφορά. Το χαμηλό ποσοστό συμβάντων υποδηλώνει ότι οποιαδήποτε απόλυτη επίδραση στο αποτέλεσμα, ακόμη και αν, για παράδειγμα, υπήρχε μείωση του κινδύνου κατά 25%, θα ήταν πολύ χαμηλή. Ωστόσο, θα απαιτούνταν το μεγάλο μέγεθος δείγματος για την ανίχνευση διαφοράς θεραπείας μεταξύ των 2 δυο θεραπευτικών επιλογών. Η μελέτη CADISS, έδωσε στους κλινικούς ιατρούς την ελευθερία να επιλέξουν τον προτιμώμενη αντιθρομβωτική αγωγή. Τα αντιπηκτικά έχουν υποτεθεί ότι προκαλούν την εξάπλωση του ενδοτοχωματικού αιματώματος, ωστόσο αυτή η υπόθεση δεν υποστηρίζεται από τα στοιχεία.

Μια μετα-ανάλυση της έκβασης και της πρόγνωσης clinical outcomes < ΑΕΕ, μείζονα αιμορραγία και θάνατος> των ανωτέρω δυο τυχαιοποιημένων μελετών δεν έδειξε αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των δυο θεραπευτικών επιλογών της αντιθρομβωτικής αγωγής ως προς την έκβαση (outcome rates), ώστε για την ομάδα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής να υπολογίζεται στο 5% ενώ για την ομάδα της αντιπηκτικής αγωγής στο 3%, απόλυτη διαφορά 3% absolute difference 3% [95% CI -1 to 8], $p=0.12$). Εξήγηση γιατί μπορεί να συμβαίνει αυτό δεν συνάγεται από τις δύο αυτές μελέτες και συνεπώς αναδύεται η ανάγκη για περαιτέρω τυχαιοποιημένες πολυπληθέστερες μελέτες. Επιβεβαιώνει ωστόσο τρόπο τινά ότι η πιθανότητα για ισχαιμικό ΑΕΕ είναι μεγαλύτερη τις πρώτες ημέρες μετά τον διαχωρισμό και κυρίως την πρώτη εβδομάδα και η ανάγκη για χορήγηση από την οξεία ήδη φάση αντιθρομβωτικής αγωγής επιβεβλημένη. Ενισχυτικό της αναγκαιότητας

αντιθρομβωτικής αγωγής επί εξωκράνιου διαχωρισμού είναι και τα δεδομένα από την βάση Cochrane όπου φαίνεται πως ασθενείς με διαχωρισμό καρωτίδας κατά συντριπτική πλειοψηφία έλαβαν κάποιου είδους αντιθρομβωτική αγωγή. Είναι στην κρίση του θεράποντος ιατρού να επιλέξει την μια ή την άλλη θεραπευτική στρατηγική , ζυγίζοντας το κόστος και το όφελος σε κάθε ασθενή βάση και των λοιπών χαρακτηριστικών ή ιδιαιτεροτήτων του. Αφού τα αποτελέσματα των μελετών δεν μπορούν να αποδείξουν ποια αγωγή είναι ανώτερη εκ των δυο η εξατομίκευση φαίνεται να είναι η απάντηση. Η τάση των προηγούμενων ετών ήταν να χορηγούνται κυρίως αντιπηκτικά , αρχικά δε με ηπαρίνη και εν συνεχεία με βαρφαρίνη προς αποφυγή ισχαιμικών εμβολικών συμβάντων, ενώ η τρέχουσα τάση είναι να προτιμώνται τα αντιαιμοπεταλιακά ως ασφαλέστερα. Οι οδηγίες πάντως της ESO αναφέρουν ως ισχυρή μάλιστα σύσταση την χορήγηση είτε αντιαιμοπεταλιακής είτε αντιπηκτικής αγωγής στην οξεία φάση του συμπτωματικού εξωκράνιου διαχωρισμού της καρωτίδας ή της σπονδυλικής αρτηρίας.

