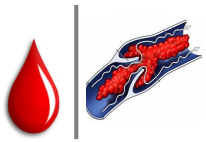




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

« Ενδείξεις αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών στα
ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια »

ΟΝΟΜΑ : Σκαλίγκου Παγώνα

Αριθμός Μητρώου: 20150667

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : Βαλσάμη Σερένα

<u>Περιεχόμενα</u>	<u>Σελίδα</u>
Περίληψη	5
Abstract	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Πρόλογος	9
2. Εισαγωγή	10
3. Αιμόσταση και θρομβογένεση	11
3.1. Αιμόσταση	11
3.1.1. Πρωτοπαθής αιμόσταση	12
3.1.2. Δευτεροπαθής αιμόσταση	13
3.1.3. Ινωδολυτικό σύστημα	14
3.2. Θρομβογένεση	15
3.3. Αθηρωμάτωση και αθηροθρόμβωση	15
4. Ορισμός, επιδημιολογία, παθογένεια και κατηγοριοποίηση ισχαιμικών ΑΕΕ και ΤΙΑ	17
4.1. Ορισμός ισχαιμικού ΑΕΕ και ΤΙΑ	17
4.2. Επιδημιολογία ισχαιμικών ΑΕΕ και ΤΙΑ	17
4.2.1. Επιπολασμός και επίπτωση ισχαιμικών ΑΕΕ	17
4.2.2. Επιπολασμός ισχαιμικών ΑΕΕ	18
4.2.3. Επίπτωση ισχαιμικών ΑΕΕ	19
4.2.4. Επίπτωση και πρόγνωση ΤΙΑ	19
4.3. Κατηγοριοποίηση ισχαιμικών ΑΕΕ κατά TOAST	20
4.4. Παθογένεια και χαρακτηριστικά ισχαιμικών ΑΕΕ στις κατά TOAST κατηγορίες	21
4.4.1. Νόσος μεγάλων αγγείων	21
4.4.2. Καρδιοεμβολικά έμφρακτα	23
4.4.3. Νόσος μικρών αγγείων	28

4.4.4. Άλλες σπάνιες τεκμηριωμένες αιτίες	29
4.4.5. Ισχαιμικά ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας (Κρυπτογενή έμφρακτα)	31
5. Δευτερογενής αντιθρομβωτική πρόληψη στα ισχαιμικά ΑΕΕ και ΤΙΑ	33
5.1. Αντιαμοπεταλιακά	34
5.2. Αντιπηκτικά	41
6. Επιλογή κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής	43
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	46
1. Σκοπός	46
2. Μέθοδος	46
3. Αποτελέσματα	48
4. Συζήτηση	55
5. Συμπέρασμα	58
Βιβλιογραφία	60

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας στον κόσμο. Η πρόληψη της υποτροπής ενός ισχαιμικού ΑΕΕ είναι σημαντική. Η δευτερογενής πρόληψη των ισχαιμικών εμφράκτων περιλαμβάνει την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και την λήψη της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής. Η αντιθρομβωτική αγωγή περιλαμβάνει την αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή, και στοχεύει στην αιτία του ισχαιμικού εμφράκτου. Σκοπός του εργαστηριακού, απεικονιστικού και επεμβατικού ελέγχου που υποβάλλεται ένας ασθενής με ισχαιμικό ΑΕΕ, είναι η ανεύρεση της αιτίας και κατ' επέκταση η λήψη της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής. Σε δείγμα 50 ασθενών, ηλικίας μικρότερης των 65 ετών, που νοσηλεύτηκαν στην Νευρολογική Κλινική του Γενικού Κρατικού της Νίκαιας με ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΤΙΑ κατεγράφη η ηλικία, το φύλο, οι παράγοντες κινδύνου, το ιστορικό παλαιού ΑΕΕ ή Παροδικού Ισχαιμικού Επεισοδίου (Transient Ischemic Attack, ΤΙΑ), η κατά ΤΟΑΣΤ αιτιολογική ταξινόμηση και η προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή της επίπτωσης των παραγόντων κινδύνου και των κατά ΤΟΑΣΤ κατηγοριών σε νέους ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ηλικίας μικρότερης των 65 ετών, καθώς και η αντιθρομβωτική αγωγή που έλαβαν με βάση την αιτία του ΑΕΕ και το προφίλ των ασθενών. Πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς ο ελάχιστος διαγνωστικός έλεγχος που προϋποθέτει η κατά ΤΟΑΣΤ κατηγοριοποίηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα, απεικόνιση εγκεφάλου και έλεγχο των εξωκράνιων και ενδοκράνιων αγγείων. Εξατομικευμένα έγινε καρδιολογικός έλεγχος με υπερηχογράφημα καρδιάς και holter ρυθμού 24ώρου, και έλεγχος θρομβοφιλίας. Πραγματοποιήθηκε καταγραφή των παραγόντων κινδύνου και των κατά ΤΟΑΣΤ κατηγοριών, και υπολογίστηκε η επίπτωση τους στο σύνολο των ασθενών, στα δύο φύλα και σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες. Ακόμη, μελετήθηκε η επίπτωση της υποτροπής ΑΕΕ, καθώς και η αντιθρομβωτική αγωγή που έλαβαν οι ασθενείς για δευτερογενή πρόληψη υποτροπής ΑΕΕ και η συσχέτισή της με τις κατά ΤΟΑΣΤ κατηγορίες. Συμπερασματικά, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση αποτελούν τους συχνότερους παράγοντες κινδύνου. Η καρδιακή ανεπάρκεια και η στεφανιαία νόσος έχουν σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση στους άντρες με ΑΕΕ ή ΤΙΑ. Η νόσος των μεγάλων και μικρών αγγείων αποτελούν τις συχνότερες αιτίες ισχαιμικού ΑΕΕ τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και στις ηλικίες >55 ετών, ενώ

στις ηλικίες ≤ 45 συχνότερα είναι τα κρυπτογενή έμφρακτα. Η επίπτωση των καρδιοεμβολικών εμφράκτων εμφανίζει μια στατιστικά σημαντική διαφορά στις γυναίκες, και αποτελεί συχνή αιτία ΑΕΕ σε ηλικίες ≤ 45 ετών. Η συχνότερα χορηγούμενη αντιθρομβωτική αγωγή είναι τα αντιαιμοπεταλιακά, και το πιο συχνό αντιαιμοπεταλιακό είναι η ασπιρίνη. Σε ένα ποσοστό 12,5% συνέβη υποτροπή ΑΕΕ ή ΤΙΑ ενώ οι ασθενείς αυτοί βρίσκονταν ήδη σε αντιθρομβωτική αγωγή. Η υποτροπή εμφανίζεται συχνότερα στους άντρες με στατιστικά σημαντική διαφορά. Το ποσοστό αυτό είναι σημαντικό και δείχνει την σημασία της επιλογής της σωστής αντιθρομβωτικής αγωγής για την δευτερογενή προφύλαξη των ισχαιμικών ΑΕΕ.

ABSTRACT

Ischemic stroke is one of the most important causes of death and disability in the world. Preventing the recurrence of an ischemic attack is important. Secondary prevention of ischemic strokes includes modification of risk factors and appropriate antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy includes antiplatelet and anticoagulation therapy, and aims at the cause of ischemic infarct. The purpose of laboratory, imaging and invasive control presented by a patient with ischemic stroke is to find the cause and thus to take appropriate antithrombotic therapy. In a sample of 50 patients who were hospitalized in the General Hospital of Nikaia with ischemic stroke or transient ischemic attack, age, gender, risk factors, history of old stroke or transient ischemic attack, TOAST classification and secondary prophylactic antithrombotic treatment were recorded. The purpose of the study was to record the incidence of risk factors and the TOAST categories in patients younger than 65 years old, as well as the antithrombotic treatment they received based on the cause and the patient's profile. The minimum diagnostic control required by the TOAST categories through electrocardiogram, brain imaging and control of extracranial and intracranial blood vessels was performed in all patients. Individual cardiac tests were performed with a heart ultrasound, a holter of 24 hours, and control of thrombophilia. The risk factors and the TOAST categories were recorded, as well as their effect on all patients, of both sexes and different age groups. The incidence of stroke relapse was also studied, as well as the antithrombotic treatment that patients received for secondary relapse prophylaxis and its associated relationship with TOAST categories. In conclusion, smoking, dyslipidemia and hypertension are the most frequent risk factors. Heart failure and coronary artery disease have significantly greater incidence in men with stroke or transient ischemic attack. The disease of large and small blood vessels is the most common cause of ischemic stroke not only in all patients but also in ages >55 years, while in ages ≤ 45 cryptogenic infarctions are more frequent. The incidence of cardiogenic infarcts exhibits a statistically significant difference in women, and is a frequent cause in age ≤ 45 years. The most frequently administered prophylactic antithrombotic therapy is antiplatelet and the most frequent antiplatelet is aspirin. A 10% suffered a relapse of stroke or transient ischemic attack while these patients were already in antithrombotic treatment. Relapse occurs more often in men with statistically significant difference. This is significant and shows the importance

of choosing correct antithrombotic therapy for secondary prophylaxis of ischemic strokes.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

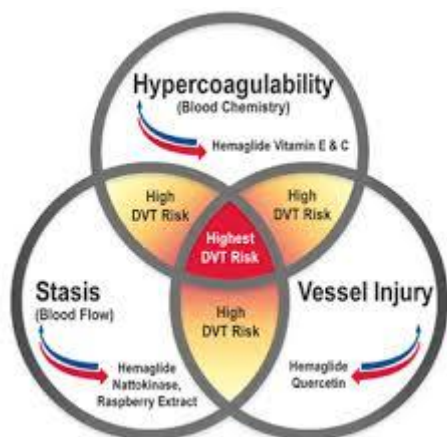
Τα ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) αντιπροσωπεύουν μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας, κυρίως για τους ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου ισχαιμικού ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (Transient Ischemic Attack – TIA). Η πρόληψη της υποτροπής αυτών των επεισοδίων περιλαμβάνει την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και την χορήγηση κατάλληλης αντιθρομβωτικής θεραπείας. Η αντιθρομβωτική θεραπεία αφορά δύο μεγάλες κατηγορίες: τα αντιαιμοπεταλιακά και τα αντιπηκτικά. Η επιλογή του κατάλληλου αντιθρομβωτικού βασίζεται στον μηχανισμό και συνεπώς, την αιτία που προκάλεσε το ισχαιμικό ΑΕΕ ή το TIA σε κάθε ασθενή. Συγκεκριμένα, κλινικές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιαιμοπεταλιακών για την πρόληψη των μη καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών, ενώ η χρήση των αντιπηκτικών είναι πιο συχνή στην πρόληψη των καρδιοεμβολικών εμφράκτων. Τα αντιαιμοπεταλιακά που περισσότερο χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη, η διπυριδαμόλη και οι συνδυασμοί τους, ενώ τα συνηθέστερα αντιπηκτικά είναι η βαρφαρίνη, το dabigatran, το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban. Καθεμία από αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες έχει τον δικό της μηχανισμό δράσης και μοιράζονται κάποιες κοινές παρενέργειες, όπως η γαστρορραγία ή η ενδοκράνια αιμορραγία. Η επιλογή του κατάλληλου αντιαιμοπεταλιακού ή αντιπηκτικού για τους ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό ΑΕΕ ή TIA εξαρτάται από το προφίλ, την προτίμηση του ασθενούς και την σωστή αξιολόγηση κόστους-όφελος.

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ισχαιμικά ΑΕΕ αποτελούν μία από τις κυριότερες νόσους στον γενικό πληθυσμό, με ευρύ φάσμα επιπλοκών και μεγάλα ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας. Περίπου 610.000 περιστατικά ετησίως υφίστανται για πρώτη φορά ισχαιμικό ΑΕΕ στις ΗΠΑ [1] και το 30% αυτών των ασθενών θα υποστεί νέο επεισόδιο κάποια στιγμή στην διάρκεια της ζωής του [2]. Η πρόληψη τόσο του πρώτου επεισοδίου ισχαιμικού ΑΕΕ ή ΤΙΑ όσο και της υποτροπής αυτών, είναι σημαντική και περιλαμβάνει την πρωτογενή και την δευτερογενή πρόληψη, αντίστοιχα. Τόσο η πρωτογενής όσο και η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνουν την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και τα καρδιακά νοσήματα, καθώς και την λήψη κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής, αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής. Η επιλογή της κατάλληλης αντιθρομβωτικής θεραπείας έχει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη ενός νέου επεισοδίου και θα ήταν ιδανική αν μπορούσε να γίνει ανάλυση των συστατικών του θρόμβου. Ωστόσο, αυτό είναι δυνατό μόνο στις περιπτώσεις που γίνεται επεμβατική θρομβεκτομή, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις η αιτία του ΑΕΕ ή ΤΙΑ προκύπτει από τα κλινικά χαρακτηριστικά του επεισοδίου, την απεικονιστική εικόνα του ισχαιμικού εμφράκτου, τον έλεγχο των μεγάλων εξωκράνιων και ενδοκράνιων αγγείων και τον καρδιολογικό έλεγχο, ο οποίος περιλαμβάνει τον μηχανικό και ηλεκτρικό έλεγχο της καρδιάς και τον έλεγχο των καρδιακών κοιλοτήτων. Συμπερασματικά, στην δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ ή ΤΙΑ, η αιτία που προκάλεσε το ΑΕΕ, το προφίλ του ασθενούς και η προηγούμενη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής είναι αυτά που καθορίζουν το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής, το κατάλληλο αντιαιμοπεταλιακό ή αντιπηκτικό, την ανάγκη για μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και τα όρια στόχους στην περίπτωση λήψης αντιπηκτικής αγωγής.

3. ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ

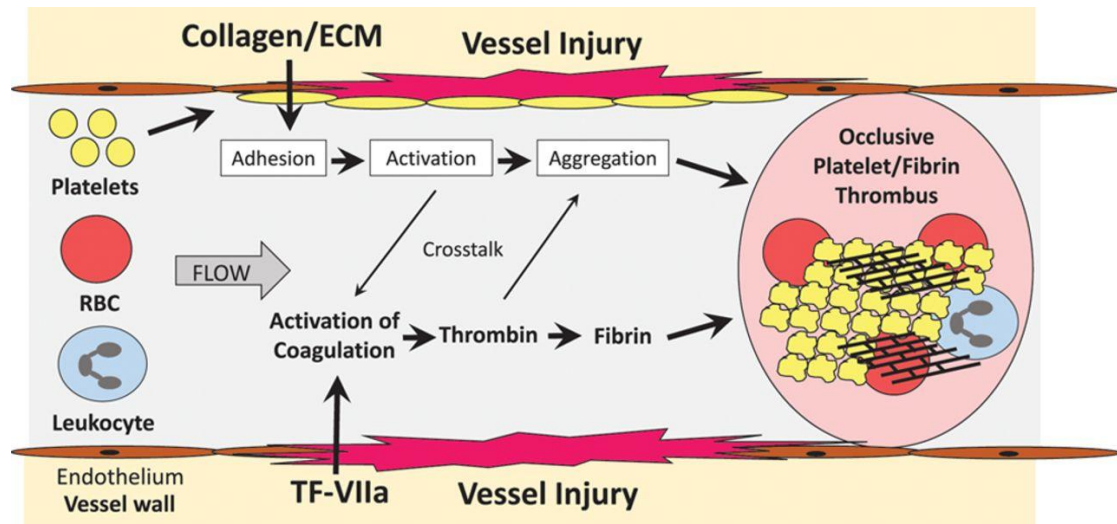
Ο όρος αιμόσταση αναφέρεται στην φυσιολογική απάντηση του οργανισμού στον τραυματισμό ενός αγγείου δημιουργώντας θρόμβο προκειμένου να περιορίσει την απώλεια αίματος. Η θρόμβωση, αντίθετα, αποτελεί την παθολογική δημιουργία θρόμβου όταν ενεργοποιείται η αιμόσταση χωρίς να υπάρχει τραυματισμός του ενδοθηλίου των αγγείων. Από την εποχή του Virchow έχει αναφερθεί ότι οι παράγοντες που προάγουν την θρομβογένεση είναι τρεις: οι διαταραχές του αγγειακού τοιχώματος, οι καταστάσεις υπερπηκτικότητας και η αγγειακή στάση. Σε πειραματικές δοκιμές έχει αποδειχθεί ότι δύο από τις τρεις παραπάνω συνθήκες είναι αρκετές για να συμβεί η θρομβογένεση.



Εικόνα 1: Η τριάδα του Virchow και ο κίνδυνος θρομβογένεσης. Ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι υψηλός όταν ισχύουν δύο από τις τρεις συνθήκες, και ακόμη υψηλότερος όταν ισχύουν και οι τρεις [3].

3.1 Αιμόσταση

Η αιμόσταση περιλαμβάνει δύο μονοπάτια: την πρωτογενή και την δευτερογενή αιμόσταση. Η πρωτογενής αιμόσταση αφορά την προσκόλληση, ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων με σκοπό την δημιουργία του αιμοστατικού θρόμβου. Η δευτερογενής αιμόσταση αναφέρεται στην γένεση και εναπόθεση της ινικής στον θρόμβο με σκοπό την σταθεροποίησή του. Οι δύο αυτές διαδικασίες συμβαίνουν ταυτόχρονα. Σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση έχει η ινωδόλυση.



Εικόνα 2: Σχηματισμός αιμοστατικού θρόμβου, ταυτόχρονη δράση πρωτογενούς και δευτερογενούς αιμόστασης. Μετά τον τραυματισμό του ενδοθηλίου, το υπενδοθηλιακό κολλαγόνο εκτίθεται στην κυκλοφορία και απελευθερώνεται παράγοντας von Willebrand. Αιμοπετάλια προσκολλώνται στο υπενδοθηλιακό κολλαγόνο και ενεργοποιούνται με την βοήθεια παραγόντων με αποτέλεσμα την συσσώρευση περισσότερων αιμοπεταλίων. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων γίνεται με το ινωδογόνο. Παράλληλα με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η παραγωγή ιστικού παράγοντα (TF) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιεί την δευτερογενή αιμόσταση. Η θρομβίνη αποτελεί την κεντρική πρωτεάση στον καταρράκτη της πήξης, και μετατρέπει το ινωδογόνο σε μονομερή ινώδους με σκοπό την δημιουργία ενός δικτύου ινικής για την σταθεροποίηση του θρόμβου, με την βοήθεια του παράγοντα XIIIa. Υπάρχει μία αλληλεπίδραση ανάμεσα στα αιμοπετάλια και τον καταρράκτη της πήξης. Για παράδειγμα, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια παρέχουν την επιφάνεια τους για την ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης και η θρομβίνη αποτελεί τον κυριότερο ενεργοποιητή των αιμοπεταλίων [4].

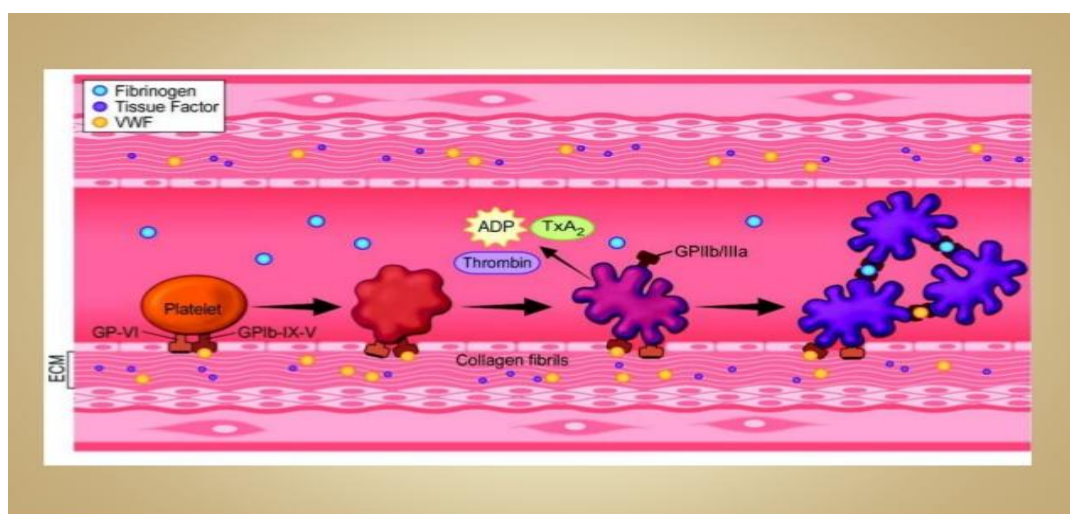
3.1.1 Πρωτοπαθής αιμόσταση

Μία αγγειακή βλάβη επιστρατεύει όλους τους παράγοντες του αιμοστατικού μηχανισμού. Με τον τραυματισμό του ενδοθηλίου, το υπενδοθηλιακό κολλαγόνο παράγει σεροτονίνη, η οποία προκαλεί αγγειοσυσπασση τόσο του ίδιου του αγγείου όσο και των παραπλεύρων. Σεροτονίνη και επινεφρίνη εκκρίνεται και από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, καθώς και από παράγοντες πήξης, όπως η θρομβίνη. Παρόλο που η αγγειοσυσπασση δεν είναι απαραίτητη για την αιμόσταση αποτελεί σημαντική αντίδραση για να περιορίσει τις απώλειες αίματος, κυρίως όταν αυτή συμβαίνει σε μεγάλα αγγεία.

Τα αιμοπετάλια αποτελούν βασικό δομικό συστατικό του αιμοστατικού θρόμβου. Υπάρχουν στην κυκλοφορία του αίματος σαν ωσειδής δίσκοι και έχουν διάρκεια ζωής στην κυκλοφορία του αίματος περίπου 10 ημέρες. Τα 2/3 των αιμοπεταλίων υπάρχουν στην κυκλοφορία, ενώ το 1/3 είναι αποθηκευμένο στον σπλήνα, και εναλλάσσονται συνεχώς. Η επιφάνεια των αιμοπεταλίων, δηλαδή η πλασματική

μεμβράνη, είναι σημαντική τόσο για την πρωτογενή όσο και την δευτερογενή αιμόσταση. Συγκεκριμένα, στην πρωτογενή αιμόσταση είναι υπεύθυνη για την προσκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενώ στην δευτερογενή γιατί δημιουργείται ένα σύστημα αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτής και των παραγόντων πήξης με σκοπό την ενεργοποίησή τους και κατά συνέπεια, την σταθεροποίηση του αιμοστατικού θρόμβου.

