

## Δευτερογενής πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου: νεώτερες εξελίξεις

Γεώργιος Κρανιδιώτης

Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δευτερογενής πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) είναι μεγάλη σημασίας, δεδομένου ότι, μετά από ένα ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), είναι υψηλός ο κίνδυνος, όχι μόνο ενός νέου ΑΕΕ, αλλά και εν γένει οιασδήποτε καρδιαγγειακού συμβάματος. Η αγωγή δευτερογενούς πρόληψης περιλαμβάνει τη διερεύνηση της παθογένεσης, υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες και φαρμακευτική θεραπεία. Η φαρμακευτική θεραπεία επιμερίζεται σε αντιυπερτασική, υπολιπιδαιμική, αντιδιαβητική και αντιθρομβωτική. Στην παρούσα βραχεία ανασκόπηση, θα διεξέλθουμε την αντιθρομβωτική, υπολιπιδαιμική και αντιδιαβητική αγωγή, εστιάζοντας σε πρόσφατες ενδιαφέρουσες εξελίξεις. Πέραν των καθιερωμένων αντιαιμοπεταλιακών σχημάτων, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της τικαγρελόρης και της σιλοσταζόλης σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, ενώ πολλά υποσχόμενος εμφανίζεται ο συνδυασμός ασπιρίνης - ριβαροξαμπάνης. Μολονότι ο συνδυασμός ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης αντενδείκνυται για μακροχρόνια χορήγηση, αν δοθεί μόνον κατά τις τρεις πρώτες εβδομάδες μετά το οξύ επεισόδιο, σε ασθενείς με ήπιο ισχαιμικό ΑΕΕ ή υψηλού κινδύνου ΠΙΕ, υπερέχει της μονοθεραπείας με ασπιρίνη. Η τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν έχει καμία θέση στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ. Τα αντιπηκτικά απέτυχαν, όταν χορηγήθηκαν σε ασθενείς με εμβολικό έμφρακτο ακαθόριστης προέλευσης (ESUS). Εκτός από τις στατίνες, και άλλα υπολιπιδαιμικά, όπως η εξετιμίμη και οι αναστολείς της PCSK-9, φαίνεται να έχουν ρόλο στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ. Από τα αντιδιαβητικά, η πιογλιταζόνη παραμένει το φάρμακο εκλογής, ενώ και οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 φαίνεται να παρέχουν κάποια προστασία. Αντιθέτως, κανένα όφελος δεν προέκυψε από τους αναστολείς της DPP-4 και τους αναστολείς του SGLT-2.



**Λέξεις ευρετηρίου:** Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο, Δευτερογενής πρόληψη, Αντιθρομβωτική αγωγή, Υπολιπιδαιμική αγωγή



Παραπομπή

Γ. Κρανιδιώτης. Δευτερογενής πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου: νεώτερες εξελίξεις. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(3): 266-276

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δευτερογενής πρόληψη μετά από ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι μεγάλης σημασίας, δεδομένου ότι, μετά από ένα ΑΕΕ (stroke) ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΠΕ, transient ischemic attack), είναι υψηλός ο κίνδυνος, όχι μόνο ενός νέου ΑΕΕ, αλλά και εν γένει οιασδήποτε καρδιαγγειακού συμβάματος. Σε μία προοπτική μελέτη 3847 ασθενών που υπέστησαν ήπιο ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΠΠΕ, η συνολική επίπτωση νέου ΑΕΕ, οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ήταν 6,4% στο τέλος του πρώτου έτους παρακολούθησης, και 12,9% στην πενταετία [1].

Η αγωγή δευτερογενούς πρόληψης περιλαμβάνει τα εξής: διερεύνηση της παθογένεσης, υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες και φαρμακευτική θεραπεία. Η φαρμακευτική θεραπεία επιμερίζεται σε αντιϋπερτασική, υπολιπιδαιμική, αντιδιαβητική - επί σακχαρώδους διαβήτη -, και αντιθρομβωτική. Η αντιθρομβωτική είναι είτε αντιαιμοπεταλιακή, στα μη - καρδιοεμβολικά, είτε αντιπηκτική, στα καρδιοεμβολικά επεισόδια [2].