Η μη κατωτερότητα της ασπιρίνης έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης K στη θεραπεία του διαχωρισμού της αυχενικής και τραχηλικής αρτηρίας δεν αποδείχθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη TREAT CAD που διεξήχθη από τους Engelter et al.2021, η οποία χρησιμοποίησε ένα σύνθετο τελικό σημείο κλινικών αποτελεσμάτων και απεικονιστικών ευρημάτων. Δεν αποδείχθηκε ότι η ασπιρίνη ήταν μη κατώτερη αφού υπήρξαν 7 ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια στην ομάδα της ασπιρίνης (8%), αλλά κανένα στην ομάδα ανταγωνιστών της βιταμίνης και η μόνη σημαντική αιμορραγία παρατηρήθηκε στην ομάδα ανταγωνιστών της βιταμίνης K .Στη μελέτη αυτή, χορηγήθηκε ασπιρίνη ως μονοθεραπεία σε όλους τους ασθενείς, αν και σε μεγαλύτερη δόση των 300 mg την ημέρα. Δεν είναι βέβαιο εάν αυτή η απόκλιση μπορεί να παρέχει μια πειστική εξήγηση για την παρατηρούμενη διακύμανση στα ποσοστά κλινικών συμβάντων. Τα εγκεφαλικά επεισόδια όπως προαναφέρθηκε αναπτύσσονται γρήγορα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων σε άτομα με διαχωρισμό της αυχενικής και τραχηλικής αρτηρίας. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο χρόνο μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της έναρξης της θεραπείας μεταξύ των ομάδων θεραπείας, αποκλείοντας αυτή την πιθανή εξήγηση για την αυξημένη επίπτωση εγκεφαλικού στην ομάδα της ασπιρίνης. Όμως τα 5 από τα 7 ΑΕΕ στην ομάδα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής καταγράφηκαν το πρώτο 24ωρο από την έναρξη της θεραπείας.

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, τα άτομα με διαχωρισμό της αρτηρίας με απόφραξη του αυλού, πολυαγγειακή εντόπιση του διαχωρισμού ή διαχωρισμό της σπονδυλικής αρτηρίας μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για καθυστερημένο εγκεφαλικό (δηλαδή εγκεφαλικό μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διακυμάνσεις στα δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων στην αρχή. Η απόφραξη της διαχωρισθείσας αρτηρίας και η τα πολλαπλά σημεία – αγγεία διαχωρισμού ήταν συχνότερα στην ομάδα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (32 [36%] από 91 ασθενείς έναντι 23 [28%] από 82 ασθενείς και οκτώ [9%] από 91 ασθενείς έναντι πέντε [6%] από 82 ασθενείς, αντίστοιχα). Οι διαχωρισμοί οι εντοπιζόμενοι στη σπονδυλική αρτηρία ήταν συχνότεροι (42% έναντι 30%) στην ομάδα ανταγωνιστών της βιταμίνης K. Περισσότερα άτομα στην ομάδα ανταγωνιστών της βιταμίνης K (57% έναντι 52%) είχαν οξείες ισχαιμικές βλάβες στην αρχική απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, εύρημα που θεωρείται ως ένας γνωστός προγνωστικός παράγοντας μελλοντικών ισχαιμικών βλαβών. Το ισχαιμικό ΑΕΕ ήταν το πρώτο σύμπτωμα στο 52% της ομάδας της ασπιρίνης και στο 52% της ομάδας ανταγωνιστών της βιταμίνης K, ως προγνωστικός παράγοντας υποτροπιάζοντος ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με αρτηριακό διαχωρισμό. Μια πιθανή εξήγηση για το υψηλότερο ποσοστό ισχαιμικών ΑΕΕ που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της ασπιρίνης μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι ασθενείς στην ομάδα ανταγωνιστών της βιταμίνης K είχαν λάβει τη συνιστώμενη γεφύρωση με ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους εκτός από έναν ανταγωνιστή βιταμίνης K πριν φτάσουν το στόχο INR, και άρα μπορεί να είχαν καλύτερη προστασία έναντι των πρώιμων ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων (ιδιαίτερα την 1η ημέρα) από τους ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη. Εναρμονισμένες με τα κλινικά σύμβαντα και οι υποκλινικές ισχαιμικές βλάβες της MT εγκεφάλου που εμφανίστηκαν συχνότερα στην ομάδα της ασπιρίνης (n=11) παρά στην ομάδα ανταγωνιστών της βιταμίνης K (n=7). Εντύπωση προκαλούν οι απροσδόκητα περισσότερες αιμορραγικές αλλοιώσεις στην MT εγκεφάλου που εμφανίστηκαν στην ομάδα της ασπιρίνης (n=11) παρά στην ομάδα της αντιπηκτικής αγωγής (n=5) με πιθανότερη εξήγηση οι βλάβες αυτές να αντιπροσωπεύουν αιμορραγική μετατροπή ισχαιμικών εγκεφαλικών εμφράκτων.