Στην πρωτογενή αιμόσταση, όταν τα αιμοπετάλια έρχονται σε επαφή με το κολλαγόνο, συμβαίνουν αλλαγές στο σχήμα τους, προσκολλώνται στο υπενδοθηλιακό κολλαγόνο με την βοήθεια υποδοχέων γλυκοπρωτεϊνών που διαθέτουν στην επιφάνειά τους και του παράγοντα von Willenbrand (vW), και ενεργοποιούνται. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκκρίνουν ουσίες, όπως ADP, TXA₂ και σεροτονίνη, για την ενεργοποίηση και προσκόλληση περισσότερων αιμοπεταλίων. Η συσσώρευση των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων γίνεται με την βοήθεια του ινωδογόνου.



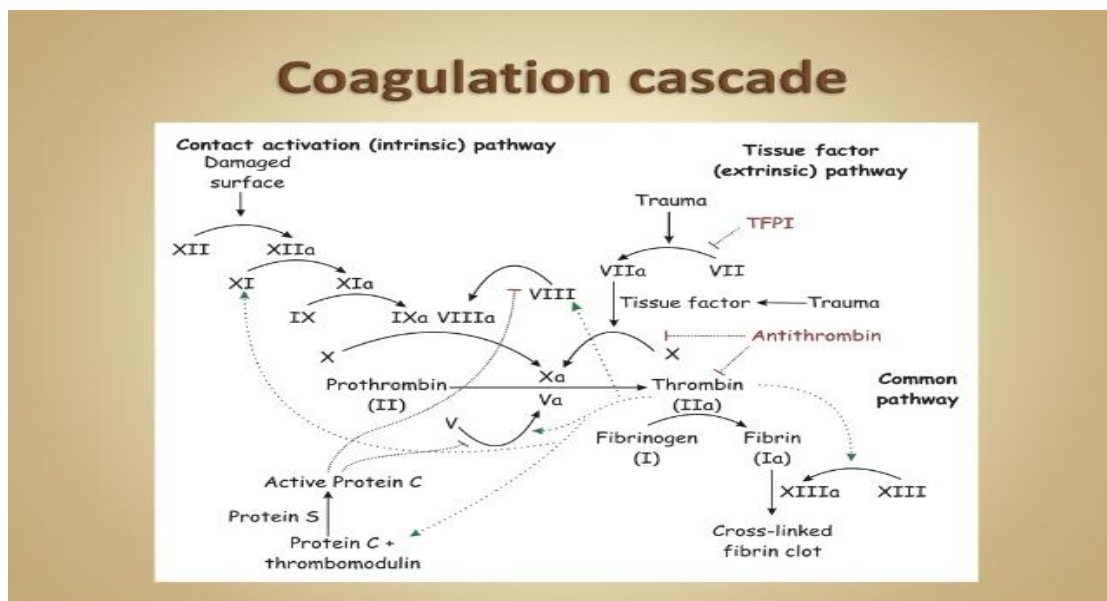
Εικόνα 3: Πρωτογενής αιμόσταση. Προσκόλληση, ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων [5].

3.1.2 Δευτερογενής αιμόσταση

Ο καταρράκτης της πήξης περιλαμβάνει μία σειρά από ενζυματικές αντιδράσεις, οι οποίες μετατρέπουν τις πρωτεΐνες πήξης της κυκλοφορίας που είναι ανενεργές στην ενεργή τους μορφή, με σκοπό την γένεση ινικής για την σταθεροποίηση του θρόμβου. Η γένεση της ινικής συμβαίνει ταυτόχρονα με την συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Ο καταρράκτης της πήξης περιλαμβάνει την εξωγενή και την ενδογενή οδό. Όλοι οι παράγοντες πήξης που απαιτούνται για την ενδογενή οδό του συστήματος υπάρχουν

στην κυκλοφορία του αίματος. Η εξωγενής οδός, απαιτεί την απελευθέρωση ιστικού παράγοντα (TF) από το τραυματισμένο ενδοθήλιο, και αποτελείται από το σύμπλεγμα TF-VIIa. Το αποτέλεσμα και των δύο οδών είναι η γένεση θρομβίνης. Η θρομβίνη αποτελεί την κεντρική πρωτεάση στον καταρράκτη της πήξης, καθώς διασπά το ινωδογόνο για να παραχθεί ινική, ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια, προκαλεί θετική ανατροφοδότηση της ενδογενούς οδού της πήξης, με σκοπό την όλο και περισσότερη γένεση θρομβίνης, και αρνητική ανατροφοδότηση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC), που αποτελεί φυσικό ανασταλτή της πήξης.



Εικόνα 4: Δευτερογενής οδός της πήξης: ο καταρράκτης της πήξης. Στο σημείο τραυματισμού του ενδοθηλίου εκκρίνεται TF από το ενδοθήλιο του αγγείου και ενεργοποιεί τον καταρράκτη της πήξης με σκοπό την γένεση θρομβίνης [6].

3.1.3 Ινωδολυτικό σύστημα

Το ινωδολυτικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της ροής του αίματος, ιδιαίτερα στα μικρά αγγεία, με σκοπό την διάλυση του θρόμβου και την αποτροπή απόφραξης του αγγείου. Το αγγειακό ενδοθήλιο περιέχει έναν ιστικό ενεργοποιητή (t-PA) που μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, και έτσι γεννάται ο καταρράκτης για την λύση του θρόμβου και την αποκατάσταση της ροής στο τραυματισμένο αγγείο (εικόνα 3). Η ενεργοποίηση του ινωδολυτικού μηχανισμού αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της αιμόστασης.

3.2 Θρομβογένεση

Ο θρόμβος αποτελεί μια στερεή μάζα που σχηματίζεται μέσα στα αγγεία ή την καρδιά από συστατικά του αίματος. Ο τύπος του θρόμβου εξαρτάται από την δομή του και αποτελείται από δύο κυρίως συστατικά: τα αιμοπετάλια και την ινική. Ανάλογα με την σύσταση του μπορεί να είναι λευκός ή ερυθρός. Ο λευκός θρόμβος αποτελείται κυρίως από συσσωματώματα αιμοπεταλίων. Στον ερυθρό θρόμβο, ανάμεσα στα συσσωματώματα των αιμοπεταλίων, εναποτίθενται ερυθρά αιμοσφαίρια και ινική. Η σύσταση του θρόμβου σχετίζεται με την θέση και την φύση των συνθηκών ροής μέσα στην οποία δημιουργήθηκε. Συγκεκριμένα, ο λευκός θρόμβος σχηματίζεται σε θέσεις με μεγάλες ταχύτητες ροής και στροβιλώδη ροή, όπως οι αρτηρίες και τα αρτηριόλια, ενώ ο ερυθρός θρόμβος σχηματίζονται σε θέσεις που συμβαίνει στάση.

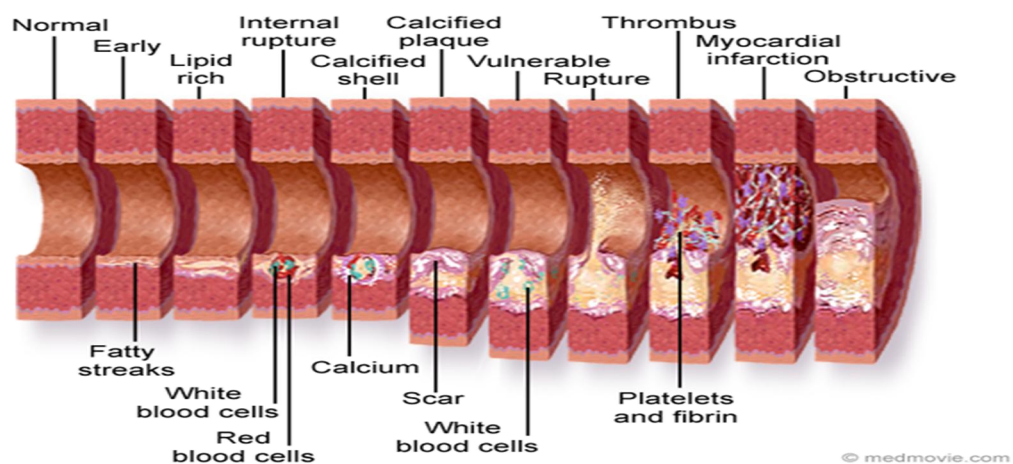
Με τον όρο έμβολο, εννοούμε μία μάζα αίματος που στερεοποιείται σε σημεία που υπάρχει στάση του αίματος. Τα έμβολα μπορεί να αποτελούν θραύσματα ευμεγεθών θρόμβων που έχουν σχηματιστεί στην καρδιά ή στα μεγάλα αγγεία, τα οποία μεταφέρεται με την κυκλοφορία και ενσφηνώνεται σε μικρότερα αγγεία, όπως του εγκεφάλου, και προκαλούν ισχαιμικά έμφρακτα (καρδιοεμβολικά ή αρτηριοαρτηριακά, αντίστοιχα).

Η σύσταση του θρόμβου είναι σημαντικό χαρακτηριστικό γιατί επηρεάζει την θεραπευτική προσέγγιση [7]. Για παράδειγμα, στην αρτηριακή θρόμβωση δημιουργείται λευκός θρόμβος, που αποτελείται κυρίως από αιμοπετάλια, και σε αυτή την περίπτωση τα αντιαιμοπεταλιακά είναι περισσότερο αποτελεσματικά. Αντίθετα, στην περίπτωση καρδιοεμβολικού εμφράκτου ή θρομβοφιλίας, το έμβολο σχηματίζεται σε συνθήκες στάσης του αίματος, και ο θρόμβος αποτελείται κυρίως από ερυθρά και ινική. Σε αυτή την περίπτωση είναι περισσότερο αποτελεσματικά τα αντιπηκτικά, τα οποία στοχεύουν στην αναστολή της γένεσης θρομβίνης και κατά επέκταση της ινικής.

3.3 Αθηρωμάτωση και αθηροθρόμβωση

Η αθηρωμάτωση είναι μία σιωπηλή διαδικασία που αρχίζει με την γέννηση του ανθρώπου, καθώς αθηρωματικές ουσίες εναποτίθενται τμηματικά σε φυσιολογικό αγγειακό ενδοθήλιο. Με την πάροδο των ετών και την επιβάρυνση των παραγόντων κινδύνου, επεκτείνεται σε μεγάλο μήκος των αγγείων.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το ενδοθήλιο των αγγείων διαθέτει ρυθμιστικούς μηχανισμούς για την ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων, την πήξη και την ινωδόλυση. Το υγιές ενδοθήλιο παράγει αντιπηκτικές ουσίες για να αποτρέψει την θρόμβωση. Ωστόσο, οι παράγοντες κινδύνου προκαλούν βλάβη στο ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα το ενδοθήλιο να μην επιτελεί την αντιπηκτική του δραστηριότητα και να γίνεται εύκολα διαπερατό στα λιπίδια. Αρχικά, οι αθηρωματικές πλάκες αποτελούνται από το πεπαχυσμένο ενδοθήλιο, την αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων και την αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, ινικής και λευκών. Σε ένα βλαμμένο ενδοθήλιο αυξάνει η διαπερατότητα σε λιπίδια, ειδικά στις χαμηλού μοριακού βάρους λιποπρωτεΐνες και την χοληστερόλη (εικόνα 5). Επίσης, μακροφάγα μεταναστεύουν υπενδοθηλιακά και προκαλούν φλεγμονή παράγοντας κυτοκίνες. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να σχηματιστεί τοιχωματικός θρόμβος από αιμοπετάλια και ινική σε ενδοθήλιο που οι μοριακοί μηχανισμοί της πήξης και της ινωδόλυσης έχουν καταστραφεί [8].



Εικόνα 5: Αθηρωμάτωση και αθηροθρόμβωση [9].

Η θρόμβωση στο σημείο της αθηρωμάτωσης συμβαίνει μετά από ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Ο λόγος που η ρήξη αυτή είναι θρομβογόνος, είναι η παραγωγή TF από το εσωτερικό της πλάκας. Ο TF, όπως αναφέρθηκε στον καταρράκτη της πήξης, είναι μια λιποπρωτεΐνη που συνδέεται με τον παράγοντα VII με σκοπό την ενεργοποίηση των παραγόντων X και XI, και κατά συνέπεια την γένεση θρομβίνης.

4. ΟΡΙΣΜΟΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΩΝ ΑΕΕ ΚΑΙ ΤΙΑ

4.1 Ορισμός ισχαιμικού ΑΕΕ και ΤΙΑ

Ο διαχωρισμός μεταξύ ΤΙΑ και ισχαιμικού ΑΕΕ έχει γίνει λιγότερο σημαντική τα τελευταία χρόνια, καθώς προληπτική θεραπεία εφαρμόζεται και στα δύο πλέον. Τόσο τα ισχαιμικά ΑΕΕ όσο και τα ΤΙΑ μοιράζονται τους ίδιους παθογενετικούς μηχανισμούς, αλλά η πρόγνωση ποικίλει και εξαρτάται από την σοβαρότητα και την αιτία.

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται η απώλεια εγκεφαλικών κυττάρων ή κυττάρων του αμφιβληστροειδούς με είτε παθολογικά, απεικονιστικά ή άλλα αντικειμενικά ευρήματα ισχαιμικής βλάβης του εγκεφάλου ή του αμφιβληστροειδούς κατανομής ενός αγγειακού κλάδου, είτε κλινικά ευρήματα που αφορούν συμπτώματα διάρκειας μεγαλύτερης των 24 ωρών εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες. Ωστόσο, επεισόδιο ισχαιμίας ενός αγγειακού κλάδου με συμπτώματα ισχαιμίας εγκεφαλικών κυττάρων ή κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και χωρίς απεικονιστικά ευρήματα ισχαιμικού εμφράκτου ορίζεται ως ΤΙΑ [10].

Τα ΤΙΑ είναι ένας σημαντικός προάγγελος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, με κίνδυνο για εγκεφαλικό στις επόμενες 90 ημέρες έως 10,5%, με τον μεγαλύτερο κίνδυνο για ισχαιμικό έμφρακτο την πρώτη εβδομάδα [11][12].

4.2 Επιδημιολογία ισχαιμικών ΑΕΕ και ΤΙΑ

4.2.1 Επιπολασμός ισχαιμικών ΑΕΕ

Ο επιπολασμός των εγκεφαλικών, σε άτομα μεγαλύτερα των 20 ετών στην Αμερική την περίοδο 2009-2012, ήταν 2,6%, που αντιστοιχεί σε 6,6 εκατομμύρια Αμερικάνους (NHANES 2009–2012 data). Σύμφωνα με δεδομένα από την 2013 BRFSS (CDC), το 2,7% των αντρών και το 2,7% των γυναικών ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών έχουν ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ. Το ποσοστά διαφέρουν ανάλογα με την εθνικότητα, την ηλικία, την φυλή, το μορφωτικό επίπεδο και την περιοχή. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός των ισχαιμικών ΑΕΕ είναι 2,5% στους λευκούς μη Ισπανούς, 4% στους μαύρους μη Ισπανούς, 1,3% στους Ασιάτες και κατοίκους νησιών του Ειρηνικού, 2,3% στους Ισπανούς οποιασδήποτε φυλής, 4,6% των Αμερικάνων ινδιάνων και

κατοίκους της Αλάσκας και 4,6% στις άλλες φυλές [13]. Επίσης, ο επιπολασμός των ΑΕΕ είναι μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους ενήλικες, τους μαύρους, τους ανθρώπους με χαμηλότερο επίπεδο μόρφωσης και σε αυτούς που κατοικούν στην Νοτιοανατολική Αμερική [14].

Τα σιωπηλά έμφρακτα αποτελούν συχνό εύρημα κατά την απεικόνιση του εγκεφάλου. Ο επιπολασμός των σιωπηλών εμφράκτων κυμαίνεται μεταξύ 6-28% και αυξάνει με την ηλικία. Ωστόσο, το εύρος του επιπολασμού είναι μεγάλο και διαφέρει ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετάτε, τον ορισμό των σιωπηλών εγκεφαλικών εμφράκτων και τις τεχνικές απεικόνισης. Το 1998 υπολογίστηκε ότι 13 εκατομμύρια Αμερικάνοι είχαν σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα [15][16][17].

Προβλέψεις από τις μελέτες δείχνουν ότι έως το 2030 ένα επιπρόσθετο 3,4 εκατομμύρια ανθρώπων ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 18 ετών θα υποστεί ένα ΑΕΕ, που σημαίνει αύξηση κατά 20,5% από το 2012. Η μεγαλύτερη αύξηση, που αντιστοιχεί στο 29%, αφορά άντρες Ισπανούς. Με την αύξηση του χρόνου ζωής του πληθυσμού, ο επιπολασμός των επιβιωσάντων από ΑΕΕ προβλέπεται να αυξηθεί, ειδικά στις ηλικιωμένες γυναίκες [18].

4.2.2 Επίπτωση ισχαιμικών ΑΕΕ

Η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών που έχουν υποστεί ΑΕΕ στοχεύει στην αποτροπή της υποτροπής και εμφάνισης νέου επεισοδίου ΑΕΕ. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο περίπου 795.000 άνθρωποι παθαίνουν νέο ή υποτροπιάζων ΑΕΕ. Από αυτούς οι 610.000 έπαθαν πρώτο επεισόδιο ενώ οι υπόλοιποι 185.000 υποτροπιάζοντα επεισόδια (GCNKSS, NINDS και NHLBI δεδομένα). Έχει παρατηρηθεί μάλιστα ότι κατά μέσο όρο κάθε 40 δευτερόλεπτα κάποιος παθαίνει ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο στις ΗΠΑ.

Παρατηρείται σε πρόσφατα δεδομένα μελετών μία τάση μείωσης των εγκεφαλικών. Δεδομένα από την BASIC Project για την περίοδο 2000-2010, έδειξαν ότι τα ποσοστά των ισχαιμικών ΑΕΕ μειώθηκαν σημαντικά στις ηλικίες ίση ή μεγαλύτερη των 60 ετών, αλλά παραμένουν αμετάβλητα στις ηλικίες 45-59 ετών. Επίσης, τα ποσοστά δεν παρουσίασαν μεταβολή για τους άσπρους μη Ισπανούς και τους Μεξικάνους σε οποιοδήποτε ηλικιακό φάσμα. Συνεπώς, η εθνική επιρροή, στα ποσοστά ΑΕΕ στις ηλικίες 45-59 και 60-74 ετών, παραμένει [19]. Ωστόσο, δεδομένα

από μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε λευκούς πληθυσμούς έδειξε μείωση της επίπτωση των ΑΕΕ με τον χρόνο. Έτσι προέκυψε στις χρονικές περιόδους 1950-1977, 1978-1989 και 1990-2004 ότι η επίπτωση του πρώτου ΑΕΕ με βάση ανά 1000 άτομα σε κάθε μία από αυτές τις τρεις περιόδους ήταν 7.6, 6.2 και 5.3 στους άντρες και 6.2, 5.8 και 5.1 στις γυναίκες αντίστοιχα. Ακόμη, ο κίνδυνος για πρώτο επεισόδιο ΑΕΕ σε ηλικίες μεγαλύτερες των 65 ετών μειώθηκε σημαντικά την τελευταία περίοδο συγκριτικά με την πρώτη, από 19,5% σε 14,5% στους άντρες και από 18% σε 16,1% στις γυναίκες [20]. Αυτή η μείωση στα ποσοστά πρωτοεμφάνισης ή υποτροπής ΑΕΕ έγινε σε μια περίοδο αύξησης της χρήσης ουσιών που τροποποιούν τους παράγοντες κινδύνου και αποτρέπουν την δημιουργία θρόμβων.

4.2.3 Επίπτωση και πρόγνωση ΤΙΑ

Ο επιπολασμός των ΤΙΑ στον γενικό πληθυσμό είναι δύσκολο να υπολογιστεί καθώς πολλοί ασθενείς με παροδικά νευρολογικά συμπτώματα δεν απευθύνονται σε ειδικούς. Παρ' όλα αυτά, έχει υπολογιστεί ότι στο 15% των ΑΕΕ προηγείται ΤΙΑ [21]. Τα ΤΙΑ αυξάνουν τον κίνδυνο για ΑΕΕ βραχυπρόθεσμα, νοσηλεία για καρδιαγγειακό επεισόδιο και θάνατο. Από τους 1707 ασθενείς με ΤΙΑ που εκτιμήθηκαν στην Καλιφόρνια, το 11% υπέστη ΑΕΕ μέσα σε 90 ημέρες και το 5% μέσα σε 2 ημέρες. Επίσης, μετανάλυσεις μελετών ασθενών με ΤΙΑ έχουν δείξει κίνδυνο για ΑΕΕ περίπου 3-10% σε 2 ημέρες και 9-17% σε 90 ημέρες [22]. Η αναγνώριση των συμπτωμάτων και η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση των ΤΙΑ είναι σημαντική για την πρόληψη ΑΕΕ, μείωση της αναπηρίας και του κόστους νοσηλείας.

4.2.4 Συχνότητα υποτροπής ισχαιμικών ΑΕΕ

Η δευτερογενής πρόληψη της υποτροπής των ΑΕΕ είναι αντικείμενο πολλών μελετών, καθώς η πιθανότητα για ένα δεύτερο επεισόδιο είναι μεγάλη. Σε μελέτη που έγινε στην Νότια Καρολίνα το 2002 σε 10399 ασθενείς με πρώτη διάγνωση ΑΕΕ, υπολογίστηκε ότι οι πιθανότητες υποτροπής ήταν 1,8% στον πρώτο μήνα, 5% στους 6 μήνες, 8% στο 1 έτος, και 18,1% στα 4 έτη. Ωστόσο, παρατηρείται μία σημαντική μείωση του ποσοστού υποτροπής από δεκαετία σε δεκαετία. Η ετήσια πιθανότητα υποτροπής σε μελέτες δευτερογενούς πρόληψης ΑΕΕ ήταν αρχικά 8,71% την δεκαετία του 1960, 6,1% την δεκαετία 1970, 5,41% του 1980, 4,04% την δεκαετία του 1990 και 4,98% τη δεκαετία του 2000 [23].

Η υποτροπή των ΑΕΕ σχετίζεται σημαντικά με τους παράγοντες κινδύνου. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι η υποτροπή σχετίζεται με μεγαλύτερο αριθμό παραγόντων κινδύνου, συγκριτικά με το πρώτο επεισόδιο, και ότι η αθηροσκλήρωση των μεγάλων αγγείων αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο υποτροπής. Σε μελέτη στην Σκανδιναβία, που πραγματοποιήθηκε σε 600 Σκανδιναβούς με ΑΕΕ που είχαν παρακολουθήσει για 2 χρόνια, υποτροπή συνέβη στο 19,2% αυτών με νόσο μεγάλων αγγείων, 4,9% με νόσο μικρών αγγείων, 8,2% στα καρδιοεμβολικά, 5,6% σε αυτούς με κρυπτογενή έμφρακτα και στο 12,8% αυτών που δεν είχε βρεθεί αιτία [24].

Από τα παραπάνω είναι εμφανές πόσο σημαντική είναι η ανακάλυψη της αιτίας που προκάλεσε το ΑΕΕ και κατ' επέκταση η επιλογή της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής για την πρόληψη της υποτροπής.

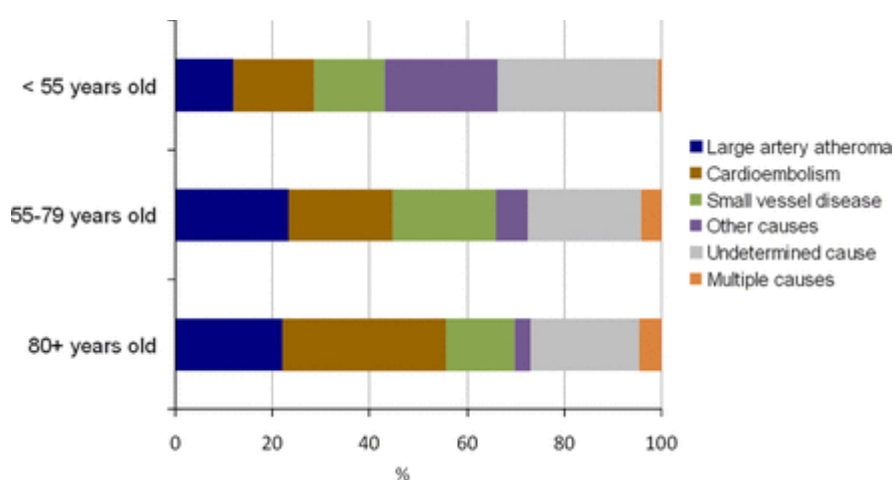
4.3 Κατηγοριοποίηση ισχαιμικών ΑΕΕ κατά TOAST

Η TOAST κατηγοριοποίηση για τα ισχαιμικά ΑΕΕ είναι ευρέως διαδεδομένη και κατηγοριοποιεί τα ΑΕΕ με βάση τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αποτελούν την αιτία των περισσότερων ισχαιμικών [25]. Χωρίζει τα ισχαιμικά σε πέντε κατηγορίες με βάση το ιστορικό, την αντικειμενική εξέταση και τον διερευνητικό έλεγχο που πραγματοποιήθηκε για την τεκμηρίωση της αιτιολογίας. Οι πέντε κατηγορίες των ισχαιμικών ΑΕΕ με βάση την αιτία είναι η νόσος μεγάλων αγγείων, τα καρδιοεμβολικά έμφρακτα, η νόσος των μικρών αγγείων, ΑΕΕ από άλλες σπάνιες τεκμηριωμένες αιτίες και τα ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας ή κρυπτογενή έμφρακτα. Τα ΑΕΕ από άλλες σπάνιες αιτίες συνήθως οφείλονται σε διαχωρισμό αγγείων, θρομβοφιλικές ή αιματολογικές διαταραχές, ενώ τα ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας περιλαμβάνουν περιπτώσεις ΑΕΕ όπου η αιτία δεν μπορεί να τεκμηριωθεί με βεβαιότητα γιατί βρέθηκαν δύο ή περισσότερες αιτίες ή η αιτία δεν βρέθηκε παρά την ολοκλήρωση της διερεύνησης ή επειδή ο έλεγχος δεν ολοκληρώθηκε.

Ο ελάχιστος διαγνωστικός έλεγχος που πρέπει να έχει πραγματοποιηθεί για να κατηγοριοποιηθεί ένα ΑΕΕ σε κάποια από τις κατηγορίες, και να μην θεωρηθεί αγνώστου αιτίας, είναι η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η στεφανιαία νόσος και η κολπική μαρμαρυγή, να έχει πραγματοποιηθεί ηλεκτροκαρδιογράφημα, έλεγχος των εξωκράνιων αγγείων με triplex αγγείων

τραχήλου, μαγνητική ή αξονική αγγειογραφία (MRA ή CTA) τραχήλου, έλεγχος των ενδοκράνιων αγγείων με MRA, CTA ή ψηφιακή αγγειογραφία (DSA) εγκεφάλου, και καρδιολογικός έλεγχος επί ενδείξεων και υποψίας εμβολογόνου εστίας.

Σε παλαιότερες μελέτες προέκυψε ότι η νόσος των μεγάλων αγγείων ευθυνόταν για την πλειοψηφία των ισχαιμικών ΑΕΕ και αφορούσε το 50%, ενώ τα καρδιοεμβολικά έμφρακτα το 20% και η νόσος των μικρών αγγείων το 25% [26]. Σε πολλές μελέτες, τα ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας αποτελούσαν το 25-39%. Ενδεικτικά, από δεδομένα που προέκυψαν από την Γαλλική Dijon Stroke Registry, καταγράφηκε η ποσοστιαία αναλογία των κατά TOAST κατηγοριών σε τρεις ηλικιακές ομάδες (εικόνα 6) [27].



Εικόνα 6: Αιτιολογική κατανομή κατά TOAST των ισχαιμικών ΑΕΕ από δεδομένα της Dijon Stroke Registry σε ηλικιακές ομάδες [27].

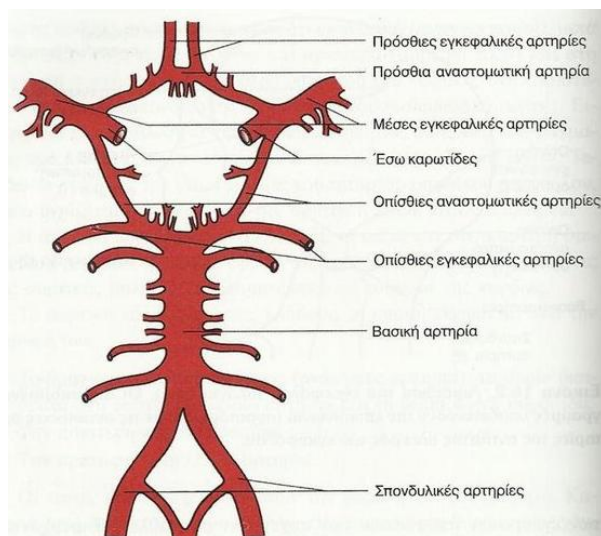
Ωστόσο, σε πιο πρόσφατες μελέτες προκύπτει ότι η νόσος μεγάλων αγγείων αφορά το 25% των ισχαιμικών ΑΕΕ, η νόσος μικρών αγγείων το 25%, τα καρδιοεμβολικά έμφρακτα το 20%, τα ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας το 25% και οι σπάνιες τεκμηριωμένες αιτίες το 5% [62].

4.4 Παθογένεια και χαρακτηριστικά ΑΕΕ στις κατά TOAST κατηγορίες

4.4.1 Νόσος των μεγάλων αγγείων

Η νόσος των μεγάλων αγγείων οφείλεται σε θρόμβωση που δημιουργείται σε κάποιο από τα μεγάλα αγγεία του εγκεφάλου και προκαλεί ισχαιμία και νέκρωση εγκεφαλικού ιστού. Ο όρος μεγάλα αγγεία αναφέρεται στην εξωκράνια και την ενδοκράνια αρτηριακή κυκλοφορία. Τα εξωκράνια μεγάλα αγγεία περιλαμβάνουν τις κοινές καρωτίδες, τις έσω καρωτίδες και τις σπονδυλικές, ενώ τα ενδοκράνια

περιλαμβάνουν τον κύκλο του Willis και τα εγγύς τμήματα των μεγάλων αγγείων (εικόνα 8).



Εικόνα 8: Μεγάλα αγγεία εγκεφάλου. Εξωκράνια και ενδοκράνια κυκλοφορία [28].

Η πλειοψηφία των ισχαιμικών ΑΕΕ οφείλεται σε αρτηριακή θρόμβωση. Η συνηθέστερη αιτία αρτηριακής θρόμβωσης είναι η αθηρωμάτωση. Εκλυτικός παράγοντας θρόμβωσης σε έδαφος αθηρωμάτωσης είναι είτε η ρήξη και η εξέλιξη αθηρωματικής πλάκας, είτε η μειωμένη ταχύτητα ροής του αίματος καθώς το αίμα περνά από στενωμένο αγγείο με ευμεγέθη αθηρωματική πλάκα με αποτέλεσμα την δημιουργία θρόμβου (εικόνα 9).



Εικόνα 9: Αθήρωμα [29].

Η θρόμβωση, όπως περιγράφηκε παραπάνω, στα μεγάλα εξωκράνια ή ενδοκράνια αγγεία δημιουργεί ισχαιμία, είτε αποφράσσοντας τον αυλό του αγγείου και προκαλώντας περιφερική ισχαιμία και νέκρωση του εγκεφαλικού παρεγχύματος, είτε δημιουργώντας έμβολα που αποκολλώνται από τον θρόμβο και μεταναστεύουν με την κυκλοφορία στην περιφέρεια. Αυτά τα έμβολα δεν καθαρίζονται εύκολα λόγω

της μειωμένης παροχής αίματος στο στενωμένο αγγείο, και προκαλούν απόφραξη κάποιου περιφερικότερου μικρότερου κλάδου (αρτηριοαρτηριακή εμβολή). Σπάνια μπορεί να συμβούν και τα δύο.

Σύμφωνα με την TOAST κατηγοριοποίηση, η νόσος των μεγάλων αγγείων ορίζεται όταν υπάρχει στένωση $\geq 50\%$ ή πλήρης απόφραξη της συμπτωματικής καρωτίδας, ή άλλου μεγάλου αγγειακού κλάδου λόγω αθηρωμάτωσης. Η στένωση της συμπτωματικής καρωτίδας ορίζεται μέτρια όταν είναι 50-69% και σοβαρή όταν είναι 70-99%. Ο υπολογισμός της ανατομικής στένωσης της εξωκράνιας καρωτίδας γίνεται Doppler υπερηχογράφημα και έχει κλινική σημασία για την θεραπευτική αντιμετώπιση [30].

Από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση, θα πρέπει να υπάρχουν συμπτώματα ή σημεία προσβολής του φλοιού (πχ διαταραχή του λόγου) ή της παρεγκεφαλίδας, δηλαδή ισχαιμικό έμφρακτο κατανομής μεγάλου αγγείου της πρόσθιας ή οπίσθιας κυκλοφορίας αντίστοιχα, και δεν θα πρέπει να προκύπτει κλινικό σύνδρομο κενωτοπιώδους εμφράκτου (εικόνα 11). Απεικονιστικά θα πρέπει να πρόκειται για φλοιϊκό, υποφλοιϊκό, παρεγκεφαλιδικό ή στελεχιαίο έμφρακτο $>1,5\text{εκ}$, να έχει βρεθεί στένωση της εξωκράνιας έσω καρωτίδας ή ενδοκράνιου αγγείου χωρίς άλλα ευρήματα από τα τεστ, και να μην έχει ανευρεθεί καρδιακή πηγή εμβόλου [31]. Ο βαθμός στένωσης της εξωκράνιας συμπτωματικής καρωτίδας έχει σημασία για την θεραπευτική αντιμετώπιση, καθώς από μελέτες έχει αποδειχθεί όφελος από την χειρουργική αποκατάσταση της συμπτωματικής καρωτίδας με στένωση 70-99%, ενώ η στένωση της τάξεως του 50-69% καθώς και η απόφραξη αντιμετωπίζονται συντηρητικά [30].

4.4.2 Καρδιοεμβολικά έμφρακτα

Ο εμβολισμός, αναφέρεται σε θραύσματα θρόμβου που έχουν μεταναστεύσει στον εγκέφαλο από κάποια άλλη περιοχή, συνήθως την καρδιά, και το έμβολο αποφράσσει κάποιον αγγειακό κλάδο. Σε αυτή την περίπτωση, η απόφραξη δεν οφείλεται σε βλάβη του αγγειακού κλάδου που ισχαιμεί, όπως συμβαίνει στην θρόμβωση, αλλά σε έμβολα που έχουν μεταναστεύσει από απομακρυσμένη περιοχή, με αποτέλεσμα να χρειάζεται διερεύνηση για την ανίχνευση της πηγής του εμβόλου και αντιμετώπιση του [32]. Η ανακάλυψη της πηγής του εμβόλου είναι σημαντική, καθώς καθορίζει την σύσταση του, από την οποία εξαρτάται η θεραπεία [33]. Συνήθως, τα καρδιακά

έμβολα προέρχονται από θρόμβους των καρδιακών κοιλοτήτων, αλλά σπάνια, μπορεί να είναι άλλης προελεύσεως, όπως στην περίπτωση καρδιακού όγκου, που τα έμβολα είναι προέλευσης του όγκου, ή στην υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, που τα έμβολα είναι προέλευσης των εκβλαστήσεων. Ακόμη, μπορεί να αποτελούν θραύσματα από τις επασβεστώσεις των βαλβίδων ή να αποτελούνται από καρδιακά κύτταρα, όπως στο μύζωμα. Επίσης, ο μηχανισμός που δημιουργούνται τα έμβολα εξαρτάται από το υποκείμενη καρδιακή νόσο. Για παράδειγμα, τα έμβολα λόγω ανωμαλιών των κοιλοτήτων της καρδιάς, όπως στην κολπική μαρμαρυγή ή στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, προκαλούνται κυρίως από στάση, ενώ αυτά που δημιουργούνται σε έδαφος βαλβιδικής νόσου είναι αποτέλεσμα διαταραχής του ενδοθηλίου.

Έμβολα από την καρδιά κυκλοφορούν σε όλο το σώμα κατά τον καρδιακό παλμό, αλλά περισσότερο από το 80% των συμπτωματικών εμβόλων αφορούν τον εγκέφαλο. Αυτά τα έμβολα κατανέμονται κατά 80% στην πρόσθια κυκλοφορία και 20% στην οπίσθια κυκλοφορία. Μόλις το έμβολο φτάσει στην κυκλοφορία του εγκεφάλου, προκαλεί απόφραξη κάποιας αρτηρίας και ισχαιμία των νευρώνων που αιματώνονται από την αρτηρία και τους κλάδους της. Σε αντίθεση με τον θρόμβο, τα έμβολα εφάπτονται χαλαρά στα αγγειακά τοιχώματα και συχνά μεταναστεύουν περιφερικότερα. Όταν συμβαίνει αυτό, επανάρδευση των κατεστραμμένων τριχοειδών και αρτηριολίων επιτρέπει στο αίμα να διαχυθεί στον περιβάλλοντα χώρο του εμφράκτου. Αυτό εξηγεί την συχνή αιμορραγική μετατροπή των εμβολικών εμφράκτων.

Έμβολα, εκτός από τις καρδιακές κοιλότητες, μπορεί να προκύψουν και από το τοίχωμα της αορτής. Ωστόσο, η αθηρωμάτωση της αορτής, όπως αποδείχθηκε από μακροχρόνιες μελέτες στον γενικό πληθυσμό, δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ [34][35][36].

Ωστόσο,σε πολλές μελέτες που εκτιμούσαν τον κίνδυνο υποτροπής ισχαιμικού, βρέθηκε ότι η επιπλεγμένη αθηρωματική πλάκα στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για υποτροπή [37][38][39][40].

Με τον όρο επιπλεγμένη αθηρωματική πλάκα, εννοούμε την πλάκα που εντοπίζεται στην αορτή εγγύς της έκφυσης της αριστερής υποκλειδίου ή έχει πάχος >4mm ή έχει κινητό μέρος [41]. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη που παρατηρούσε τη συχνότητα

και το πάχος της αθηρωματικής πλάκας, σε 250 ασθενείς που προσήλθαν στο νοσοκομείο με ισχαιμικό ΑΕΕ και 250 μάρτυρες ηλικίας άνω των 60 ετών, βρέθηκε ότι αθηρωματικές πλάκες >4mm υπήρχαν στο 14% των ασθενών και 2% των μαρτύρων [38].

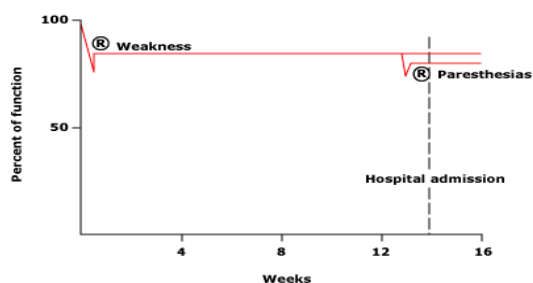
Επίσης, παρατηρήθηκε ότι οι αορτικές αθηρωματικές πλάκες >4mm ήταν συχνότερο εύρημα στους ασθενείς με ισχαιμικά έμφρακτα αγνώστου αιτιολογίας. Αντίθετα, σε μια μελέτη στο γενικό πληθυσμό σε δείγμα 1135 ατόμων, που υποβλήθηκαν σε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα, βρέθηκε ότι οι επιπλεγμένες αθηρωματικές πλάκες >4mm με ή χωρίς κινητό σημείο στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο δεν αποτελούσαν παράγοντα κινδύνου για κρυπτογενές έμφρακτο ή ΤΙΑ, συνυπολογίζοντας την ηλικία, το φύλο και τους άλλους παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, οι μελετητές κατέληξαν ότι η επιπλεγμένη αθηρωμάτωση του αορτικού τόξου αποτελεί έναν δείκτη για την παρουσία γενικευμένης αθηρωμάτωσης.

Τα εμβολικά έμφρακτα χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες: αυτά με γνωστή καρδιακή αιτία, αυτά με πιθανή καρδιακή ή αορτική πηγή εμβόλου που προέκυψε από το διαθωρακικό ή διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς, αυτά με αρτηριακή πηγή εμβόλου από τα μεγάλα ενδοκράνια ή εξωκράνια αγγεία (αρτηριοαρτηριακή) και αυτά με άγνωστη πηγή εμβόλου καθώς ο διερευνητικός έλεγχος ήταν αρνητικός.

Η διάγνωση των καρδιοεμβολικών ΑΕΕ προϋποθέτει την απουσία άλλης αιτίας και ένδειξης πηγής καρδιοεμβολισμού στο Holter ρυθμού ή στο υπερηχογράφημα καρδιάς. Τα απεικονιστικά ευρήματα που συνηγορούν υπέρ των καρδιοεμβολικών εμφράκτων είναι ταυτόχρονα πρόσφατα έμφρακτα κατανομής διαφορετικών αγγειακών κλάδων. Η εμβολογόνος πηγή ορίζεται ως υψηλού ή χαμηλού κινδύνου. Υψηλού κινδύνου είναι όταν πρόκειται για μηχανική προσθετική βαλβίδα, στένωση μιτροειδούς με κολπική μαρμαρυγή, κολπική μαρμαρυγή, θρόμβο του αριστερού κόλπου ή του ωτίου, σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (<4 εβδομάδες), θρόμβο αριστερής κοιλίας, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, ακινησία τμήματος αριστερής κοιλίας, μύξωμα κόλπου και λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. Χαμηλού κινδύνου θεωρείται όταν πρόκειται για πρόπτωση μιτροειδούς, ασβεστώσεις μιτροειδούς βαλβίδας, στένωση μιτροειδούς χωρίς κολπική μαρμαρυγή, στροβιλώδη ροή στον αριστερό κόλπο, ανεύρυσμα κολπικού διαφράγματος, ανοιχτό ωοειδές τρήμα, καρδιακή ανεπάρκεια, υποκινησία τμήματος αριστερής κοιλίας,

έμφραγμα του μυοκαρδίου σε διάστημα >4 εβδομάδες και <6 μήνες από την εκδήλωση του ΑΕΕ [42][43][44][45].

Υπάρχουν κάποια κλινικά και φυσικά ευρήματα, που βοηθούν στην διαφορική διάγνωση μεταξύ καρδιογενούς εμβολής και άλλης αιτίας ισχαιμικού ΑΕΕ. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από την περιοχή του εγκεφάλου που ισχαιμεί. Τα έμβολα προκαλούν αιφνίδια απόφραξη του αγγειακού κλάδου με αποτέλεσμα την αιφνίδια έναρξη των συμπτωμάτων, την μέγιστη βαρύτητα με την εγκατάσταση και την ταχεία ανάκτηση μεγάλου νευρολογικού ελλείματος λόγω επαναιμάτωσης του παρεγχύματος μετά την λύση του εμβόλου (εικόνα 10) [46]. Σε αντίθεση με την θρόμβωση, όταν η εμβολική πηγή είναι η καρδιά ή η αορτή, μπορεί να προσβληθούν πολλές περιοχές του εγκεφάλου διαφορετικής αγγειακής κατανομής. Τα καρδιοεμβολικά έμφρακτα εισβάλουν συχνά μετά από χειρισμό valsalva, που μπορεί να υποκρύπτει ανοιχτό ωοειδές τρήμα [47]. Άλλα ευρήματα που μπορεί να συνηγορούν υπέρ καρδιοεμβολής είναι η καταγραφή καρδιακής αρρυθμίας στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, καρδιακά φυσήματα, κυρίως στένωσης μιτροειδούς ή αορτικής βαλβίδας, σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και πρόσφατο έμφραγμα, κυρίως τις πρώτες 4 εβδομάδες.



Εικόνα 10: Εμβολικό ΑΕΕ με αιφνίδια εγκατάσταση συμπτωμάτων και με την μέγιστη βαρύτητα στην έναρξη [48].