Θα μπορούσε να ήταν πιο αποτελεσματική η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι της αντιπηκτικής εάν σε όλους τους ασθενείς είχε δοθεί ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης για τη μείωση του κινδύνου πρώιμου υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού

επεισοδίου επί διαχωρισμού; Αυτό θα πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρω έρευνας.

Οι Wang et al. στην μελέτη CHANCE διαπίστωσαν ότι οι καμπύλες για επιβίωση διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων θεραπείας δηλαδή αυτών που πήραν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη και αυτών που έλαβαν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη κατά τη διάρκεια των πρώτων 20 ημερών. Τα ποσοστά εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν συγκρίσιμα όσο περνούσε ο καιρός. Με σχεδόν τους μισούς ασθενείς να εντάσσονται εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (και να υποβάλλονται σε θεραπεία αμέσως μετά), δείχνει τη σημασία της υποχρεωτικής τυχαιοποίησης εντός 24 ωρών. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν εντός 12 ωρών είχαν μεγαλύτερο απόλυτο ποσοστό συμβάντων από εκείνους που εγγράφηκαν μετά από μεγαλύτερη καθυστέρηση, αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην έκβαση αποτελεσματικότητας μεταξύ των δύο ομάδων. Τα ισχαιμικά επεισόδια είναι πιο συχνά τις πρώτες ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, επομένως το να είναι εφικτή η χορήγηση κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης μόλις μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, είναι κλινικά πλεονεκτική.

Ισχαιμικό ΑΕΕ σημειώθηκε στο 8.2% του σκέλους της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και στο 11.7% στο αντίστοιχο σκέλος της μονής αντιαιμοπεταλικής αγωγής (hazard ratio, 0.68; 95% confidence interval, 0.57 to 0.81; $P < 0.001$). Η συχνότητα αιμορραγίας μείζονος ή μέτριας έστω βαρύτητας δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων και συγκεκριμένα υπολογίστηκε στο 0,3% ($P = 0.73$). Αντίστοιχα και τα αποτελέσματα από την μελέτη POINT των Johnston et al όπου η υπεροχή στην αποτελεσματικότητα είναι υπέρ της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, τον συνδυασμό μάλιστα ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης, χωρίς το τίμημα περισσότερων σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών.

Επειδή τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα των μελετών έχουν δείξει ότι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ένα οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ είναι ανώτερη του εικονικού φαρμάκου είναι εξαιρετικά δύσκολο να σχεδιαστεί μελέτη σε ασθενείς με ΑΕΕ και διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας που θα λάβουν εικονικό φάρμακο και καθόλου αντιθρομβωτική αγωγή.

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DOAC τα πήγαν πολύ καλά, όπως και το 77% όσων έλαβαν θεραπεία με VKA, σύμφωνα με μια μελέτη των Mutanoja et al. χωρίς να εγείρονται θέματα ασφάλειας από την χορήγηση τους. Έξι άτομα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με DOACs (τρία με νταμπιγκαντράνη και τρία με

ριβαροξαμπάνη) και 62 με βαρφαρίνη σε μια μελέτη 68 ασθενών με διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας. Τα ποσοστά αρτηριακής επανακαναλοποίησης του αγγείου στους έξι μήνες αφορούσαν το 83% των ασθενών υπό DOAC και το 55% των ασθενών υπό βαρφαρίνη και το συνολικό αποτέλεσμα ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο ομάδων μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η ομάδα της βαρφαρίνης είχε ένα θάνατο και ένα περιστατικό ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τα μηδενικά θανατηφόρα και μηδενικά μείζονα αιμοραγικά συμβάντα της ομάδας των DOAC. Οι Caprio et al. (2014) στην έρευνα τους για τα DOAC και τον αρτηριακό διαχωρισμό τραχήλου, διαπιστώνοντας ότι αν και τα προβλήματα αιμορραγίας ήταν λιγότερο διαδεδομένα, υπήρξε αύξηση στα υποτροπιάζοντα εγκεφαλικά επεισόδια καθώς και στην απεικονιστική επιδείνωση του διαχωρισμού. Πιο αναλυτικά καταγράφηκαν δυο νέα AEE στην ομάδα των DOAC και από ένα στην ομάδα των ανταγωνιστών της βιταμίνης K και της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ($p = 0.822$). Ενώ απεικονιστική επιδείνωση σημειώθηκε στο σκέλος των DOAC σε τρεις ασθενείς δεν υπήρξε αντίστοιχο εύρημα στο σκέλος της κλασσικής αντιπηκτικής αλλά και της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (8.6 vs. 0.0 vs. 0.0%, $p = 0.019$) στην περίοδο παρακολούθησης. Τα DOAC φαίνεται να αναδύονται δυναμικά τα τελευταία χρόνια στην θεραπευτική αντιμετώπιση του αρτηριακού διαχωρισμού καρωτίδας και σπονδυλικής αρτηρίας και η επιλογή τους μπορεί να χαρακτηριστεί τουλάχιστον λογική.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ασθενείς με οξύ ισχαιμικό AEE και υποψία ή επιβεβαιωμένο διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας είναι υποψήφιοι για χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης εντός 4.5 ωρών από την εγκατάσταση των νευρολογικών συμπτωμάτων. Ωστόσο είναι βασικό να τονιστεί ότι οι οδηγίες αναφέρονται σε μεμονωμένο διαχωρισμό στο επίπεδο του τραχήλου καθώς η παρουσία επέκτασης του διαχωρισμού στο αορτικό τόξο αποτελεί αντένδειξη χορήγησης ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ισχαιμικό AEE ενώ για τον ενδοκράνιο διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας είναι πιο επιφυλακτικές οι οδηγίες καθώς ελλοχεύει ο κίνδυνος υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. Η μελέτες έδειξαν ότι δεν υπερέχει η αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή στο συμπτωματικό εξωκράνιο διαχωρισμό της καρωτίδας και της σπονδυλικής αρτηρίας

στην οξεία φάση ως προς την πιθανότητα υποτροπής του ΑΕΕ , την θνητότητα , την βέλτιστη λειτουργική έκβαση και τις επιπλοκές με κυριότερη την μείζονα αιμορραγία και δει την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Τα κλασικά αντιπηκτικά δηλαδή οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ έχουν σημαντικά μειονεκτήματα που δυσχαιρένουν την χρήση τους. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά θα μπορούσαν μελλοντικά να αποτελέσουν μια λογική θεραπευτική εναλλακτική επιλογή καθώς είναι ασφαλέστερα των κλασικών αντιπηκτικών και το ίδιο αποτελεσματικά.