Για την διάγνωση, λοιπόν, ενός καρδιοεμβολικού ισχαιμικού ΑΕΕ, είναι απαραίτητο να έχει ταυτοποιηθεί μια καρδιακή πηγή εμβόλου και να έχει αποκλειστεί άλλη αιτία εμβολής, όπως οι αθηρωματικές πλάκες στα μεγάλα αγγεία. Με τις διαγνωστικές τεχνικές που έχουμε στην φαρέτρα, όπως το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα και η MRI καρδιάς, επιτρέπουν την ανακάλυψη πηγής εμβόλων και κατά συνέπεια της αιτίας των καρδιοεμβολικών ΑΕΕ [49]. Το χαρακτηριστικό των καρδιοεμβολικών ΑΕΕ είναι ότι έχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Γι αυτό και η προληπτική αντιθρομβωτική θεραπεία είναι πολύ σημαντική [50]. Οι ασθενείς ανάλογα με την

πηγή του εμβόλου μπορεί να χαρακτηριστούν υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για καρδιοεμβολή. Οι υψηλού κινδύνου πηγές σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ και υποτροπής με καρδιοεμβολικό μηχανισμό. Όταν υπάρχει μία υψηλού κινδύνου πηγή εμβόλου, ο ασθενής χρήζει πρωτογενούς αντιθρομβωτικής πρόληψης και τα εγκεφαλικά σε αυτούς τους ασθενείς είναι συνήθως καρδιοεμβολικά. Οι πηγές χαμηλού κινδύνου είναι πολύ συχνες στον πληθυσμό και ο κίνδυνος για ΑΕΕ ή υποτροπή που σχετίζεται με αυτές τις πηγές είναι αβέβαιος [51]. Οι πηγές υψηλού και χαμηλού κινδύνου για καρδιοεμβολή αναφέρθηκαν παραπάνω και αναγράφονται στον πίνακα 1.

<u>Υψηλού κινδύνου πηγές εμβόλων</u>
Θρόμβος αριστερού κόλπου
Θρόμβος αριστερής κοιλίας
Κολπική μαρμαρυγή
Παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή
Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
Κολπικός πτερυγισμός
Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (<4 εβδομάδες από το ΑΕΕ)
Στένωση μιτροειδούς ή ρευματική βαλβιδοπάθεια
Βιοπροσθετική ή μηχανική καρδιακή βαλβίδα
Καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (<30%)
Διατατική μυοκαρδιοπάθεια
Μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
Μύζωμα αριστερού κόλπου
<u>Χαμηλού ή αμφιβόλου κινδύνου πηγές εμβόλων (καρδιακές ή αορτικές)</u>
Επασβεστώσεις γλωχίνων μιτροειδούς
Ανοιχτό ωοειδές τρήμα
Ανεύρυσμα μεσοκολπικού διαφράγματος
Ανεύρυσμα μεσοκολπικού διαφράγματος και ανοιχτό ωοειδές τρήμα
Ανεύρυσμα αριστερής κοιλίας χωρίς θρόμβο
Ακινησία κορυφής
Διαταραχές κινητικότητας τοιχώματος (υποκινησία, ακινησία, δυσκινησία) εκτός της κορυφής
Υπερτροφική καρδιοπάθεια
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
Επιλεγμένο αθήρωμα στην ανιούσα αορτή ή στο εγγύς τμήμα του αορτικού τόξου

Πίνακας 1: Υψηλού και χαμηλού κινδύνου πηγές εμβόλων (καρδιακές και αορτικές) [42][43][44][45].

4.4.3 Νόσος των μικρών αγγείων

Η νόσος μικρών αγγείων επηρεάζει τα ενδοκρανιακά μικρά αγγεία, δηλαδή τους διαπιτράινοντες κλάδους των μεγάλων αρτηριών. Αυτές οι διαπιτράινουσες αρτηρίες εκφύονται από τις σπονδυλικές, την βασική, την μέση εγκεφαλική αρτηρία, και τις αρτηρίες του κύκλου του Willis, και αρδεύουν περιοχές του εγκεφάλου, όπως τα

βασικά γάγγλια και την γέφυρα. Πρόκειται για τελικές αρτηρίες διαμέτρου μικρότερου των 500μm που εκφύονται κάθετα από την κεντρική αρτηρία [52][53]. Η θρόμβωση σε αυτές τις αρτηρίες συμβαίνει είτε λόγω της λιποϋαλίνωσης, που συμβαίνει στο περιφερικότερο τμήμα τους συνήθως λόγω υπέρτασης, είτε λόγω αθηρώματος που μπορεί να υπάρχει στην έκφυση τους [54]. Η λιποϋαλίνωση, αποτελεί την πιο συχνή αιτία απόφραξης των αρτηριών και αρτηριολίων που εκφύονται κάθετα από τα μεγάλα αγγεία και αρδεύουν τα βασικά γάγγλια και την γέφυρα, με αποτέλεσμα να προκαλεί εσωτερική απόφραξη των αρτηριών και εναπόθεση λίπους με ινώδη ιστό στο τοίχωμα του αγγείου, και κατά συνέπεια, πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος. Η λιποϋαλίνωση σχετίζεται, κυρίως με την υπέρταση, αλλά και με την ηλικία. Αντίθετα, τα μικροαθηρώματα που αποφράζουν αυτές τις αρτηρίες, αντίστοιχα με τις αθηρωματικές πλάκες στα μεγάλα αγγεία, προκαλούν απόφραξη του αγγείου ή εκτείνονται στο στόμιο της έκφυσης τους. Τα εγκεφαλικά έμφρακτα που συμβαίνουν λόγω απόφραξης αυτών των αρτηριών ονομάζονται κενωτοπιώδη έμφρακτα. Σε μελέτες στην Αμερική αντιπροσωπεύουν το 15-25% των ισχαιμικών εμφράκτων [55][56][57], ενώ σε πιο πρόσφατες αποτελούν το 25% [62]. Οφείλουν το όνομα τους στο ότι είναι μικρά υποφλοιϊκά έμφρακτα <1,5εκ, σε περιοχές κατανομής μιας διατιτραίνουσας αρτηρίας. Αυτές οι βλάβες μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή να εκδηλωθούν με κάποιο από τα πέντε κλινικά σύνδρομα των κενωτοπιωδών εμφράκτων (lacunar syndromes) (εικόνα 11).

Τα κενωτοπιώδη έμφρακτα από απόφραξη των μικρών αγγείων ορίζονται με συγκεκριμένα κλινικά σύνδρομα χωρίς αντικειμενικά ευρήματα συμμετοχής του φλοιού (εικόνα 11), όταν ο ασθενής έχει ιστορικό ΑΥ ή ΣΔ ενισχύει την διάγνωση, με στελεχιαίο ή υποφλοιϊκό έμφρακτο με διάμετρο <1,5εκ, και χωρίς να πληρούν τα κριτήρια για αθηροσκλήρωση μεγάλων αγγείων ή καρδιοεμβολισμό [31].

Syndrome	Signs/symptoms	Localization	Vascular supply
Pure motor	Contralesional hemiparesis	Posterior limb of internal capsule, corona radiata or basis pontis	Lenticulostriate branches of the MCA or perforating arteries from the basilar artery
Pure sensory	Contralesional hemisensory loss	Ventroposterolateral nucleus of the thalamus	Lenticulostriate branches of the MCA or small thalamoperforators from the PCA
Sensorimotor	Contralesional weakness and numbness	Thalamus and adjacent posterior limb of internal capsule	Lenticulostriate branches from the MCA
Dysarthria-clumsy hand	Slurred speech and (typically fine motor) weakness of contralesional hand	Basis pontis, between rostral third and caudal two thirds	Perforating arteries from the basilar artery
Ataxia-hemiparesis	Contralesional (mild to moderate) hemiparesis and limb ataxia out of proportion to the degree of weakness	Posterior limb of internal capsule or basis pontis	Lenticulostriate branches of the MCA or perforating arteries from the basilar
Hemiballismus/hemichorea	Contralesional limb flailing or dyskinesias	Subthalamic nucleus	Perforating arteries from anterior choroidal (ICA), PCOM arteries

ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; PCA, posterior cerebral artery; PCOM, posterior communicating.

Εικόνα 11: Κλινικά σύνδρομα κενωτοπιωδών εμφράκτων [58].

4.4.4 ΑΕΕ από άλλες τεκμηριωμένες αιτίες

Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει ασθενείς με σπάνιες αιτίες ΑΕΕ, όπως οι μη αθηροσκληρωτικές αγγειοπάθειες, οι φλεγμονώδεις ή λοιμώδεις αγγειοπάθειες, οι θρομβοφιλικές καταστάσεις, και ευθύνεται για το 20-30% των ισχαιμικών ΑΕΕ στους νέους ηλικίας κάτω των 49 ετών (πίνακας 2).

Ο διαχωρισμός της καρωτίδας ή των σπονδυλικών αρτηριών αποτελεί την πιο συχνή αιτία των μη αθηροσκληρωτικών αιτιών, και ευθύνεται για το 20% των ισχαιμικών ΑΕΕ στους νέους. Μπορεί να είναι αυτόματος ή τραυματικής αιτιολογίας, και να εντοπίζεται στην εξωκράνια ή στην ενδοκράνια μοίρα των αρτηριών ή και στα δύο. Οι αγγειΐτιδες αποτελούν μία άλλη καθορισμένη αιτία ισχαιμικών ΑΕΕ, στην οποία υπάρχει φλεγμονή στο τοίχωμα των αγγείων. Μπορεί να είναι πρωτοπαθής αγγειΐτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος ή δευτεροπαθής, στα πλαίσια κάποιου συστηματικού νοσήματος, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος [59]. Ευθύνεται για το 3-5% των ισχαιμικών ΑΕΕ σε ασθενείς ηλικίας <50 ετών και η διάγνωσή τους έχει κλινική σημασία γιατί επιδέχονται θεραπείας [59].

ΑΕΕ από άλλες τεκμηριωμένες αιτίες	
Μη αθηροσκληρωτικές αγγειοπάθειες	Διαχωρισμός τραχηλικής ή εγκεφαλικής αρτηρίας
	Αμυλοειδική αγγειοπάθεια
	Moyamoya νόσος
	RCVS
	Susac σύνδρομο
	Sneddon's σύνδρομο
	Ημικρανία
Υπερπηκτικές καταστάσεις	Έλλειψη πρωτεϊνών C,S και αντιθρομβίνης, μετάλλαξη των παραγόντων V Leiden και της προθρομβίνης G20210A
	Επίκτητες υπερπηκτικές καταστάσεις (όπως κακοήθεια, εγκυμοσύνη, αντισυλληπτικά, ορμονικά σκευάσματα, νεφρωστικό σύνδρομο)
	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
	υπερομοκυστεϊναιμία
	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
	Μυελούπερπλαστικό σύνδρομο
Γενετικά νοσήματα	Νόσος Fabry
	CADASIL
	MELAS
	Σύνδρομο Marfan
	νευροϊνωμάτωση
	Σύνδρομο Sturge-Weber
Φλεγμονώδεις και λοιμώδεις αγγειοπάθειες	Αγγειίτιδες (πρωτοπαθής αγγειίτιδα ΚΝΣ, σύνδρομο Sjogren, κοκκιωμάτωση Wegener)
	Κροταφική αρτηρίτιδα
	Νόσος Takayasu
	Νόσος Behcet
	νευροσαρκοείδωση
	νευροκυστικέρκωση
	HIV
	VZV
	Νευροσύφιλη
	TB

Πίνακας 2: Σπάνιες αιτίες ΑΕΕ [61].

Η θρομβοφιλία αναφέρεται στην προδιάθεση ενός ατόμου για θρόμβωση, και μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη. Από τις συγγενείς θρομβοφιλίες, οι μεταλλάξεις των παραγόντων V Leiden και της προθρομβίνης 20210 έχουν συσχετιστεί με φλεβικά έμφρακτα στα παιδιά και στους ενήλικες ηλικίας κάτω των 40 ετών. Από μεγάλες

μελέτες δεν προέκυψε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των συγγενών θρομβοφιλικών καταστάσεων και των αρτηριακών θρομβώσεων. Από τις επίκτητες θρομβοφιλίες, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι το συχνότερο αίτιο ισχαιμικών ΑΕΕ. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο σχετίζεται με φλεβικές θρομβώσεις, ΤΙΑ και αρτηριακά εγκεφαλικά έμφρακτα. Ωστόσο, λόγω της ασθενούς συσχέτισης των θρομβοφιλικών καταστάσεων με τα αρτηριακά έμφρακτα, ο έλεγχος τους σε ασθενείς με αρτηριακά έμφρακτα πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 45 ετών, καθώς και σε υποτροπιάζοντα επεισόδια ισχαιμικών ΑΕΕ [59][60].

Οι ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ που αιτιολογικά κατατάσσονται σε αυτή την κατηγορία, πρέπει να έχουν κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα ΑΕΕ, και ο αιματολογικός και αρτηριακός έλεγχος να αποκαλύψει μία από αυτές τις σπάνιες αιτίες. Παράλληλα, πρέπει να έχει αποκλειστεί η αθηρωματική νόσος των μεγάλων αγγείων και πηγή καρδιακού εμβόλου [31].

4.4.5 ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας ή κρυπτογενή έμφρακτα

Τα ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας, όπως αναφέρθηκε, περιλαμβάνουν αυτά που βρέθηκαν 2 ή περισσότερες αιτίες ή ο έλεγχος ήταν αρνητικός ή δεν ολοκληρώθηκε ο έλεγχος.

Το 25% των ισχαιμικών ΑΕΕ ανήκουν στην κατηγορία των ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας (κρυπτογενή έμφρακτα). Αυτό το ποσοστό ποικίλει ανάλογα με τον πληθυσμό, τα κριτήρια που ορίζουν τα κρυπτογενή έμφρακτα και το εύρος της διερεύνησης του ισχαιμικού ΑΕΕ. Για παράδειγμα, το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο σε μελέτες που αφορούν νέους με ΤΙΑ ή ΑΕΕ. Η TOAST κατηγοριοποίηση περιλαμβάνει τρεις προϋποθέσεις για να κατηγοριοποιηθεί ένα ΑΕΕ σαν μη καθορισμένης αιτίας ή κρυπτογενές: ο διαγνωστικός έλεγχος να είναι ανελλιπής, να μην βρέθηκε αιτία παρά τον εκτενή έλεγχο ή να μην μπορεί να καθοριστεί μία αιτία επειδή βρέθηκαν περισσότερες από μία. Τα διαγνωστικά κριτήρια για τα κρυπτογενή έμφρακτα περιλαμβάνουν τον αποκλεισμό αρτηριακής στένωσης >50% ή απόφραξης σε συνδυασμό με μη κενωτοπιώδες έμφρακτο στην απεικόνιση, χωρίς κλινικό κενωτοπιώδες σύνδρομο στην περίπτωση που η απεικόνιση δεν δείχνει έμφρακτο ή δείχνει μικρό υποφλοιώδες έμφρακτο <1,5εκ και να μην υπάρχει υψηλού ή χαμηλού κινδύνου καρδιοεμβολική πηγή [31].

Τα εμβολικά έμφρακτα χωρίς τεκμηριωμένη πηγή (Embolic stroke of undetermined source, ESUS) αποτελούν υποκατηγορία των κρυπτογενών εγκεφαλικών. Ορίζονται τα υψηλής υποψίας εμβολικά έμφρακτα στα οποία έχει πραγματοποιηθεί ικανοποιητικός έλεγχος για να αποκλειστεί κάποια αυξημένου κινδύνου καρδιοεμβολική πηγή, στενωτική αθηρωμάτωση των μεγάλων αγγείων και κενωτοπιώδη έμφρακτα [62].

Η ανάπτυξη της απεικόνισης και η κατανόηση της παθοφυσιολογίας των ΑΕΕ οδήγησε στην αναθεώρηση των κρυπτογενών εμφράκτων. Υπάρχουν πειστικές ενδείξεις ότι τα κρυπτογενή έμφρακτα είναι θρομβοεμβολικά. Η πηγή της καρδιοεμβολής μπορεί να είναι είτε καρδιακή είτε αρτηριακή. Το χαρακτηριστικό των ασθενών με ESUS είναι ότι έχουν κάποια από τις κοινές καρδιακές ανωμαλίες που σχετίζεται με εμβολικό ΑΕΕ, αλλά αυτή η καρδιακή ανωμαλία έχει σημαντικά χαμηλό κίνδυνο εμβολισμού. Για παράδειγμα, ανοιχτό ωοειδές τρήμα έχει το 25% του πληθυσμού και δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ στο γενικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά, αυτή η ανωμαλία έχει θεωρηθεί σε πολλούς ασθενείς με εγκεφαλικό έμφρακτο ως αιτία παράδοξης εμβολής από φλεβικό θρόμβο. Σε πολλές μελέτες, έχει αποδειχθεί η υψηλή συχνότητα ανοιχτού ωοειδούς τρήματος σε ασθενείς με κρυπτογενή εγκεφαλικά συγκριτικά με μάρτυρες ίδιας ηλικίας χωρίς εγκεφαλικό, αλλά δεν θεωρείται συνήθως η αιτία του ΑΕΕ σε αυτούς τους ασθενείς. Χαμηλού κινδύνου καρδιοεμβολικές πηγές αποτελούν συνήθως τυχαίο εύρημα και δεν χρήζουν πρωτογενούς αντιθρομβωτικής προφύλαξης από ισχαιμικά ΑΕΕ. Επίσης, η προσοχή στράφηκε στην παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή σαν μια πιθανή αιτία κρυπτογενών εμφράκτων. Πραγματοποιήθηκαν μελέτες με καταγραφή του καρδιακού ρυθμού για 7-30 ημέρες σε ασθενείς με κρυπτογενή έμφρακτα και αποδείχθηκε παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή στο 10-20% των ασθενών. Παρόλα αυτά, σε πολλούς ασθενείς τα επεισόδια παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής είναι σύντομα, και δεν είναι ακόμη γνωστό κατά πόσο αυτά τα σύντομης διάρκειας επεισόδια είναι θρομβογόνα και αν χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής. Άλλες τέτοιες καρδιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι ο παροξυσμικός κολπικός πτερυγισμός, η παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και τα επεισόδια ταχυκαρδίας που κάνουν οι ασθενείς με βηματοδότη. Όπως και οι καρδιακές ανωμαλίες χαμηλού κινδύνου, έτσι και αυτές οι ρυθμικές ανωμαλίες είναι συχνές στο γενικό πληθυσμό και παρόλο που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για

ισχαιμικό επεισόδιο στο πληθυσμό, είναι δύσκολο να γνωρίζουμε αν αυτές αποτελούν την αιτία σε κάθε ασθενή ξεχωριστά [62].

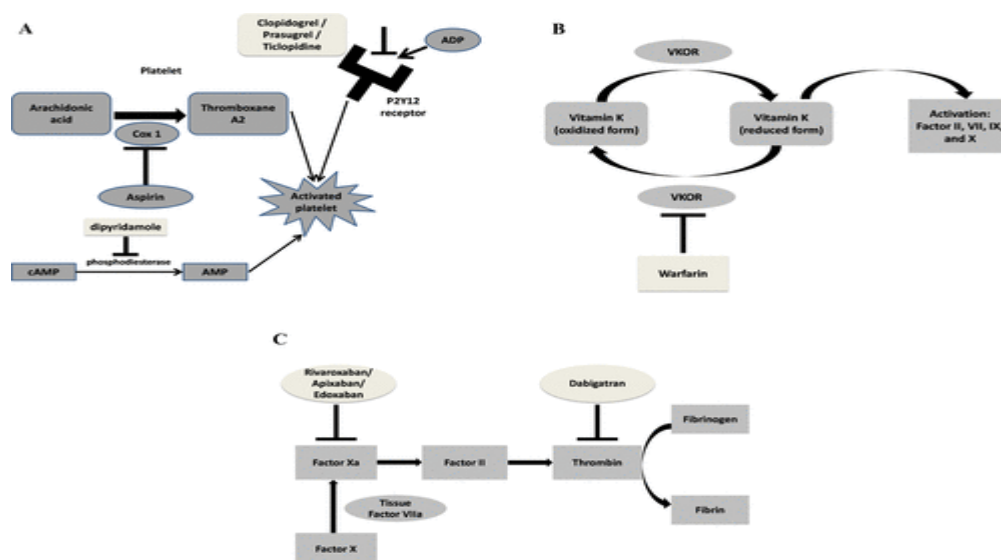
Όσον αφορά τις αρτηριακές πηγές εμβόλων, οι μη-στενωτικές αθηρωματικές καρωτιδικές πλάκες, δηλαδή αυτές που προκαλούν διάμετρο στένωσης κάτω από 50%, είναι πολύ συχνές στους ηλικιωμένους και έχουν χαμηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό. Παρ' όλα αυτά, οι μη στενωτικές καρωτιδικές και σπονδυλικές πλάκες αποτελούν πηγή εμβολισμού, ειδικά όταν εξελκούνται. Για παράδειγμα, σε 32 ασθενείς με κρυπτογενή ΑΕΕ και μη στενωτικές καρωτιδικές αρτηριακές πλάκες που υπεβλήθησαν σε Μαγνητική Αγγειογραφία, επιπλεγμένες πλάκες υπήρχαν στο 38% των καρωτίδων ομόπλευρα με το ΑΕΕ και 0% αντίπλευρα [62]. Επιπλέον, η αθηρωμάτωση του αορτικού τόξου, όπως αναφέρθηκε, αποτελεί ένα συχνό αίτιο θρομβοεμβολής. Παρόλα αυτά, υποδιαγνώσκεται σαν αιτία ΑΕΕ, αν και ο μηχανισμός είναι θρομβοεμβολικός.

5. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΤΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΑΕΕ ΚΑΙ ΤΙΑ

Με τον όρο δευτερογενής αντιθρομβωτική αγωγή, αναφερόμαστε στην προληπτική αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή που πρέπει να λάβει ένας ασθενής που έχει υποστεί ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΤΙΑ προκειμένου να αποφευχθεί η υποτροπή του. Ενώ και οι δύο κατηγορίες αντιθρομβωτικών φαρμάκων προφυλάσσουν από την δημιουργία θρόμβου, κάθε μία δρα σε διαφορετικά μονοπάτια της πήξης. Επίσης, διαφορετικά αντιαιμοπεταλιακά αναστέλλουν διαφορετικούς υποδοχείς των αιμοπεταλίων. Για παράδειγμα, ενώ η ασπιρίνη αναστέλλει την TXA₂, η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη αναστέλλουν τον P2Y₁₂ υποδοχέα του ADP, ενώ η διπυριδαμόλη αναστέλλει την φωσφοδιεστεράση (εικόνα 13Α) [63]. Από την άλλη μεριά, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά δρουν στο μονοπάτι της πήξης αναστέλλοντας τους βιταμίνο-Κ εξαρτώμενους παράγοντες πήξης, όπως είναι οι II, VII, IX και X (εικόνα 13B) [64]. Λόγω της δράσης τους, λοιπόν, τα αντιαιμοπεταλιακά έχουν ισχυρή κλινική ένδειξη για την πρόληψη των μη καρδιοεμβολικών ΑΕΕ (class I, Level of Evidence A), ενώ τα αντιπηκτικά έχουν ισχυρή ένδειξη για τα καρδιοεμβολικά ΑΕΕ (class I, Level of Evidence A) [65][66].

Η πρόσφατη ανακάλυψη των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (NOACS), έχει διευρύνει την χρήση των αντιπηκτικών στην κλινική πράξη [67]. Σε αντίθεση με

την βαρφαρίνη, που αναστέλλει του βιταμίνου-Κ εξαρτώμενους παράγοντες πήξης, τα NOACS αναστέλλουν συγκεκριμένους παράγοντες. Κάποια από αυτά, αναστέλλουν απευθείας την θρομβίνη, όπως το dabigatran, και άλλα αναστέλλουν τον παράγοντα X, όπως για παράδειγμα τα rivaroxaban, apixaban και edoxaban (εικόνα 13C) [67].



Εικόνα 13: Μηχανισμός δράσης αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων. Α. Μηχανισμός των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που δρουν ως ανταγωνιστές των ADP υποδοχέων, όπως η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη και η τικλοπιδίνη, ή ως αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως η ασπιρίνη. Β. Μηχανισμός δράσης της βαρφαρίνης. C. Μηχανισμός δράσης των νεότερων αντιπηκτικών [67].

5.1 Αντιαμοπεταλιακά

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χρησιμοποιείται τόσο στην πρωτογενή όσο και στην δευτερογενή πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ και ΤΙΑ. Τα αντιαιμοπεταλιακά μειώνουν τόσο τον κίνδυνο για ΑΕΕ στους ασθενείς υψηλού κινδύνου λόγω αθηρωματικής νόσου, όσο και την υποτροπή σε αυτούς με συμπτωματική καρωτιδική νόσο. Τα πιο διαδεδομένα αντιαιμοπεταλιακά είναι η ασπιρίνη, η κλοπιδογρέλη και η διπυριδαμόλη.

Ασπιρίνη

Μηχανισμός δράσης

Η ασπιρίνη έχει μια μακρά ιστορία στην δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ. Αποτελεί τη βασική ουσία σύγκρισης σε πολλές τυχαioποιημένες μελέτες φαρμάκων και το αντικείμενο πολλών μεταanalύσεων.

Η ασπιρίνη, δρα αναστέλλοντας την COX1 και αποτρέπει την μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνη, τον ενδιάμεσο παράγοντα για την γένεση της TXA2 [68]. Εφόσον η TXA2 συμμετέχει στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στην αγγειοσύσπαση, η ασπιρίνη αναστέλλει την πρωτογενή αιμόσταση. Σε in vitro μελέτες, έχει αποδειχθεί μία μη γραμμική συσχέτιση της αναστολής της TXA2 και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, καθώς για να αποτραπεί η συσσώρευση των αιμοπεταλίων απαιτείται τουλάχιστον 95% αναστολή της TXA2 [69]. Η ασπιρίνη έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, περίπου 2-3 ώρες [68]. Το αποτέλεσμα της ασπιρίνης στα αιμοπετάλια είναι μη αναστρέψιμο και διαρκεί όσο και η ζωή των αιμοπεταλίων, δηλαδή μέχρι 10 ημέρες [71]. Παρόλα αυτά, ο μυελός παράγει συνεχώς νέα αιμοπετάλια με COX1 πρωτεΐνες που δεν έχουν ανασταλεί [72].

Σε μετανάλυση από όλες τις τυχαιοποιημένες μελέτες που έγιναν σε AEE ή TIA, έγινε σύγκριση της ασπιρίνης σε διαφορετικές δόσεις με placebo και παρατηρήθηκε ότι η ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής AEE ή άλλου μείζονος αγγειακού συμβάματος κατά 13% [73].

Η Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT), ήταν μία από τις πρώτες μεταanalύσεις που προσπάθησαν να ταυτοποιήσουν την δόση της ασπιρίνης για την πρόληψη από τα αγγειακά ισχαιμικά συμβάματα. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι δόσεις μεταξύ 500 με 1500mg, συγκριτικά με δόσεις μεταξύ 75 με 325mg, δεν μειώνουν επιπλέον τον αριθμό των αγγειακών επεισοδίων, όπως του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM), των ισχαιμικών AEE ή του θανάτου [74]. Συνεπώς, είναι παγκοσμίως αποδεκτό ότι η προληπτική δόση της ασπιρίνης κυμαίνεται μεταξύ 81-325mg, αν και υπάρχει ακόμα αμφισβήτηση για την δόση που προσφέρει την μέγιστη πρόληψη με τις ελάχιστες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως η γαστρορραγία [76].

Αντίσταση στην ασπιρίνη

Τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι κάποιοι ασθενείς απαντούν λιγότερο στην θεραπεία με ασπιρίνη, έχουν δηλαδή αντίσταση στην ασπιρίνη [76]. Η συχνότητα της αντίστασης στην ασπιρίνη στον γενικό πληθυσμό δεν είναι εύκολο να εκτιμηθεί, καθώς οι αναφορές που εκτιμούν τον επιπολασμό της αντίστασης στην ασπιρίνη ποικίλουν. Ο λόγος για τον οποίο είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, είναι η κακή συμμόρφωση στην θεραπεία με ασπιρίνη που αποτελεί συχνό φαινόμενο, κυρίως μεταξύ των ηλικιωμένων. Είναι δύσκολο να καθοριστεί η

πραγματική αντίσταση στην ασπιρίνη όταν δεν υπάρχει καλή συμμόρφωση γιατί μπορεί να υπερεκτιμάται το ποσοστό της ανθεκτικότητας στην ασπιρίνη [76].

Από την μετανάλυση που έγινε από τον Hovens et al, προέκυψε ότι ο επιπολασμός της αντίστασης στην ασπιρίνη ήταν 25%, ποσοστό που προέκυψε από 42 δημοσιευμένες μελέτες [77].

Ο Yi et al μελέτησε 634 Κινέζους ασθενείς οι οποίοι είχαν υποστεί ΑΕΕ λόγω νόσου μεγάλων και μικρών αγγείων, μέσα σε 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αποκλείονταν από την μελέτη οι ασθενείς που το ΑΕΕ οφείλονταν σε άλλη αιτία, όπως καρδιοεμβολικά ή άγνωστης αιτιολογίας, και όσοι λάμβαναν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Προκειμένου να μετρήσουν την αντίσταση στην ασπιρίνη, χορήγησαν 200mg/d ασπιρίνη για τις πρώτες δύο εβδομάδες και μετά 100mg/d. Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν και ελέχθησαν για την συσσώρευση των αιμοπεταλίων στις 7 και 10 ημέρες. Επαναληπτικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 12-24 μηνών. Το 24,8% των ασθενών είχε κάποιου βαθμού αντίσταση στην ασπιρίνη, με αποτέλεσμα μεγαλύτερο κίνδυνο για νέο ΑΕΕ, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και θάνατο. Η μελέτη έδειξε ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της αντίστασης στην ασπιρίνη και της ύπαρξης διαβήτη και υψηλών επιπέδων LDL. Στην προσπάθεια τους να εξηγήσουν αυτά τα αποτελέσματα, οι συγγραφείς πρότειναν ότι η υπερλιπιδαιμία που υπάρχει συχνά στους ασθενείς με διαβήτη προκαλεί θετική ανατροφοδότηση των ισοπροστανών, όπως είναι ο 8-epi-PGF2a [78]. Αυτές οι ισοπροστανές είναι γνωστό ότι μπορούν να ενεργοποιήσουν το αραχιδονικό οξύ χωρίς την χρήση της COX και συνεπώς οδηγούν σε αναποτελεσματικότητα της δράσης της ασπιρίνης. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν όταν σε δείγματα ούρων αυτών των ασθενών βρέθηκαν υψηλά επίπεδα 11-δευδροθρομβοξανής B2, ένα παράγωγο μεταβολισμού της TXA2 που απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια [79]. Υπάρχουν κι άλλοι παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε αντίσταση στην ασπιρίνη. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη που έγινε σε μικρό αριθμό υγιών εθελοντών (n=71), οι ταμπλέτες ασπιρίνης με περίβλημα ικανό για απορρόφηση στο λεπτό έντερο ανέστειλαν ανεπαρκώς την θρομβοξανή (οριζόταν σαν <99% αναστολή της θρομβοξανής) συγκριτικά με την ασπιρίνη που δεν περιβάλλονταν από περίβλημα. Η ασπιρίνη με περίβλημα απορροφούνταν στο λεπτό έντερο, και όχι στο στομάχι. Αυτό οφείλονταν στο γεγονός ότι το ουδέτερο Ph του λεπτού εντέρου προκαλεί μετατροπή της ασπιρίνης σε

σαλικυλικό οξύ, δηλαδή την ανενεργή της μορφή. Ταυτόχρονη χρήση ασπιρίνης και αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs) έχει, επίσης, αποδειχθεί ότι μειώνει την δράση των αντιαιμοπεταλιακών [80].

Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη, όπως και η τικλοπιδίνη, είναι θιανοπυριδίνες που αναστέλλουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, μπλοκάροντας το ADP υποδοχέα των αιμοπεταλίων. Η κλοπιδογρέλη είναι ανενεργή ουσία και απαιτούνται δύο διαδικασίες οξύδωσης από το ηπατικό κυττόχρωμα P450 για να παραχθεί ο ενεργός μεταβολίτης, ο οποίος αναστέλλει μη αντιστρεπτά τον ADP P2Y₁ υποδοχέα των αιμοπεταλίων. Η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων μπορεί να καθυστερήσει 24-48 ώρες και η μέγιστη αναστολή συμβαίνει σε 3-5 ημέρες [81]. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η κλοπιδογρέλη δίνεται για δευτερογενή πρόληψη στα ΑΕΕ.

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική απάντηση στη κλοπιδογρέλη εξαρτάται από γενετικούς πολυμορφισμούς [82][83]. Η μελέτη συσχέτισης της απάντησης της κλοπιδογρέλης και του γονοτύπου έδειξε ότι η απώλεια λειτουργίας του CYP2C19*2 γονοτύπου, ο οποίος αποτελεί και τον συχνότερο γενετικό πολυμορφισμό, σχετίζεται με φτωχό μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης και χειρότερη πρόγνωση [83]. Ο CYP2C19*2 πολυμορφισμός ευθύνεται για το 12% μόνο της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη και σχετίζεται με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο γενετικός έλεγχος για τους πολυμορφισμούς θα μείωνε τον κίνδυνο της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη, ωστόσο δεν αποτελεί έλεγχο ρουτίνας [84].

Η σημαντικότερη παρενέργεια της κλοπιδογρέλης είναι η γαστρορραγία. Για να περιοριστεί ο κίνδυνος γαστρορραγίας θα μπορούσε να χορηγείται παράλληλα αναστολέας της αντλίας πρωτονίων. Ωστόσο, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μειώνουν την αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης στο ένα τρίτο των ασθενών, και αυτός είναι ο λόγος που δεν πρέπει να χορηγούνται μαζί με την κλοπιδογρέλη [85].

Η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης (75mg ημερησίως) στην πρόληψη της υποτροπής αγγειακού συμβάματος στους ασθενείς που υπέστησαν πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό ή συμπτωματική περιφερική αγγειακή νόσο, συγκριτικά με 325mg ασπιρίνης μελετήθηκε από την CARPIE (Clopidogrel vs.

Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events study). Η CARPIE ήταν μια μεγάλη (n=19.185 ασθενείς από 384 κλινικά κέντρα) τυχαιοποιημένη τυφλή διεθνής μελέτη με ένα μέσο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών τα 1,91 χρόνια. Οι ασθενείς έπασχαν από 3 κατηγορίες αγγειακών συμβαμάτων: ισχαιμικό ΑΕΕ (6431), έμφραγμα μυοκαρδίου (6302) και περιφερική αγγειακή νόσο (6452). Αυτό που αρχικά μελετήθηκε ήταν ο κίνδυνος νέου μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου, ισχαιμικού ΑΕΕ ή αγγειακού θανάτου. Το ποσοστό αυτού του κινδύνου ήταν 5,32% για την κλοπιδογρέλη και 5,83% για την ασπιρίνη, ή 8,7% μειωμένος σχετικός κίνδυνος που οφειλόταν στην λήψη κλοπιδογρέλης [86]. Η πιο σημαντική διαφορά μεταξύ κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης παρατηρήθηκε στην ομάδα με την περιφερική αρτηριακή νόσο. Στην ομάδα των ΑΕΕ, το όφελος από την κλοπιδογρέλη ήταν μικρότερο και στατιστικά μη σημαντικό. Στην ομάδα με το OEM, η ασπιρίνη είχε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα παρά το ότι η διαφορά δεν ήταν και πάλι στατιστικά σημαντική. Τα αποτελέσματα της CARPIE έδειξαν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης, συγκριτικά με την ασπιρίνη, στην συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο συγκριτικά με το OEM ή το ΑΕΕ [86]. Παρόλα αυτά, η μελέτη δεν αναλύθηκε περαιτέρω σε υποομάδες και τα αποτελέσματα της πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με προσοχή.

Η MATCH αποτελεί μια μεγάλη μελέτη για την κλοπιδογρέλη που αφορούσε την πρόληψη ΑΕΕ σε υψηλού κινδύνου αθηρωματικούς ασθενείς με πρόσφατο ΤΙΑ ή ισχαιμικό ΑΕΕ και περιελάμβανε 7599 ασθενείς με πρόσφατο ΑΕΕ ή ΤΙΑ και άλλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως διαβήτης, παλαιό ΑΕΕ, OEM, ή περιφερική αρτηριακή νόσο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αυτούς που έλαβαν θεραπεία με κλοπιδογρέλη μόνο, και σε αυτούς που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Αρχικά, μελετήθηκε η εμφάνιση OEM, ΑΕΕ, θανάτου ή η ανάγκη νοσηλείας λόγω οξέος αγγειακού συμβάματος. Οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης φάνηκε ότι ωφελήθηκαν (16.73% vs 15.7%). Ωστόσο, παρατηρήθηκε σε αυτή την μελέτη, ένας 3πλάσιος κίνδυνος (3 vs. 1%; P=0.0001) και μια 2πλάσια αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας (2 vs. 1%; P=0.0001) στην ομάδα που λάμβανε τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [87]. Οι μελετητές της MATCH συμπέραναν ότι η προσθήκη ασπιρίνης στην κλοπιδογρέλη σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΑΕΕ ή ΤΙΑ δεν παρέχει επιπρόσθετο κλινικό όφελος αλλά, αντίθετα, αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου και μείζονος αιμορραγίας.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη (clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance, CHARISMA) δοκιμάστηκε η ασπιρίνη μαζί με κλοπιδογρέλη ή placebo [88]. Συμμετείχαν πάνω από 15.000 ασθενείς με συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Το πρώτο που μελετήθηκε ήταν η πιθανότητα θανάτου, ΑΕΕ και OEM. Υποτροπή ΑΕΕ συνέβη σε 233 ασθενείς από τους οποίους οι 103 λάμβαναν τυχαία την κλοπιδογρέλη ενώ οι 130 το placebo (RRR 20%, 95% CI, 3–38). Τα 204 από τα 233, δηλαδή ποσοστό 87%, ήταν ισχαιμικά, και οι 91 ασθενείς λάμβαναν κλοπιδογρέλη ενώ οι 113 placebo. Τα υπόλοιπα 19 ήταν αιμορραγικά, δηλαδή ποσοστό 8%, εκ των οποίων τα 10 λάμβαναν κλοπιδογρέλη και τα 9 placebo. Μόνο 12 ήταν αγνώστου αιτιολογίας. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ ήταν μειωμένα στην ομάδα που λάμβανε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αλλά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική η διαφορά. Στην ανάλυση των ασθενών με προηγούμενο ΑΕΕ φάνηκε σημαντικό αποτέλεσμα από την χρήση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής [88].

Η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης στην δευτερογενή προφύλαξη των ΑΕΕ δοκιμάστηκε και στα καρδιοεμβολικά έμφρακτα από κολπική μαρμαρυγή. Έγινε σύγκριση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με την ασπιρίνη μόνο σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που είχαν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικών και αντενδείκνυται η αντιπηκτική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη λάμβαναν ασπιρίνη και τυχαιοποιήθηκαν σε αυτούς που λάμβαναν είτε κλοπιδογρέλη είτε placebo. Σ' ένα κατά μέσο όρο χρονικό διάστημα 3,6 χρόνια, ισχαιμικό ΑΕΕ συνέβη στο 2,4% ανά έτος στους ασθενείς που λάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή, και στο 3,3% ανά έτος σε αυτούς που λάμβαναν ασπιρίνη μόνο. Μείζων αιμορραγία συνεβει στο 2% και 1,3%, αντίστοιχα [89].

Ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη

Ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης δεν προσφέρει μεγαλύτερο όφελος για την πρόληψη από ΑΕΕ σε σχέση με την μονοθεραπεία και, αντίθετα, αυξάνει τον κίνδυνο για αιμορραγικές επιπλοκές.

Αυτό τεκμηριώθηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης MATCH. Αυτή η μελέτη περιελάμβανε 7599 ασθενείς με ΑΕΕ ή ΤΙΑ που είχαν κάποιο επιπλέον υψηλού κινδύνου νόσημα, όπως προηγούμενο OEM, ΑΕΕ, διαβήτη, στηθάγχη ή περιφερική αρτηριακή νόσο. Το πρώτο που μελετήθηκε ήταν ένα νέο ΑΕΕ, OEM, αγγειακός

θάνατος ή ανάγκη νοσηλείας για οξεία ισχαιμία. Οι ασθενείς έλαβαν τυχαία συνδυασμό κλοπιδογρέλης 75mg και ασπιρίνης 75mg ή μόνο κλοπιδογρέλη 75mg. Το χρονικό διάστημα παρακολούθησης ήταν 18 μήνες. Παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης δεν μείωνε τον κίνδυνο για μείζων ισχαιμικό συμβάν συγκριτικά με την μονοθεραπεία, αντίθετα, σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, κυρίως ενδοκράνιων και γαστρεντερικών αιμορραγιών, συγκριτικά με την μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Στο διάστημα 18 μηνών, παρατηρήθηκε μια αύξηση κατά 1,3% για αιμορραγία απειλητική για την ζωή και ένα επιπρόσθετο 1,3% για μείζων αιμορραγία σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυαστική αγωγή. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η συνδυαστική θεραπεία μπορεί να προλάβει 10 ισχαιμικά για κάθε 1000 ασθενείς που θεραπεύονται (μη στατιστικώς σημαντικό), με το κόστος των 13 απειλητικών για την ζωή αιμορραγιών ανα 1000 ασθενείς που θεραπεύονται [87].

Σε αντίθεση με την μελέτη MATCH, η μελέτη CHARISMA μελέτησε σε 15603 ασθενείς τον συνδυασμό ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης και μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσο ή ασυμπτωματικούς πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης δεν είναι πιο αποτελεσματικός από την μονοθεραπεία με ασπιρίνη για να μειώσει τα ποσοστά OEM, ΑΕΕ ή θανάτου από καρδιαγγειακό αίτιο [90].

Διπυριδαμόλη

Η διπυριδαμόλη, αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων αυξάνοντας το cAMP των αιμοπεταλίων με δύο τρόπους: είτε μειώνοντας τα ένζυμα που βοηθούν στην αποδόμηση του είτε αυξάνοντας την παραγωγή του. Επίσης, η διπυριδαμόλη προκαλεί αγγειοδιαστολή [91]. Υπάρχει διαθέσιμη σε δύο μορφές: μία άμεσα διαθέσιμη μορφή που χορηγείται σε δόση 50-100mg τρεις φορές την ημέρα, και σε μια συνδυαστική μορφή που περιλαμβάνει μακράς αποδέσμευσης 200mg διπυριδαμόλη (ER-DP) και 25mg ασπιρίνη που χορηγείται δύο φορές ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα της διπυριδαμόλης σαν μονοθεραπεία στην δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ μελετήθηκε από δύο μελέτες. Η ESPS-2 περιελάμβανε 6602 ασθενείς με ΤΙΑ ή ΑΕΕ που τους χώρισε σε τέσσερις ομάδες ασθενών που λάμβαναν: 200mg ER-DP δύο φορές την ημέρα, 25mg ασπιρίνη δύο φορές την ημέρα, 25mg ασπιρίνη και 200mg ER-DP δύο φορές την ημέρα, και placebo. Ένα ανεξάρτητο και

σημαντικό όφελος για την μείωση του ΑΕΕ παρατηρήθηκε τόσο για την μονοθεραπεία με ER-DP όσο και για την θεραπεία με ασπιρίνη, συγκριτικά με το placebo. Το όφελος από τον συνδυασμό ER-DP και ασπιρίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο από καθένα από αυτά σαν μονοθεραπεία και σημαντικά μεγαλύτερο από το placebo [92].