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θεωρείται μια λογική θεραπευτική επιλογή στους συμπτωματικούς ασθενείς με ΑΕΕ ήπιας βαρύτητας. Τα άτομα που έλαβαν συνδυασμό κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης για ήπιο ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ υψηλού κινδύνου για 21 ημέρες είχαν μειωμένο κίνδυνο νέων ισχαιμικών επεισοδίων, χωρίς ιδιαίτερα μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας από εκείνα που έλαβαν ασπιρίνη μόνο.

6.Βιβλιογραφία

- 1.Menon, R. K., Markus, H. S., & Norris, J. W. (2008). Results of a UK questionnaire of diagnosis and treatment in cervical artery dissection. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79, 612.
- 2.Morel A, Naggara O, Touzé E, et al. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous cervical artery dissection. *Stroke* 2012; 43:1354.
- 3.Lichy, C., Metso, A., Pezzini, A., et al. (2015). Predictors of delayed stroke in patients with cervical artery dissection. *International Journal of Stroke*, 10, 360–363.
- 4.Völker W, Dittrich R, Grewe S, Nassenstein I, The outer arterial wall layers are primarily affected in spontaneous cervical artery dissection, *Neurology*. 2011;76(17):1463.
- 5.Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, et al. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology* 2013; 80:1950.
- 6.Biller J, Sacco RL, Albuquerque FC, et al. Cervical arterial dissections and association with cervical manipulative therapy: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2014; 45:3155.
- 7.Markus, H. S., Levi, C., King, A., Madigan, J., & Norris, (2019). Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection. *JAMA Neurology*. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0072
8. Brandt T, Morcher M, Hausser I. Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries. *Front Neurol Neurosci* 2005; 20:16.

- 9.Ulbricht D, Diederich NJ, Hermanns-Lê T, et al. Cervical artery dissection: An atypical presentation with Ehlers-Danlos-like collagen pathology? *Neurology* 2004; 63:1708.
- 10.Chong Zheng, Hongwei Zhou, Internal carotid artery dissection with different interventions and outcomes: two case reports, *Journal of International Medical*, Feb 11, 2023, Research, <https://doi.org/10.1177/03000605231154379>
- 11.Traenka C, Kloss M, Strom T, et al. Rare genetic variants in patients with cervical artery dissection. *Eur Stroke J* 2019; 4:355.
- 12.Wang K, Zhao S, Zhang Q, et al. Whole-exome sequencing reveals known and novel variants in a cohort of intracranial vertebral-basilar artery dissection (IVAD). *J Hum Genet* 2018; 63:1119.
- 13.Debette S, Kamatani Y, Metso TM, et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet* 2015; 47:78.
- 14.Song JX, Lin XM, Hao ZQ, et al. Ocular manifestations of internal carotid artery dissection. *Int J Ophthalmol* 2019; 12:834.
- 15.Gallerini S, Marsili L, Bartalucci M, et al. Headache secondary to cervical artery dissections: practice pointers. *Neurol Sci* 2019; 40:613.
- 16.Diamanti S, Longoni M, Agostoni EC. Leading symptoms in cerebrovascular diseases: what about headache? *Neurol Sci* 2019; 40:147.
- 17.Debette S, Grond-Ginsbach C, Bodenant M, Kloss M, Differential features of carotid and vertebral artery dissections: the CADISP study, *Neurology*, 2011 Sep 20; 77(12):1174-81, doi: 10.1212/WNL.0b013e31822f03fc. Epub 2011 Sep 7.
- 18.P Amarenco, J Bogousslavsky, L R Caplan, G A Donnan, M E Wolf, M G Hennerici, The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO

Phenotyping), *Cerebrovasc Dis*, 2013;36(1):1-5. doi: 10.1159/000352050. Epub 2013 Jul 30.