Σε μία μετανάλυση από όλες τις διαθέσιμες τυχαιοποιημένες μελέτες, βρέθηκε ότι η μονοθεραπεία με διπυριδαμόλη ήταν αποτελεσματική για την μείωση της υποτροπής ΑΕΕ συγκριτικά με τους μάρτυρες. Η μελέτη ESPS-2 αποτελούσε το 57% του δείγματος της μετανάλυσης και συνεπώς τα αποτελέσματα της μετανάλυσης, αντικατόπτριζαν σε μεγάλο βαθμό τη ESPS-2 [93].

5.2 Αντιπηκτικά

Ασенокουμαρόλη

Η ασенокουμαρόλη, ένα ανάλογο της βαρφαρίνης, αποτελεί το πιο διαδεδομένο από του στόματος αντιπηκτικό, που δρα αναστέλλοντας το τμήμα 1 της ρεδουκτάσης του εποξειδίου της βιταμίνης Κ (VKORC1). Αυτό εμποδίζει την γ-καρβοξυλίωση των βιταμίνω-Κ εξαρτώμενων πρωτεϊνών (II, VII, IX, X, C, S) οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα των ενεργοποιημένων αυτών παραγόντων πήξης [94]. Το αποτέλεσμα της ασенокουμαρόλης είναι να αναστέλλει την πήξη, αλλά και κάποιους από τους φυσικούς ανασταλτές της, όπως οι πρωτεΐνες C και S [95]. Η ασенокουμαρόλη έχει αργή έναρξη δράσης, συνήθως 2-3 ημέρες και αργό μεταβολισμό, με αποτέλεσμα η δράση της να διαρκεί 2-5 ημέρες μετά την διακοπή του φαρμάκου. Ο μεταβολισμός της εξαρτάται εν μέρει από τον απλότυπο του VKORC1 και του κυτοχρώματος P450 2C19. Πολυμορφισμοί του VKORC1 ευθύνονται για το 30% των διαταραχών της αποτελεσματικότητας της. Ο απλότυπος A σχετίζεται με αυξημένη δράση της ασенокουμαρόλης επειδή παράγεται λιγότερο VKORC1, ενώ ο απλότυπος B σχετίζεται με μειωμένη δράση της γιατί παράγεται περισσότερο VKORC1. Ο CYP2C9 πολυμορφισμός του κυτοχρώματος P450 ευθύνεται για το 10% των διαταραχών της αποτελεσματικότητας, και εμφανίζεται κυρίως στην Ευρώπη [96]. Οι κύριες επιπλοκές της ασенокουμαρόλης είναι η αιμορραγία του γαστρεντερικού και η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Σπανιότερες είναι η διάρροια, οι έμετοι και η οστεοπόρωση σε μακροχρόνια χρήση.

Λόγω της μεγάλης ποικιλίας στον μεταβολισμό στους διάφορους ασθενείς, η δόση της ασενοκουμαρόλης πρέπει να ελέγχεται τακτικά και να προσαρμόζεται ανάλογα με την τιμή του INR, ώστε να είναι μεταξύ 2 και 3. Αντένδειξη για την χρήση ασενοκουμαρόλης είναι η αιμορραγική διάθεση, η θρομβοπενία, η αρρύθμιστη υπέρταση, η πρόσφατη αιμορραγία από το γαστρεντερικό και η νόσος του ήπατος [97].

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ασενοκουμαρόλη πρέπει να ελέγχουν την πρόσληψη βιταμίνης Κ από τις τροφές. Η ασενοκουμαρόλη αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη λόγω της τερατογένεσης που μπορεί να προκαλέσει. Ακόμη, η θυρεοειδική λειτουργία επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της ασενοκουμαρόλης. Οι ασθενείς με υποθυρεοειδισμό έχουν μειωμένη δράση της ασενοκουμαρόλης, ενώ ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό έχουν αυξημένη δράση αυτής. Αυτό πιθανόν συμβαίνει γιατί η θυροξίνη αυξάνει την σύνδεση της ασενοκουμαρόλης στον υποδοχέα της στο ήπαρ [97].

Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά είναι το dabigatran, που αποτελεί έναν αναστολέα της θρομβίνης, και τα Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, που αναστέλλουν τον παράγοντα Χα.

Το dabigatran αναστέλλει άμεσα την θρομβίνη. Αναστέλλει την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική και συνεπώς, την επέκταση του θρόμβου. Μετατρέπεται στην ενεργή του μορφή στο ήπαρ και το πλάσμα από μία μη ειδική εστεράση. Δεν απαιτείται τα CYP ένζυμα και δεν υπάρχει συνήθως αλληλεπίδραση σε άλλες ουσίες. Επειδή συνδέεται στο ενεργό κέντρο της θρομβίνης αναστέλλει τόσο την συνδεδεμένη στην ινική θρομβίνη όσο και την ελεύθερη, σε αντίθεση με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους που αναστέλλουν μόνο την ελεύθερη θρομβίνη. Έχει ταχεία έναρξη δράσης, σε 36 με 72 ώρες, σε αντίθεση με την ασενοκουμαρόλη, που μπορεί να χρειαστεί μέχρι 4 ημέρες. Δεν απαιτείται τακτική παρακολούθηση INR και δεν χρειάζεται τροποποίηση της διαίτας. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 14-17 ώρες [98].

Τα Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban είναι αναστολείς του παράγοντα Χα. Συνδέονται αντιστρεπτά με παράγοντα Χα που αποτελεί κοινό παράγοντα για τις δύο οδούς, την ενδογενή και την εξωγενή.

Η σημαντικότερη επιπλοκή τους είναι η αιμορραγία από το γαστρεντερικό [98].

6. ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Στους ασθενείς με ΑΕΕ λόγω αθηρωματικής νόσου ή νόσου μικρών αγγείων, οι παράγοντες κινδύνου πρέπει να τροποποιηθούν και να λάβουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, σε συνδυασμό με καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent σε επιλεγμένους ασθενείς. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η ασπιρίνη αποτελεί το αντιαιμοπεταλιακό πρώτης εκλογής για την δευτεροπαθή πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ. Πρώτης εκλογής μπορεί να είναι ο συνδυασμός ασπιρίνης-διπυριδαμόλης (25/200mg δύο φορές την ημέρα) ή η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη 75mg/ημέρα. Ο συνδυασμός ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη συνιστάται στις περιπτώσεις που συνυπάρχει ΑΕΕ με πρόσφατο έμφραγμα ή πρόσφατη αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent στα στεφανιαία αγγεία. Η κλοπιδογρέλη συνιστάται σαν θεραπεία πρώτης εκλογής, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που υπάρχει αντίσταση στην ασπιρίνη. Βάσει ευρημάτων από μεταanalύσεις, οι ΑΗΑ/ΑΣΑ κατευθυντήριες οδηγίες άλλαξαν από class I σε class IIa την σύσταση της τοποθέτησης καρωτιδικού stent σαν εναλλακτική της ενδαρτηρεκτομής, για τους συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση της εξωκράνιας έσω καρωτίδας >70% που προέκυψε με μη επεμβατική μέθοδο ή >50% σε επεμβατική μέθοδο. Προτείνεται ακόμη σαν class IIa για τους ασθενείς ηλικίας >70 ετών καλύτερα αποτελέσματα με την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή συγκριτικά με την τοποθέτηση stent ειδικά σε ασθενείς με ανατομικές δυσκολίες της καρωτίδας. Στους νέους ασθενείς και οι δύο προσβάσεις έχουν παρόμοια αποτελέσματα. Για τους ασθενείς με στένωση ενδοκράνιου αγγείου 50-99% συστήνεται ασπιρίνη 325mg/d συγκριτικά με την βαρφαρίνη (Class I; Level of Evidence B). Για τους ασθενείς με πρόσφατο (<30 ημέρες) ΑΕΕ ή ΤΙΑ και σοβαρής στένωσης μεγάλου ενδοκράνιου αγγείου 70-99% συστήνεται η προσθήκη κλοπιδογρέλης 75mg/d στην ασπιρίνη για 90 ημέρες (Class IIb, Level of Evidence B) [99].

Για τους ασθενείς με ΑΕΕ καρδιοεμβολικής αιτιολογίας, ευθύνεται συνήθως η κολπική μαρμαρυγή, και συνιστάται αντιπηκτική αγωγή. Ο κίνδυνος για ΑΕΕ στους ασθενείς αυτούς εκτιμάται με το CHADS2 ή CHA2DS2-VASc score. Για το CHADS2 score οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή παίρνουν για την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια 1 βαθμό, την υπέρταση 1 βαθμό, την ηλικία ≥ 75 ετών 1 βαθμό,

τον σακχαρώδη διαβήτη 1 βαθμό και προηγούμενο AEE ή TIA 2 βαθμούς. Ο κίνδυνος για AEE ανά έτος αυξάνει βάσει του score: 1,9% στον 1, 4% στους 2, 5,6% στους 3, 8,5% στους 4, 12,5% στους 5 και 18,2 στους 6. Το CHA2DS2-VASc score προσθέτει στοιχεία στον αγγειακό κίνδυνο και ανιχνεύει ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε πολύ μικρό κίνδυνο. Επιπρόσθετα στοιχεία στο CHA2DS2-VASc score είναι η ηλικία 65-74 ετών που λαμβάνει 1 βαθμό, το γυναικείο φύλο 1 βαθμό και η αγγειακή νόσος εκτός AEE ή TIA 1 βαθμό. Η επιλογή του κατάλληλου αντιπηκτικού πρέπει να εξετασθεί με βάση τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς, το κόστος, την προτίμηση του ασθενούς, την αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως η νεφρική λειτουργία. Στους ασθενείς με μόνιμη ή παροξυσμική αγωγή συνιστάται προληπτική αγωγή με αναστολέα της βιταμίνης K (Class I, Level of Evidence A), apixaban (Class I, Level of Evidence A) και dabigatran (Class I, Level of Evidence B). Το rivaroxaban συνιστάται στους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που έκαναν υποτροπή AEE (Class IIa, Level of Evidence B). Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της βιταμίνης K συνιστάται επίτευξη INR 2-3 (Class I, Level of Evidence A). Συνδυασμός αντιπηκτικού και αντιαιμοπεταλιακού ενδείκνυται στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή στεφανιαία stent (Class IIb, Level of Evidence C). Για τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτικά συνιστάται μονοθεραπεία με ασπιρίνη (Class I, Level of Evidence A) [99]. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν το πλεονέκτημα ότι δεν χρειάζεται τακτικός έλεγχος του INR. Κλινικές μελέτες δεν έχουν αποδείξει υπεροχή έναντι στην βαρφαρίνη, παρά μόνο μεγαλύτερη ασφάλεια και μικρότερο κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας συγκριτικά με την βαρφαρίνη. Τα NOACs μπορούν ακόμη να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με νέο AEE ενώ λάμβαναν βαρφαρίνη με ρυθμισμένο INR. Στον πίνακα 3 φαίνεται η προτεινόμενη αντιθρομβωτική αγωγή σε σπανιότερες αιτίες ισχαιμικών AEE.

Πίνακας 3: Προτεινόμενη αντιθρομβωτική αγωγή σε σπάνιες καρδιοεμβολικές αιτίες και μη αθηροσκληρωτικές αγγειοπάθειες

Καρδιοεμβολικά αίτια	
Προσφατο OEM και θρόμβος αριστερής κοιλίας	VKA + αντιαιμοπεταλιακό για 3 μήνες
Προσφατο OEM με ακινησία προσθίου τοιχώματος	VKA για 3 μήνες
Διατατική μυοκαρδιοπάθεια (EF<35%)	NOAC
Ρευματική μιτροειδική βαλβιδοπάθεια με ή χωρίς AF	VKA
Μηχανική προσθετική βαλβίδα	Βαρφαρίνη με INR=2,5-3,5
Μη αθηροσκληρωτικές αγγειοπάθειες	
Διαχωρισμός σπινδυλικής ή καρωτίδας	Αντιαιμοπεταλιακό ή αντιπηκτικό για 3-6 μήνες

Οι ασθενείς με AEE πριν την ηλικία των 45 ετών χωρίς σαφή αιτία πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο θρομβοφιλίας. Αντιπηκτική αγωγή ενδείκνυται σε έλλειψη αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C, S και μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden. Επίσης, αντιπηκτική αγωγή συνιστάται σε ασθενείς με διαταραχή της πήξης μετά από AEE ή TIA (Class IIb, Level of Evidence C). Οι ασθενείς με θετικό αντιφωσφολιπιδικό αντίσωμα μετά από ισχαιμικό AEE πρέπει αρχικά να λαμβάνουν ασπιρίνη σαν προληπτική θεραπεία. Για τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου συνιστάται αντιπηκτική αγωγή με INR=2-3 [99].

Στα κρυπτογενή έμφρακτα συνιστάται αντιαιμοπεταλιακό ως θεραπεία εκλογής, και αντιπηκτικό σε υποτροπή AEE παρά την λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής [99].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Η επίπτωση των παραγόντων κινδύνου και της αιτίας των ισχαιμικών ΑΕΕ διαφέρει στους πληθυσμούς. Ιδιοσυγκρασιακοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, η ηλικία, καθώς και ο τρόπος ζωής των πληθυσμών επηρεάζουν την συχνότητα των παραγόντων κινδύνου και έμμεσα την αιτία που προκάλεσε το ΑΕΕ. Η ανίχνευση της αιτίας είναι σημαντική γιατί θα καθορίσει την σωστή αντιθρομβωτική αγωγή που πρέπει να λάβει ο ασθενής για να αποφευχθεί η υποτροπή ενός νέου επεισοδίου. Σκοπός της επιδημιολογικής μελέτης που πραγματοποιήσαμε ήταν η καταγραφή της επίπτωσης των παραγόντων κινδύνου και των κατά TOAST κατηγοριών νέων ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ ηλικίας μικρότερης των 65 ετών, της συχνότητας της χορηγούμενης αντιθρομβωτικής προληπτικής αγωγής και της υποτροπής νέου επεισοδίου ΑΕΕ.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 50 ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΤΙΑ που νοσηλεύτηκαν στην Νευρολογική Κλινική του Γενικού Κρατικού Νίκαιας - Πειραιά από τον Οκτώβρη του 2017 έως τον Απρίλιο του 2018. Πρόκειται για το σύνολο των ασθενών που προσήλθε το παραπάνω διάστημα στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Νευρολογικού με οξύ νευρολογικό σύμπτωμα ή σημειολογία και εισήχθη στην Νευρολογική Κλινική για περαιτέρω έλεγχο. Σε αυτούς που πληρούσαν τα κριτήρια της θρομβόλυσης έγινε χορήγηση θρομβολυτικού φαρμάκου. Οι ασθενείς με αιμορραγικό ΑΕΕ και θρόμβωση φλεβωδών κόλπων του κρανίου αποκλείονταν από το δείγμα.

Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, ηλεκτροκαρδιογράφημα, triplex αγγείων τραχήλου, CTA, MRA ή DSA κεφαλής και τραχήλου. Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου πραγματοποιούνταν σε όλους του ασθενείς με υποψία εμφράκτου στην οπίσθια κυκλοφορία (σπονδυλοβασικό σύστημα) και επί μη ανάδειξης του ισχαιμικού εμφράκτου σε επαναληπτική αξονική τομογραφία εγκεφάλου που πραγματοποιούνταν 24 ώρες μετά την εγκατάσταση των συμπτωμάτων. Διαθωρακικό ή διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς πραγματοποιούνταν επιλεκτικά σε ασθενείς με υποψία καρδιοεμβολικού εμφράκτου

ή ανοιχτού ωοειδούς τρήματος, και Holter ρυθμού 24ώρου σε υποψία καρδιοεμβολικού εμφράκτου χωρίς ευρήματα από το ηλεκτροκαρδιογράφημα και το υπερηχογράφημα καρδιάς. Έλεγχος θρομβοφιλίας πραγματοποιούνταν σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου και χωρίς παθολογικό εύρημα από τον ανώτερο έλεγχο, και περιελάμβανε ποσοτική μέτρηση της αντίστασης στην πρωτεΐνη C (APC-R), της πρωτεΐνης C και S, της αντιθρομβίνης III και του αντιπηκτικού του λύκου, καθώς και μοριακό έλεγχο για την ανίχνευση της μετάλλαξης G1691A του παράγοντα V (V Leiden), της μετάλλαξης G20210A του παράγοντα II, της μετάλλαξης C677T του μεθυλο-τετραϋδροφυλλικού οξέος (MTHFR) και του πολυμορφισμού 4G/5G του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI).

Οι ασθενείς ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 65. Οι ασθενείς χωρίστηκαν με βάση την ηλικία σε τρεις κατηγορίες: ≤ 45 ετών, 46-55 και 56-65.

Για τις ανάγκες της μελέτης καταγράφηκαν οι παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και το ιστορικό παλαιού AEE ή TIA. Επίσης, καταγράφηκε το ιστορικό γνωστής κολπικής μαρμαρυγής, καρδιακής ανεπάρκειας ή στεφανιαίας νόσου. Οι ασθενείς θεωρούνταν ότι είχαν αρτηριακή υπέρταση όταν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή πριν την νοσηλεία τους ή είχαν συστολική πίεση ≥ 140 mmHg ή διαστολική ≥ 90 mmHg μετά τις 24 ώρες από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων, δυσλιπιδαιμία όταν βρίσκονταν σε αγωγή ή ανευρίσκονταν τιμές LDL ≥ 135 mg/dl στον έλεγχο δυσλιπιδαιμίας που πραγματοποιούνταν την ημέρα εισαγωγής του, σακχαρώδη διαβήτη όταν βρίσκονταν σε αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη, η γλυκόζη νηστείας ήταν ≥ 110 mg/dl ή η τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης $\geq 6,5\%$, και παλαιό AEE ή TIA όταν ο ασθενής είχε νοσηλευτεί λόγω ισχαιμικού AEE ή TIA. Το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής επιβεβαιώνονταν με ηλεκτροκαρδιογράφημα ενώ το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας με προσκόμιση πρόσφατων διαθωρακικών υπερηχογραφημάτων καρδιάς. Οι ασθενείς θεωρούνταν ότι είχαν στεφανιαία νόσο όταν είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στο παρελθόν ή είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την αιτία του ισχαιμικού σε μία από τις πέντε κατηγορίες κατά TOAST: νόσος μεγάλων αγγείων (large vessels disease, LVD), καρδιοεμβολικά (cardioembolic, CE), νόσος μικρών αγγείων (small vessels

disease, SVD), άλλες τεκμηριωμένες αιτίες (other), μη τεκμηριωμένη αιτία (unknown) και σε αυτούς που υπέστησαν Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (TIA). Επίσης, με βάση την αιτία οι ασθενείς έλαβαν την κατάλληλη αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (2014).

Στατιστική ανάλυση

Το δείγμα μελετήθηκε με στατιστικά πακέτα SPSS και η στατιστική σημαντικότητα με McNemar test. Στατιστικό σημαντικό αποτέλεσμα θεωρούνταν όταν το p-value <0,05. Στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση το φύλο των ασθενών και τις ηλικιακές ομάδες ≤45 ετών, 46-55 και 56-65.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτελείται από 50 ασθενείς που προσήλθαν και εισήχθησαν στο νοσοκομείο την περίοδο που προαναφέρθηκε. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 55,34 ($\pm 8,78$) (mean \pm SD). Η επίπτωση των ισχαιμικών ΑΕΕ ή TIA στους άντρες ήταν 60% (μέση ηλικία 56) ενώ στις γυναίκες 40% (μέση ηλικία 54) και η πλειοψηφία των ασθενών άνηκε στην ηλικιακή ομάδα των 56-65 ετών (64%). Το φύλο, η ηλικία, οι παράγοντες κινδύνου, ο εργαστηριακός και παρακλινικός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε, καθώς και η κατά TOAST κατηγοριοποίηση φαίνονται στον Πίνακα 4.

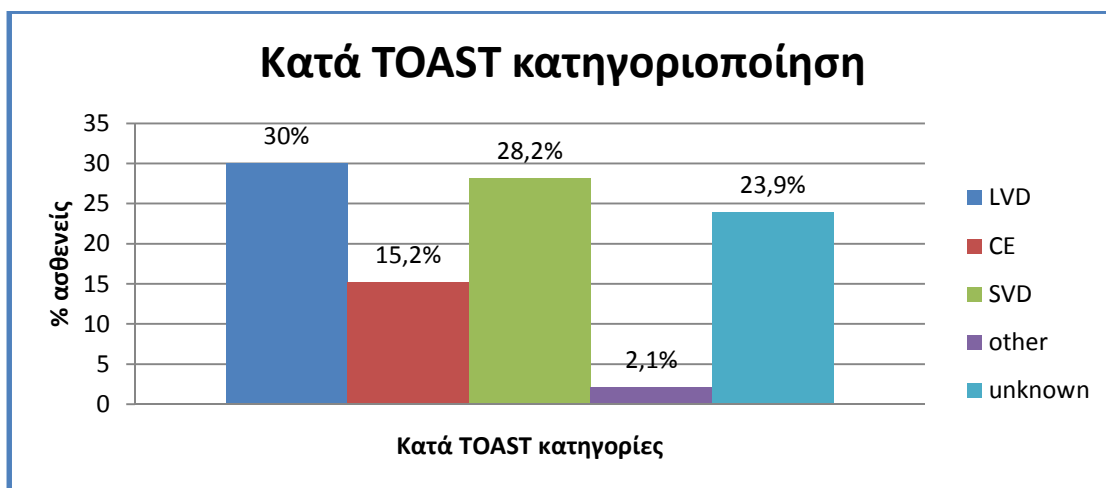
Χαρακτηριστικά ασθενών και έλεγχος			
		n (απόλυτος αριθμός)	%
Φύλο	Αντρες	30	60
	Γυναίκες	20	40
Ηλικία	≤45	6	12
	46-55	12	24
	56-65	32	64
Παράγοντες κινδύνου	Κάπνισμα	31	62
	Αρτηριακή Υπέρταση	28	56
	Σακχαρώδης Διαβήτης	15	30
	Υπερλιπιδαιμία	30	60
	Κολπική Μαρμαρυγή	2	4
	Στεφανιαία Νόσος	6	12
	Καρδιακή Ανεπάρκεια	5	10
	Παλαιό ΑΕΕ	5	10
Εργαστηριακός και παρακλινικός έλεγχος	Ηλεκτροκαρδιογράφημα	50	100
	Αξονική ή Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου	50	100
	Τriplex καρωτίδων ή αγγειογραφία εξωκράνιων αγγείων	50	100
	Αγγειογραφία ενδοκράνιων αγγείων	28	56
	U/S καρδιάς	35	70
	Holter ρυθμού 24ώρου	12	24
	Θρομβοφιλία	12	24
Κατά TOAST κατηγοριοποίηση	LVD	14	28
	CE	7	14
	SVD	13	26
	other	1	2
	unknown	11	22
Παροδικό ΑΕΕ		4	8

* LVD: Νόσος μεγάλων αγγείων, CE: Καρδιοεμβολικό, SVD: Νόσος μικρών αγγείων, other: Άλλες γνωστές αιτίες, unknown: Κρυπτογενές έμφρακτο

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά ασθενών.