19. Arauz, A., Hoyos, L., Espinoza, C., Cantu, C., Barinagarrementeria, F., & Roman, G. (2006). Dissection of cervical arteries: long-term follow-up study of 130 consecutive cases. *Cerebrovascular Diseases*, 22(2-3), 150–154.

20. Baumgartner RW. Management of spontaneous dissection of the cervical carotid artery. *Acta Neurochir Suppl*. 2010. 107:57-61.

21. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22. 344(12):898-906

22. Flis CM, Jager HR, Sidhu PS. Carotid and vertebral artery dissections: clinical aspects, imaging features and endovascular treatment. *Eur Radiol*. 2007 Mar. 17(3):820-34. [QxMD MEDLINE Link].

23. Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 Jan. 4(1):34-42. [QxMD MEDLINE Link].

24. Rodallec MH, Marteau V, Gerber S et-al. Craniocervical arterial dissection: spectrum of imaging findings and differential diagnosis. *Radiographics*. 2008;28 (6): 1711-28. doi:10.1148/rg.286085512

25. Kim, Y. K., & Schulman, S. (2009). Cervical artery dissection: pathology, epidemiology and management. *Thrombosis Research*, 123, 810–821.

26. Stallmeyer MJ, Morales RE, Flanders AE. Imaging of traumatic neurovascular injury. *Radiol Clin North Am*. 2006 Jan. 44(1):13-39, vii. [QxMD MEDLINE Link].

27. Arnold M, Baumgartner RW, Stapf C, et al. Ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection with isolated Horner syndrome. *Stroke*. 2008 Jan. 39(1):82-6. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

- 28.Heldner MR, Nedelcheva M, Yan X, et al. Dynamic changes of intramural hematoma in patients with acute spontaneous internal carotid artery dissection. *Int J Stroke*. 2015 Aug. 10(6):887-92. [QxMD MEDLINE Link].
- 29.Ryan Hakimi , Sanjeev Sivakumar Imaging of Carotid Dissection, *Curr Pain Headache Rep*, 2019 Jan 19;23(1):2, doi: 10.1007/s11916-019-0741-9.
- 31.Zinkstok, S. M., Vergouwen, M. D., Engelter, S. T., Lyrer, P. A., Bonati, L. H., Arnold, M., Mattle, H. P., Fischer, U., Sarikaya, H., Baumgartner, R. W., Georgiadis, D., Odier, C., Michel, P., Putaala, J., Griebbe, M., Wahlgren, N., Ahmed, N., van Geloven, N., de Haan, R. J., & Nederkoorn, P. J. (2011). Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke*, 42(9), 2515–2520. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.617282>
- 32.Engelter, S. T., Rutgers, M. P., Hatz, F., Georgiadis, D., Fluri, F., Sekoranja, L., Schwegler, G., Müller, F., Weder, B., Sarikaya, H., Lüthy, R., Arnold, M., Nedeltchev, K., Reichhart, M., Mattle, H. P., Tettenborn, B., Hungerbühler, H. J., Sztajzel, R., Baumgartner, R. W., Michel, P., ... Lyrer, P. A. (2009). Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*, 40(12), 3772–3776. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.555953>
- 33.Schlemm, L., von Rennenberg, R., Siebert, E., Bohner, G., Flottmann, F., Petzold, G. C., Thomalla, G., Endres, M., Nolte, C. H., & GSR-ET investigators (2021). Mechanical thrombectomy in patients with cervical artery dissection and stroke in the anterior or posterior circulation - a multicenter analysis from the German Stroke Registry. *Neurological research and practice*, 3(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00119-y>
- 34.J.D. Fields,¹ H.L. Lutsep,² M.R. Rymer,³ R.F. Budzik,⁴ T.G. Devlin,⁵ B.W. Baxter,⁵ R. Malek,⁶ A.M. Padidar,⁷ S.L. Barnwell,¹ W.S. Smith,⁸ and for the Merci Registry Investigators⁸ Endovascular Mechanical Thrombectomy for the Treatment of Acute Ischemic Stroke Due to Arterial Dissection, *Interv Neuroradiol*. 2012 Mar; 18(1): 74–79. Published online 2012 Mar16. doi: 10.1177/159101991201800110