Οι παράγοντες κινδύνου στο δείγμα των ασθενών εμφανίζονταν σε ποσοστιαία αναλογία: κάπνισμα (62%), υπέρταση (56%), διαβήτη (30%), δυσλιπιδαιμία (60%), κολπική μαρμαρυγή (4%), στεφανιαία νόσο (12%), καρδιακή ανεπάρκεια (10%) και ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ ή ΤΙΑ (10%).

Από το σύνολο των 50 ασθενών που περιλαμβάνει το δείγμα, οι 46 ασθενείς υπέστησαν ισχαιμικό ΑΕΕ ενώ οι υπόλοιποι 4 ΤΙΑ. Κατά την TOAST κατηγοριοποίηση των 46 ασθενών που υπέστησαν ισχαιμικό ΑΕΕ, βρέθηκε ότι νόσο μεγάλων αγγείων είχαν το 30%, καρδιοεμβολικό έμφρακτο το 15,2%, νόσο μικρών αγγείων το 28,2%, άλλες γνωστές αιτίες το 2,1% και κρυπτογενές έμφρακτο το 23,9% (Διάγραμμα 1). Μόνο 1 ασθενής ανήκε στην κατηγορία των άλλων τεκμηριωμένων αιτιών, της οποίας το έμφρακτο οφειλόταν σε διαχωρισμό της σπονδυλικής αρτηρίας. Κρυπτογενές έμφρακτο διαπιστώθηκε σε 11 από τους 46 ασθενείς. Από αυτούς ο διαγνωστικός έλεγχος ήταν ανελλιπής σε 5 ασθενείς, δεν βρέθηκε αιτία παρά τον εκτενή έλεγχο σε 3 ασθενείς και ανευρέθηκαν περισσότερες από μία αιτίες σε 3 ασθενείς.



Διάγραμμα 1: Κατά TOAST ποσοστιαία κατηγοριοποίηση στο σύνολο των ασθενών

Σε έλεγχο θρομβοφιλίας υπεβλήθησαν 13 ασθενείς, εκ των οποίων στους 3 ήταν φυσιολογικός, 2 είχαν θετικό αντιπηκτικό του λύκου, 7 έφεραν την μετάλλαξη του MTHFR (5 ετεροζυγώτες και 2 ομοζυγώτες) και 1 ήταν ετεροζυγώτης της μετάλλαξης του παράγοντα II.

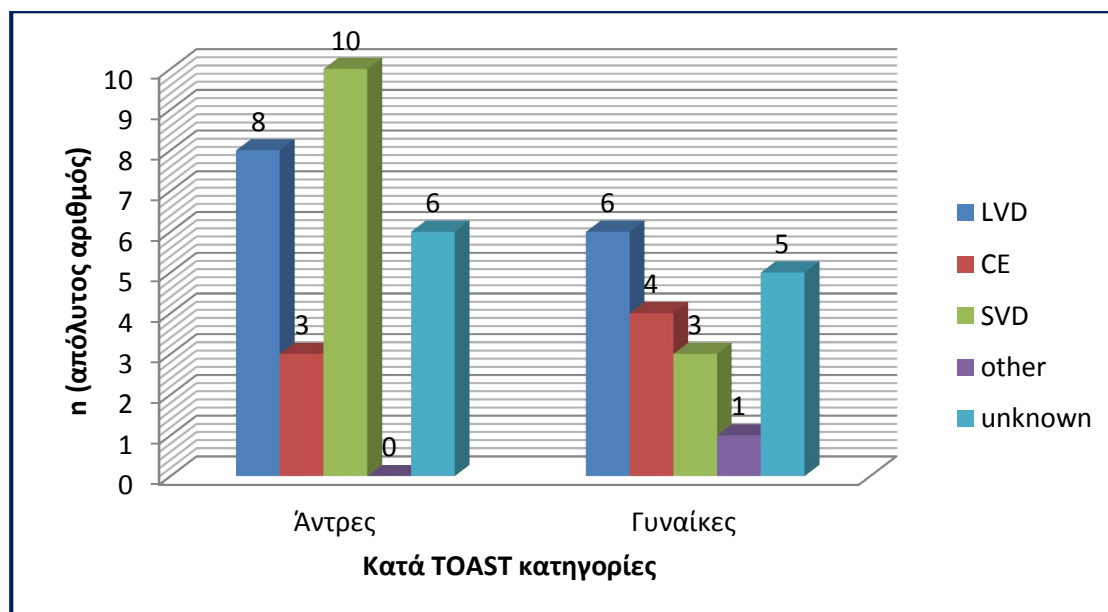
Κατανομή των παραγόντων κινδύνου και της κατά TOAST κατηγοριοποίησης στα δύο φύλα.

Η συχνότητα των παραγόντων κινδύνου στα δύο φύλα στο σύνολο των ασθενών φαίνεται στον πίνακα 5. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο για την στεφανιαία νόσο ($p=0,009$), την καρδιακή ανεπάρκεια ($p=0,004$) και το ιστορικό παλαιού ΑΕΕ ή ΤΙΑ ($p=0,004$). Αυτούς τους παράγοντες κινδύνου έφεραν μόνο άντρες, ενώ καμία γυναίκα δεν είχε κάποιον από αυτούς. Για το κάπνισμα ($p=0,108$), την υπέρταση ($p=0,2$), τον διαβήτη ($p=0,42$), την υπερλιπιδαιμία ($p=0,087$) και την κολπική μαρμαρυγή ($p=1,0$) δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα δύο φύλα.

Συχνότητα παραγόντων κινδύνου στα δύο φύλα, n (%)								
	Κάπνισμα	Αρτηριακή Υπέρταση	Σακχαρώδης Διαβήτης	Υπερλιπιδαιμία	Κολπική Μαρμαρυγή	Στεφανιαία Νόσος	Καρδιακή Ανεπάρκεια	Παλαιό ΑΕΕ
Άντρες	25 (83,3%)	19 (63,3%)	10 (33,3%)	19 (63,3%)	1	6	5	5
Γυναίκες	6 (30%)	9 (45%)	5 (25%)	11 (55%)	1	0	0	0
p value	0,108	0,2	0,424	0,087	0	0,009	0,004	0,004

Πίνακας 5: Συχνότητα παραγόντων κινδύνου στα δύο φύλα

Η συχνότητα των κατά TOAST κατηγοριών στα δύο φύλα σε απόλυτο αριθμό φαίνεται στο διάγραμμα 2.



Διάγραμμα 2: Συχνότητα των κατά TOAST κατηγοριών στα δύο φύλα σε απόλυτο αριθμό

Κατά τον έλεγχο των κατηγοριών κατά TOAST στα δύο φύλα διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για τα καρδιοεμβολικά επεισόδια, τα οποία εμφανίζονταν συχνότερα σε γυναίκες (57,1%, $p=0,004$). Για τις υπόλοιπες κατηγορίες δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα δύο φύλα. Στατιστικά σημαντική διαφορά στα δύο φύλα παρατηρήθηκε, επίσης, στα ΤΙΑ που εμφανίζονταν κυρίως στους άντρες (75%, $p=0,001$).

Κατανομή των παραγόντων κινδύνου και της κατά TOAST κατηγοριοποίησης στις διάφορες ηλικιακές ομάδες.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ηλικιακές ομάδες: ≤ 45 ετών, 46-55 και 56-65. Στον πίνακα 6 φαίνεται η κατανομή του φύλου στις ηλικιακές ομάδες. Στις ηλικίες ≤ 45 ετών τα δύο φύλα εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα, ενώ σε ηλικίες μεγαλύτερες των 46 ετών η επίπτωση στους άντρες είναι μεγαλύτερη και ανέρχεται σε 66,6% στις ηλικίες 46-55 και 59,3% στις ηλικίες 56-65.

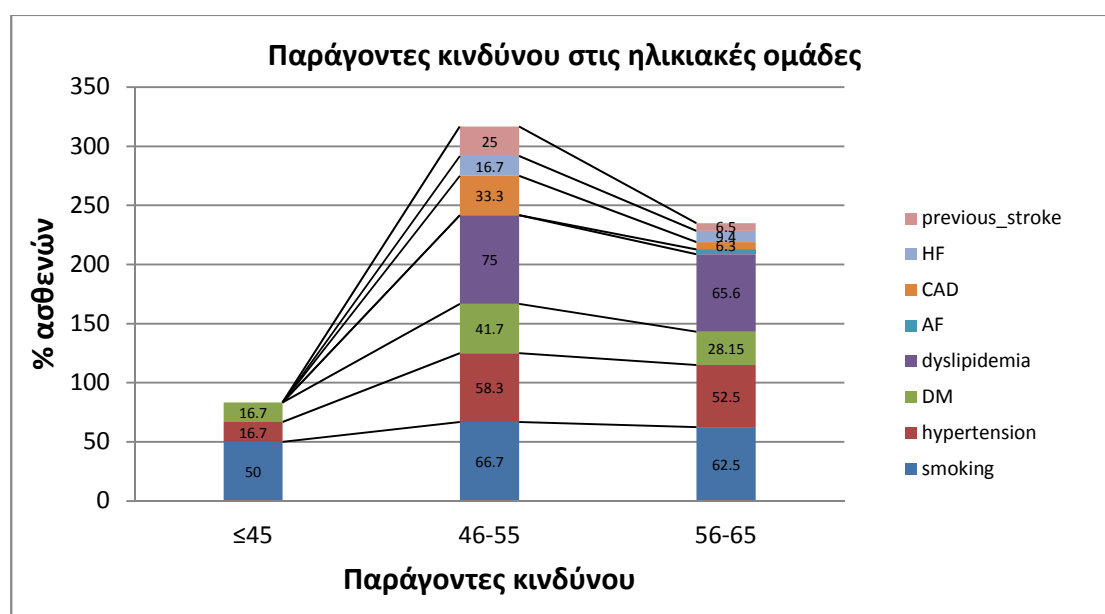
ηλικία και φύλο				
Ηλικία	Απόλυτος αριθμός (n)	Ποσοστό (%)	Άντρες, n (%)	Γυναίκες, n (%)
≤45	6	12,0	3 (50)	3 (50)
46-55	12	24,0	8 (66,6)	4 (33,3)
56-65	32	64,0	19 (59,3)	13 (40,6)
Σύνολο	50	100,0	30 (60)	20 (40)

Πίνακας 6: Κατανομή του φύλου στις ηλικιακές ομάδες

Ο πίνακας 7 και το διάγραμμα 3 δείχνουν την κατανομή των παραγόντων κινδύνου με βάση την ηλικία.

παραγόντες κινδύνου στις ηλικιακές ομάδες, n (%)								
	κάπνισμα	υπέρταση	ΣΔ	Δυσλιπιδαιμία	κολπική μαρμαρυγή	στεφανιαία νόσος	καρδιακή ανεπάρκεια	παλιό ΑΕΕ ή ΤΙΑ
≤45	3 (50%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
46-55	8 (66,7%)	7 (58,3)	5 (41,7%)	9 (75%)	0 (0,0%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	3 (25%)
56-65	20 (62,5%)	20 (52,5%)	9 (28,15)	21 (65,6%)	2 (4%)	2 (6,3%)	3 (9,4%)	2 (6,5%)
Σύνολο	31 (62%)	28 (56%)	15 (30%)	30 (60%)	2 (4%)	6 (12%)	5 (10%)	5 (10%)

Πίνακας 7: Κατανομή παραγόντων κινδύνου σε κάθε ηλικιακή ομάδα.

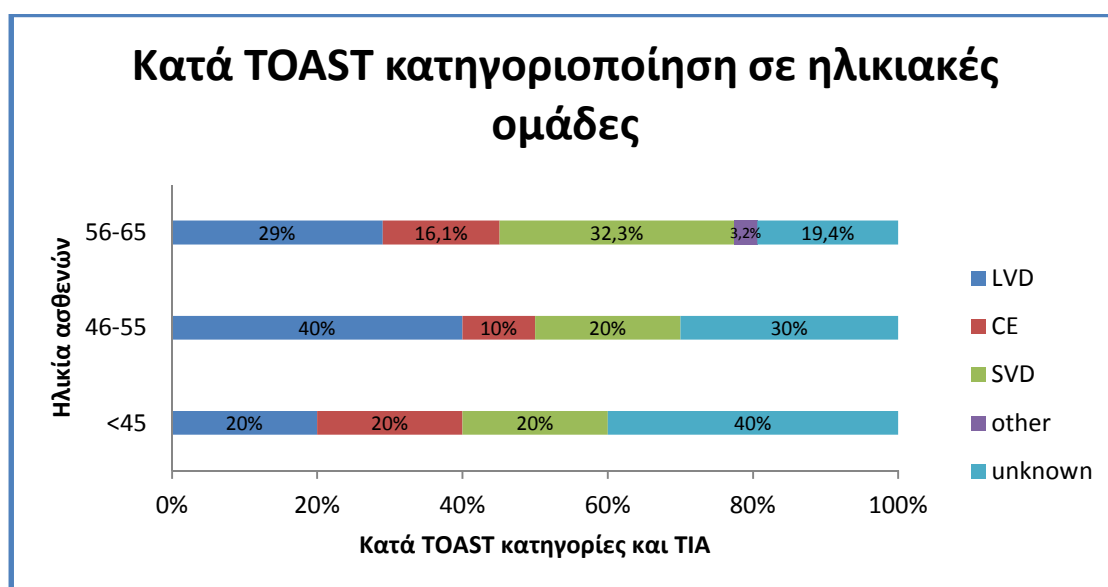


Διάγραμμα 3: Επίπτωση παραγόντων κινδύνου σε κάθε ηλικιακή ομάδα.

Στην ηλικιακή ομάδα ≤ 45 ετών 3 ήταν καπνιστής, 1 είχε υπέρταση και 1 σακχαρώδη διαβήτη. Το κάπνισμα, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία αποτελούν τους συχνότερους παράγοντες κινδύνου στις ηλικίες >46 ετών.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, από τους 50 ασθενείς στους 4 η συμπτωματολογία είχε διάρκεια λιγότερο από 24 ώρες και δεν απεικόνισαν πρόσφατο έμφρακτο σε MRI εγκεφάλου με ακολουθίες διάχυσης, οπότε 4 ασθενείς (8%) υπέστησαν παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA). Η κατά TOAST κατηγοριοποίηση στους υπόλοιπους 46 ασθενείς σε βάση την ηλικιακή ομάδα φαίνεται στο διάγραμμα.

Η συχνότητα των κατά TOAST κατηγοριών με βάση την ηλικιακή ομάδα φαίνεται στον διάγραμμα 4.



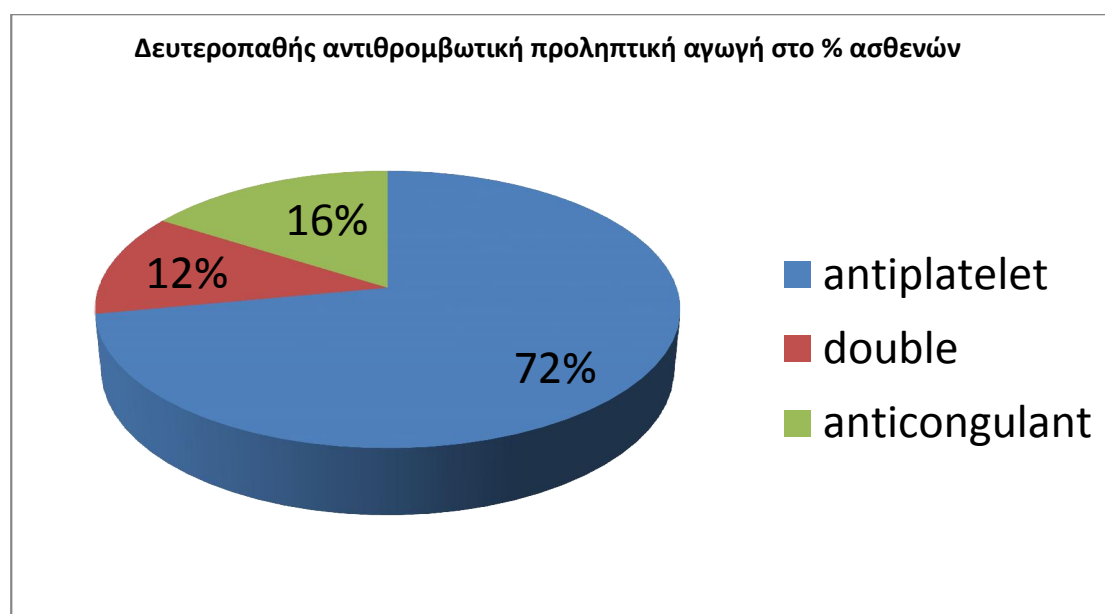
Διάγραμμα 4: Συχνότητα των κατά TOAST κατηγοριών με βάση την ηλικιακή ομάδα

Στις ηλικίες ≤ 45 ετών, τα κρυπτογενή έμφρακτα εμφανίζονται συχνότερα και με την μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τις άλλες ηλικιακές ομάδες (40%). Στις ηλικίες 56-65, η νόσος μικρών αγγείων αποτελεί την συχνότερη αιτία των ισχαιμικών ΑΕΕ (32,3%), ενώ στις ενδιάμεσες ηλικίες η νόσος μεγάλων αγγείων αποτελεί την συχνότερη αιτία (40%). Παρατηρείται μία μείωση της συχνότητας των κρυπτογενών εμφράκτων και μια αύξηση αυτών που οφείλονται σε νόσο μικρών αγγείων, με την αύξηση της ηλικίας.

Αντιθρομβωτική αγωγή

Από το σύνολο των ασθενών που υπέστησαν ισχαιμικό ΑΕΕ οι 8 ελάμβαναν ήδη αντιθρομβωτική αγωγή. Από αυτούς οι 4 ασθενείς είχαν παλαιό ΑΕΕ στο ιστορικό τους. Το υποτροπιάζων ΑΕΕ στους 2 από τους 4 ασθενείς ήταν καρδιοεμβολικό και στους άλλους 2 οφειλόταν σε νόσο των μικρών αγγείων. Οι 3 από τους 4 ασθενείς ελάμβαναν ήδη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και ο 1 λάμβανε ασπιρίνη όταν υπέστησαν το νέο ΑΕΕ. Ένας ασθενής υπέστη υποτροπή ΤΙΑ ενώ λάμβανε ήδη ασπιρίνη.

Η δευτερογενής αντιθρομβωτική προληπτική αγωγή που έλαβαν οι ασθενείς ήταν μονή αντιαιμοπεταλιακή, διπλή αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή.



Διάγραμμα 5: Συχνότητα δευτεροπαθούς αντιθρομβωτικής αγωγής

Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έλαβαν οι 36 (72%), διπλή αντιαιμοπεταλιακή οι 6 (12%) και αντιπηκτική αγωγή οι 8 (16%) (διάγραμμα 5). Από του 36 ασθενείς που έλαβαν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, οι 34 έλαβαν ασπιρίνη και οι 2 κλοπιδογρέλη. Από τους ασθενείς που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, οι 5 έλαβαν συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης, και 1 έλαβε ασπιρίνη και ticagretol. Από τους 8 ασθενείς που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή οι 7 έλαβαν αναστολέα των βιταμινο-Κ εξαρτώμενων πρωτεϊνών και 1 έλαβε NOAC, και συγκεκριμένα arixaban.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αναλύσαμε τους παράγοντες κινδύνου και την αιτία του ισχαιμικού ΑΕΕ με βάση το φύλο και την ηλικία 50 ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην Νευρολογική Κλινική από τον Οκτώβρη του 2017 έως τον Απρίλιο του 2018. Στην Νευρολογική Κλινική νοσηλεύονται ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΤΙΑ ηλικίας μικρότερης των 65 ετών, και για αυτό τον λόγο το δείγμα αφορά αυτό το ηλικιακό φάσμα. Το δείγμα χωρίστηκε με βάση την ηλικία σε 3 ομάδες: ≤ 45 , 46-55 και 56-65 ετών. Το ηλικιακό όριο των 55 ετών είναι αυτό που διαχωρίζει τα ισχαιμικά ΑΕΕ σε νέους και ηλικιωμένους, όπως έχει οριστεί από διάφορες μελέτες [100][101].

Το κάπνισμα (62%), η δυσλιπιδαιμία (60%) και η υπέρταση (56%) αποτελούσαν τους τρεις συχνότερους παράγοντες κινδύνου. Αυτοί οι τρεις παράγοντες κινδύνου αποτελούν και τους συχνότερους στην βιβλιογραφία, οι οποίοι ωστόσο εμφανίζονται με συχνότητα αντίστοιχα 30%, 30% και 59% [102]. Τα ποσοστά που αφορούν το κάπνισμα και την δυσλιπιδαιμία στην δική μας μελέτη είναι περισσότερο από το διπλάσιο αυτού που προέκυψε από μελέτη σε Καυκάσιους με ισχαιμικό ΑΕΕ όλων των ηλικιών. Παρατηρήθηκε, ακόμη, αυξημένη επίπτωση αυτών των παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς ηλικίας 46-55 ετών, και σημαντικά πιο αυξημένη στις ηλικίες 56-65 ετών. Στις ηλικίες ≤ 45 ετών το κάπνισμα αποτελεί τον συχνότερο παράγοντα κινδύνου και εμφανίζεται με συχνότητα 50%. Για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως την καρδιακή ανεπάρκεια και την στεφανιαία νόσο, φάνηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά και υπεροχή στους άντρες συγκριτικά με τις γυναίκες, η οποία μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη επίπτωση των παραγόντων κινδύνου που προκαλούν στεφανιαία νόσο στους άντρες συγκριτικά με τις γυναίκες, όπως το κάπνισμα (83,3% vs 30%), η αρτηριακή υπέρταση (63,3% vs 45%), ο σακχαρώδης διαβήτης (33,3% vs 25%) και η υπερλιπιδαιμία (63,3% vs 55%), χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα δύο φύλα. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις των ασθενών η καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ισχαιμικής αιτιολογίας.