35.Fiona Kennedy¹, Silvia Lanfranconi, Cara Hicks, John Reid, Patrick Gompertz, Christopher Price, Sally Kerry, John Norris, Hugh S Markus; CADISS Investigators, Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized Louis R. Caplan, Hugh S. Markus, Antiplatelets vs anticoagulation for dissection:CADISS nonrandomized arm and meta-analysisAuthor Response,Neurology, Epub 2012 Aug 1. March 05, 2013; 80,DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000427910.00596.db>

36.Kennedy, F., Lanfranconi, S., Hicks, C., Reid, J., Gompertz, P, Price, C. (2012). Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*, 79(7), 686–689. doi:10.1212/wnl.0b013e318264e36b.

37. M Chowdhury, C N Sabbagh, D Jackson, P A Coughlin, J Ghosh, Antithrombotic treatment for acute extracranial carotid artery dissections: a meta-analysis, *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015 Aug;50(2):148-56. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.04.034. Epub 2015 Jun 21.

38.Markus, H. S., Levi, C., King, A., Madigan, J., & Norris, J. (2019). Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection. *JAMA Neurology*. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0072

39.Engelter, S. T., Traenka, C., Gensicke, H., Schaedel, S. A., Luft, A. R., Simonetti, B. G., ... Kägi, G. (2021). Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Neurology*, 20(5), 341–350. doi:10.1016/s1474-4422(21)00044-2

40.Mustanoja, S., Metso, T. M., Putaala, J., Heikkinen, N., Haapaniemi, E., Salonen, O., & Tatlisumak, T. (2015). Helsinki experience on nonvitamin K oral anticoagulants for treating cervical artery dissection. *Brain and Behavior*, 5(8), n/a–n/a. doi:10.1002/brb3.349

41.Fan Z Caprio¹, Richard A Bernstein, Mark J Alberts, Yvonne Curran, Deborah Bergman, Alexander W Korutz, Faiz Syed, Sameer A Ansari, Shyam Prabhakaran,

Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections, *Cerebrovasc Dis*, 2014;38(4):247-53. doi: 10.1159/000366265. Epub 2014 Nov 13.

42.Malferrari, G., Laterza, D., Valzania, F., Monaco, D., Silingardi, M., & Pizzini, A. M. (2019). Rivaroxaban in cervical and “cervico-cerebral” artery dissections: a new therapeutic option? *Neurological Sciences*. doi:10.1007/s10072-019-03882-8

43.Wang, Y., Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., Wang, D., Wang, C., Wang, C., Li, H., Meng, X., Cui, L., Jia, J., Dong, Q., Xu, A., Zeng, J., Li, Y., Wang, Z., Xia, H., Johnston, S. C., & CHANCE Investigators (2013). Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*, 369(1), 11–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215340>

44.Johnston, S. C., Easton, J. D., Farrant, M., Barsan, W., Conwit, R. A., Elm, J. J., Kim, A. S., Lindblad, A. S., Palesch, Y. Y., & Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators (2018). Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *The New England journal of medicine*, 379(3), 215–225. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800410>

45.Johnston, S. C., Amarenco, P., Denison, H., Evans, S. R., Himmelmann, A., James, S., ... & Wang, Y. (2020). Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *New England Journal of Medicine*, 383(3), 207-217.

Fernando Góngora-Rivera, MD, Héctor R. Martínez, MD, FACP, Leonel Cantu-Martinez, MD, Carlos R. Camara-Lemarroy, MD, Talía Moreno-Andrade, MD. Novel Oral Anticoagulants as Treatment for Vertebral Artery Dissection: Case Report, *J Vasc Interv Neurol*. 2018 Nov; 10(2): 56–58.