Στην δική μας μελέτη, η νόσος μεγάλων αγγείων (30%) αποτελεί την συχνότερη αιτία ισχαιμικού ΑΕΕ, και ακολουθεί η νόσος των μικρών αγγείων (28,2%). Στο σύνολο των ασθενών στατιστικά σημαντική διαφορά στα δύο φύλα παρατηρήθηκε για τα καρδιοεμβολικά έμφρακτα που εμφανίζονται συχνότερα στις γυναίκες, κάτι που επιβεβαιώνεται από μελέτες τόσο στους Καυκάσιους όσο και στους Κινέζους [102].

Αυτό έρχεται σε αντιδιαστολή με την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου και της καρδιακής ανεπάρκειας, τα οποία αποτελούν παράγοντες υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για καρδιοεμβολή, που εμφανίζεται με στατιστικά σημαντική διαφορά συχνότερα στους άντρες. Οι γυναίκες με καρδιοεμβολικό έμφρακτο ήταν 3 και η αιτία των εμφράκτων ήταν γνωστή κολπική μαρμαρυγή με υποθεραπευτικό INR εισόδου (=1,48), σημαντική στένωση μιτροειδούς βαλβίδας ρευματικής αιτιολογίας και μεσοκοιλιακό ανεύρυσμα με ανοιχτό ωοειδές τρήμα. Η στατιστικά σημαντική υπεροχή των αντρών στα ισχαιμικά ΑΕΕ που οφείλονται σε νόσο των μεγάλων αγγείων, όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία, δεν διαπιστώθηκε στην δική μας μελέτη [102].

Στις ηλικίες ≤ 45 ετών παρατηρείται ότι συχνότερα είναι τα κρυπτογενή έμφρακτα (40%), ενώ τα καρδιοεμβολικά εμφανίζονται με την μεγαλύτερη συχνότητα σε αυτές τις ηλικίες (20%). Παρατηρείται ακόμη μια σημαντική αύξηση της συχνότητας της νόσου μικρών αγγείων με την αύξηση της ηλικίας και αυτό συνάδει με την σημαντική αύξηση των παραγόντων κινδύνου με την αύξηση της ηλικίας. Οι συχνότητες των κατά TOAST κατηγοριών με βάση την ηλικία είναι πολύ κοντά με αυτή της εικόνας 6 που αναδεικνύει την αιτιολογική κατανομή κατά TOAST των ισχαιμικών ΑΕΕ από δεδομένα της Dijon Stroke Registry σε ηλικιακές ομάδες που αναφέρθηκε παραπάνω ενδεικτικά. Σε επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δείγμα ασθενών ηλικίας < 50 ετών από 15 Ευρωπαϊκές χώρες, βρέθηκε ότι τα κρυπτογενή έμφρακτα αποτελούν το 39,6% του συνόλου των ισχαιμικών εμφράκτων που αποτελεί ίδιο ποσοστό με αυτό που προέκυψε στη δική μας μελέτη για την ηλικιακή ομάδα ≤ 45 ετών (20%) [103]. Η επίπτωση των καρδιοεμβολικών εμφράκτων στην συγκεκριμένη μελέτη ήταν 17,2% ενώ στην δική μας 20%, και η αυξημένη συχνότητα των καρδιοεμβολικών εμφράκτων στις μικρές ηλικίες που προέκυψε από την δική μας μελέτη συμβαδίζει με τα βιβλιογραφικά δεδομένα [103]. Η επίπτωση των καρδιοεμβολικών εμφράκτων (20%) είναι ίδια με αυτή που προέκυψε και στην μελέτη του Ελσίνκι [104].

Ωστόσο, στην βιβλιογραφία όπως προέκυψε από πολλές μελέτες, οι σπάνιες αιτίες εμφανίζονται με την μεγαλύτερη συχνότητα στους νέους ηλικίας < 45 ετών και η επίπτωση τους σε αυτές τις ηλικίες είναι από 17,3-35% [103]. Στην δική μας μελέτη δεν ανευρέθη σε κανέναν ασθενή ηλικίας ≤ 45 κάποια σπάνια αιτία. Πιθανόν γι αυτό

να οφείλεται ο μικρός αριθμός του δείγματος και ο ακόμη μικρότερος αριθμός των ασθενών αυτής της ηλικιακής κατανομής (n=6).

Διαπιστώθηκε ότι 8 ασθενείς στο σύνολο τους λάμβαναν ήδη αντιθρομβωτική αγωγή όταν υπέστησαν το ΑΕΕ ή ΤΙΑ. Οι 3 από τους 8 ασθενείς λάμβαναν την αντιθρομβωτική αγωγή λόγω ιστορικού κολπικής μαρμαρυγής ή στεφανιαίας νόσου, οι 4 από αυτούς λόγω παλαιού ΑΕΕ και ένας λόγω ΤΙΑ στο παρελθόν. Η υποτροπή των ΑΕΕ ή του ΤΙΑ στους ασθενείς με παλαιό ΑΕΕ ή ΤΙΑ συνέβη μετά από 5 έτη. Η επίπτωση της υποτροπής στην βιβλιογραφία μετά τα 5 έτη κυμαίνεται μεταξύ 16,2-36% [106], και είναι μεγαλύτερη από αυτή που προέκυψε από την δική μας μελέτη. Στους 2 από τους 4 ασθενείς με υποτροπή ΑΕΕ διαπιστώθηκε καρδιοεμβολικό έμφρακτο και τέθηκαν σε αγωγή με κουμαρινικό αντιπηκτικό ενώ οι άλλοι 2 συνέχισαν την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή γιατί τα έμφρακτα τους ήταν αποτέλεσμα νόσου μικρών αγγείων.

Διαπιστώνεται λοιπόν, ότι οι ασθενείς που έκαναν υποτροπή ΑΕΕ είτε τεκμηριώθηκε μια εμβολογόνος πηγή και η αντιθρομβωτική τους αγωγή τροποποιήθηκε με την λήψη αντιπηκτικού, είτε εμφάνισαν την υποτροπή ΑΕΕ ενώ βρίσκονταν ήδη σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και η αιτία ήταν η νόσος μικρών αγγείων. Στην πρώτη περίπτωση τα αντιαιμοπεταλιακά δεν προφύλασσαν από την δημιουργία εμβόλων, ενώ στην δεύτερη περίπτωση η αγωγή δεν τροποποιήθηκε γιατί αυτό που έχει μεγαλύτερη σημασία στην νόσο μικρών αγγείων είναι η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου [107]. Συνεπώς, στην δική μας μελέτη οι μόνες αιτίες υποτροπής ΑΕΕ ήταν η καρδιοεμβολή (50%) και η νόσος μικρών αγγείων (50%). Η επίπτωση των αιτιών ΑΕΕ στην υποτροπή διαφέρει στις μελέτες που έγιναν σε διαφορετικές χώρες. Στην μελέτη RESQUE που εξήχθη σε 889 ασθενείς με υποτροπή ΑΕΕ, η συχνότερη αιτία ήταν η νόσος μικρών αγγείων η οποία ακολουθούνταν από την νόσο μεγάλων αγγείων και την καρδιοεμβολή [108]. Σε μία άλλη μελέτη των Petty et al, τα καρδιοεμβολικά έμφρακτα ήταν τα συχνότερα και ακολουθούνταν από τα κρυπτογενή έμφρακτα [109]. Η ποικιλία αυτή στην αιτία της υποτροπής μπορεί να οφείλεται στην διαφορετική επίπτωση των παραγόντων κινδύνου και στην διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με πρώτο επεισόδιο ΑΕΕ. Άλλωστε όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στην δική μας μελέτη η επίπτωση του καπνίσματος και της δυσλιπιδαιμίας ήταν διπλάσια από αυτή που αναφέρεται στην βιβλιογραφία, και μπορεί αυτός να είναι ο λόγος της αυξημένης

επίπτωσης της νόσου μικρών αγγείων στην υποτροπή. Η αυξημένη επίπτωση της καρδιοεμβολής μπορεί να σχετίζεται με την ηλικία των ασθενών του δείγματος, που όπως προαναφέρθηκε τα καρδιοεμβολικά έμφρακτα εμφανίζονται με την μεγαλύτερη συχνότητα σε νέους ασθενείς.

Το 16% των ασθενών έλαβε δευτεροπαθή αντιθρομβωτική προφύλαξη με αντιπηκτικό και αυτό συνάδει με την συχνότητα των καρδιοεμβολικών εμφράκτων (15,2%). Από τους ασθενείς που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή μόνο ένας έλαβε νεότερο αντιπηκτικό, το apixaban, ενώ οι υπόλοιποι έλαβαν κουμαρινικό αντιπηκτικό, λόγω αντένδειξης λήψης νεότερου αντιπηκτικού. Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έλαβαν οι ασθενείς με στένωση ενδοκράνιου αγγείου, με την σύσταση για διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 3 μήνες και στην συνέχεια μονή, και οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έλαβαν οι ασθενείς με νόσος μεγάλων αγγείων, μικρών αγγείων, κρυπτογενή έμφρακτα και TIA. Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε ασπιρίνη, με εξαίρεση 2 ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη λόγω υπερουριχαιμίας και αναφερόμενων πετεχειών τις οποίες ο ασθενής συσχέτιζε με την έναρξη ασπιρίνης στο παρελθόν.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η δευτερογενής προφύλαξη των ασθενών με ισχαιμικό AEE ή TIA είναι σημαντική για την πρόληψη της υποτροπής και την καλύτερη πρόγνωση των ασθενών. Η αιτιολογική κατηγοριοποίηση κατά TOAST των ασθενών αυτών είναι σημαντική για την επιλογή του κατάλληλου αντιθρομβωτικού φαρμάκου. Επειδή οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν συστήνουν την αντιθρομβωτική πολυθεραπεία στην δευτερογενή προφύλαξη των ασθενών με AEE ή TIA, η επιλογή της σωστής αντιθρομβωτικής ουσίας είναι σημαντική για την βελτίωση της επιβίωσης του ασθενούς. Η αιτία που προκάλεσε το AEE ή το TIA, το προφίλ και η επιθυμία του ασθενούς είναι αυτά που θα συμβάλουν στην επιλογή του κατάλληλου αντιαιμοπεταλιακού ή αντιπηκτικού. Τα αντιαιμοπεταλιακά αποτελούν τα πιο ευρέως διαδεδομένα αντιθρομβωτικά φάρμακα και αυτά που χρησιμοποιούνται συνηθέστερα στην πρόληψη των ασθενών με AEE. Ωστόσο, ο αιτιολογικός έλεγχος πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς προκειμένου να αποκλειστεί εμβολογόνος πηγή, ειδικά σε νέους <55 ετών και σε αυτούς που η κλινική και απεικονιστική εικόνα συνάδει με εμβολικό έμφρακτο. Σε

αυτούς του ασθενείς η τροποποίηση της αντιθρομβωτικής αγωγής και η λήψη αντιπηκτικού είναι αυτή που θα αποτρέψει την υποτροπή.

Η υποτροπή των ΑΕΕ και των ΤΙΑ είναι συχνή, και όπως προέκυψε από το δείγμα που μελετήθηκε, η επίπτωση ήταν 10%. Στους μισούς από τους ασθενείς με υποτροπή ΑΕΕ έγινε τροποποίηση της αντιθρομβωτικής αγωγής, καθώς μετά την διερεύνηση προέκυψε εμβολογόνος εστία και ανάγκη αντιπηκτικής αγωγής. Συμπερασματικά, η πρόληψη της υποτροπής των ΑΕΕ μπορεί να αντιμετωπιστεί με την σωστή αντιθρομβωτική αγωγή και την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου.

Βιβλιογραφία:

1. Mozaffarian D et al, Heart disease and stroke statistics—2016 update, *Circulation* 2015
2. Preventing Another Stroke, Natl Stroke Assoc, www.stroke.org/we-can-help/survivors/stroke-recovery/firststeps-recovery/preventing-another-stroke, Accessed March 10, 2016
3. www.hemaglide.com
4. Pudur Jagadeeswaran et al, Animal Models of Thrombosis From Zebrafish to Nonhuman Primates, *Circulation Research*. 2016
5. <https://www.slideshare.net/akshaydesai142/recent-advances-in-antithrombotics>
6. <https://www.slideshare.net/akshaydesai142/recent-advances-in-antithrombotics>
7. Natasha Simons et al, Thrombus composition in acute ischemic stroke: A histopathological study of thrombus extracted by endovascular retrieval, *j.neurad*.2014
8. Henri MH Spronk et al, Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship, *Thromb J*. 2004
9. www.medmovie.com Transient Ischemic Attack
10. Sacco RL et al, An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke*. 2013
11. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000
12. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*. 2005
13. BRFSS 2013 Survey Data and Documentation. Centers for Disease Control and Prevention Website. http://www.cdc.gov/brfss/annual_data/annual_2013.html. Accessed September 1, 2014.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of stroke: United States, 2006–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012
15. Howard G et al, Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population, *Stroke*. 1998
16. Bryan RN et al, Infarct like lesions in the brain: prevalence and anatomic characteristics at MR imaging of the elderly: data from the Cardiovascular Health Study, *Radiology*. 1997
17. Howard VJ et al, High prevalence of stroke symptoms among persons without a diagnosis of stroke or transient ischemic attack in a general

- population: the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Arch Intern Med.* 2006
18. Ovbiagele B et al, On behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee and Stroke Council. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association, *Stroke.* 2013
 19. Morgenstern LB et al, Persistent ischemic stroke disparities despite declining incidence in Mexican Americans, *Ann Neurol.* 2013
 20. Carandang R et al, Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years, *JAMA* 2006
 21. Hankey GJ, Impact of treatment of people with transient ischemic attack on stroke incidence and public health, *Cerebrovasc Dis.* 1996
 22. Johnston SC et al, Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA, *JAMA.* 2000
 23. Allen NB et al, Trends in one-year recurrent ischemic stroke among the elderly in the USA: 1994-2002. *Cerebrovasc Dis.* 2010
 24. Redfors P et al, Stroke subtype predicts outcome in young and middleaged stroke sufferers, *Acta Neurol Scand.* 2012
 25. Adams HP Jr et al, Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, *Stroke* 1993
 26. Warlow CP et al, *Stroke: A Practical Guide to Management.* Third ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001. Chapter 6: What caused this transient or persisting ischaemic event? pp. 259–351
 27. Yannick Béjot et al, Rising Stroke Incidence in Young Adults: More Epidemiological Evidence, More Questions to Be Answered, *JAHA* 2016
 28. <http://slideplayer.gr/slide/12058086>
 29. <https://en.wikipedia.org/wiki/Atheroma>
 30. Momjian-Mayor I et al, Diagnosis of and treatment for symptomatic carotid stenosis: an updated review, *Acta Neurol Scand* 2012
 31. P. Amarenco et al, Classification of Stroke Subtypes, *Cerebrovasc Dis* 2009
 32. Caplan LR et al, *Brain embolism,* Informa Healthcare, New York 2006.
 33. Caplan LR, *Brain embolism, revisited.* *Neurology* 1993
 34. Meissner I et al, Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study, *J Am Coll Cardiol* 2004
 35. Petty GW et al, Population-based study of the relationship between atherosclerotic aortic debris and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 2006

36. Russo C et al, Atherosclerotic disease of the proximal aorta and the risk of vascular events in a population-based cohort: the Aortic Plaques and Risk of Ischemic Stroke (APRIS) study, *Stroke* 2009
37. Amarenco P et al, The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992
38. Amarenco P et al, Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994
39. Cohen A et al, Aortic plaque morphology and vascular events: a follow-up study in patients with ischemic stroke. FAPS Investigators. French Study of Aortic Plaques in Stroke. *Circulation* 1997
40. Di Tullio MR et al, Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation* 2009
41. Ramón Pujadas Capman et al, Complex Atheromatosis of the Aortic Arch in Cerebral Infarction, *Current Cardiology Reviews*, 2010
42. Ay H, Benner T et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; 38:2979.
43. Ay H et al, An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke, *Ann Neurol* 2005
44. Arsava EM et al, The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study, *Neurology* 2010
45. Reproduced and modified with permission from: Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58:688. Copyright © 2005 American Neurological Association.
46. Caplan, LR, Brain embolism. In: *Clinical Neurocardiology*, Caplan, LR, Hurst, JW, Chimowitz, M (Eds), Marcel Dekker, New York 1999. p.35.
47. Jickling GC et al, Prediction of cardioembolic, arterial, and lacunar causes of cryptogenic stroke by gene expression and infarct location, *Stroke*. 2012
48. <https://www.slideshare.net/DrTusharPatil/ischemic-stroke>
49. Wessler BS et al, Controversies in cardioembolic stroke, *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015
50. Hart RG et al, *Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Blackwell Science; 1998
51. Flemming KD et al, Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction, *Mayo Clin Proc* 2004
52. *Cerebral Small Artery Disease*. Pullicino PM, Caplan LR, Hommel M, eds. *Advances in Neurology*. New York, NY: Raven Press; 1993
53. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*. 1968
54. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 1989

55. Sacco S, Marini C, Totaro R, Russo T, Cerone D, Carolei A. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology*. 2006
56. Bamford J et al, The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project, *Stroke* 1987
57. Bejot Y et al, Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population-based study, *Stroke* 2008
58. <http://wiley-vch.e-bookshelf.de/products/reading-epub/product-id/758285/title/Stroke.html>
59. Osvaldo Camilo et al, Non-Atherosclerotic Vascular Disease in the Young, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2005.
60. Morris et al, Thrombophilias and Arterial Stroke, *Stroke* 2010
61. Dževdet Smajlović, Strokes in young adults: epidemiology and prevention, *Vascular Health and Risk Management* 2015
62. Robert G Hart et al, Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct, *Lancet Neurol* 2014
63. Brown DG et al, A review of traditional and novel oral anticoagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons. *J Am Acad Dermatol*. 2015.
64. Evans WE et al, Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003.
65. Furie KL et al, Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011
66. Kernan WN et al, Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke* 2014
67. Wadhera RK et al, Warfarin versus novel oral anticoagulants: how to choose? *Circulation* 2014
68. Toth L et al, Mechanism of the irreversible inhibition of human cyclooxygenase-1 by aspirin as predicted by QM/MM calculations. *J Mol Graph Model*. 2013
69. Altman R et al, The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure?. *Thromb J*. 2004
70. Lenz TL et al, Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. *Ann Pharmacother*. 2000.
71. Eikelboom JW et al, Antiplatelet drugs, *Chest* 2012
72. Rao GHR et al, Past, present, and future of anti-platelet therapy. *J Vasc Interv Neurol*. 2008
73. Algra A, Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999

74. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002
75. Dalen JE. Aspirin to prevent heart attack and stroke: what's the right dose? *Am J Med.* 2006
76. Divani AA et al, Antiplatelet therapy: aspirin resistance and all that jazz!, *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013
77. Hovens MMC et al, Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J.* 2007
78. Yi X et al, Aspirin resistance in Chinese stroke patients increased the rate of recurrent stroke and other vascular events. *Int J Stroke.* 2013
79. Davi G et al, In vivo formation of 8-Epi-prostaglandin F2 alpha is increased in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997
80. Cox D et al, Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers, *Stroke.* 2006
81. Quinn MJ, Ticlopidine and clopidogrel, *Circulation.* 1999
82. Mega JL et al, Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel, *N Engl J Med.* 2009
83. Shuldiner AR et al, Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy, *JAMA.* 2009
84. Holmes DR Jr et al, ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons, *J Am Coll Cardiol.* 2010
85. Siller-Matula JM et al, Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel, *Am Heart J.* 2009
86. CAPRIE Steering Committee, A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE), *Lancet* 1996
87. Diener HC et al, Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet.* 2004
88. Deepak L. Bhatt et al, Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events, *N Engl J Med* 2006
89. Connolly SJ et al, Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med.* 2009
90. Deepak L. Bhatt et al, Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events, *N Engl J Med* 2006

91. Harker LA et al, Mechanism of action of dipyridamole, *Thromb Res Suppl.* 1983
92. Diener HC et al, European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke, *J Neurol Sci.* 1996
93. Jo Leonardi-Bee et al, Dipyridamole for Preventing Recurrent Ischemic Stroke and Other Vascular Events, A Meta-Analysis of Individual Patient Data From Randomized Controlled Trials, *Stroke.* 2005
94. Holbrook A et al, Evidence-based management of anticoagulant therapy. *Chest.* 2012
95. Babilonia K. et al, The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants. *Thromb J.* 2014
96. Fung E et al, Effect of genetic variants, especially CYP2C9 and VKORC1, on the pharmacology of warfarin. *Semin Thromb Hemost.* 2012
97. Abhijit Trailokya et al, Acenocoumarol: A Review of Anticoagulant Efficacy and Safety, *Journal of The Association of Physicians of India* 2016
98. Joe-Elie Salem et al, Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants, *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2014
99. Walter N. Kernan et al, Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack, A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke.* 2014
100. Goeggel Simonetti B et al, Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS), *J Neurol.* 2015
101. Rolfs A et al, Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study, *Stroke.* 2013
102. Chung-Fen Tsai et al, Risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Chinese vs. Caucasians: Systematic review and meta-analysis
103. Yesilot Barlas N1, Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study., *Eur J Neurol.* 2013
104. Putaala J et al, Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry, *Stroke* 2009
105. Prof José M Ferro, Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults, *The Lancet Neurology* 2010
106. Mohan KM et al, Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis, *Stroke.* 2011
107. Gülşen KOCAMAN et al, Recurrent Ischemic Stroke Characteristics and Assessment of Sufficiency of Secondary Stroke Prevention, *Noro Psikiyatr Ars.* 2015.

108. Leoo T et al, Risk factors and treatment at recurrent stroke onset: results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study, *Cerebrovasc Dis.* 2008.
109. Petty GW et al, Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence, *Stroke* 2000