Στην παρούσα βραχεία ανασκόπηση, θα διεξέλθουμε την αντιθρομβωτική, υπολιπιδαιμική και αντιδιαβητική αγωγή, εστιάζοντας σε πρόσφατες ενδιαφέρουσες εξελίξεις.

## ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών [3], ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο, χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (1Α). Τα αντιαιμοπεταλιακά που προτείνονται για μακροχρόνια χορήγηση είναι η ασπιρίνη (50-325mg άπαξ ημερησίως) (1Α), η ασπιρίνη σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη (25mg και 200mg αντίστοιχα δις ημερησίως) (1Α), η κλοπιδογρέλη (75mg άπαξ ημερησίως) (1Α) και η τριφλουζάλη (600mg ημερησίως) (1Α).

Η ασπιρίνη εξακολουθεί να κατέχει δεσποζουσα θέση στη δευτερογενή πρόληψη του μη - καρδιοεμβολικού ισχαιμικού ΑΕΕ. Ανάλυση δεδομένων 12 τυχαιοποιημένων μελετών (15778 ασθενείς) έδειξε ότι, μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΠΠΕ, μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής του ισχαιμικού ΑΕΕ κατά 60% (HR 0.42, 95% CI 0.32-0.55,  $p < 0.0001$ ), και τον κίνδυνο θανατηφόρου ή επιφέροντος αναπηρία ισχαιμικού ΑΕΕ κατά 70% (HR 0.29, 95% CI 0.20-0.42,  $p < 0.0001$ ), στις πρώτες 6 εβδομάδες [4].

Στη μελέτη SOCRATES [5], η τικαγρελόρη δεν βρέθηκε να υπερέχει της ασπιρίνης, ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο: ΑΕΕ, έμφραγμα μυοκαρδίου ή θάνατος στις 90 ημέρες μετά από ήπιο ισχαιμικό ΑΕΕ (NIHSS $\leq$ 5) ή υψηλού κινδύνου ΠΠΕ (ABCD $2 \geq$ 4). Μάλιστα, οι ελάσσονες αιμορραγίες, η δύσπνοια και η διακοπή του φαρμάκου ήταν συχνότερες στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν

τικαγρελόρη. Ωστόσο, κατά την ανάλυση υποομάδων [6], φάνηκε υπεροχή της τικαγρελόρης στους ασθενείς που είχαν υποστεί αθηροθρομβωτικό ΑΕΕ, επί εδάφους σύστοιχης εξωκράνιας ή ενδοκράνιας αρτηριακής στένωσης (HR 0.68, 95% CI 0.53-0.88,  $p=0.003$ ).

Στη μελέτη PICASSO [7], συγκρίθηκε η σιλοσταζόλη με την ασπιρίνη, σε Ασιάτες ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ που είχαν υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας (ιστορικό ή απεικονιστικά ευρήματα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ή  $\geq 2$  μικροαιμορραγίες). Η σιλοσταζόλη δεν ήταν κατώτερη της ασπιρίνης στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [HR 0,80 (95% CI 0,57-1,11) non-inferiority  $p=0,0077$ , superiority  $p=0,18$ ]. Εν τούτοις, δεν μείωσε τον κίνδυνο του αιμορραγικού ΑΕΕ (HR 0.51, 97.5% CI 0.20-1.27, superiority  $p=0.18$ ).

Η μελέτη PRASTRO-I [8] απέτυχε να επιβεβαιώσει τη μη-κατώτερη της πρασουγρέλης έναντι της κλοπιδογρέλης για την πρόληψη του ισχαιμικού ΑΕΕ, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του θανάτου από αγγειακά αίτια, σε ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ. Τα αιμορραγικά συμβάματα δεν διέφεραν σημαντικά.

Ως προς το ποια είναι η ενδεδειγμένη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε ασθενή που παθαίνει ισχαιμικό ΑΕΕ όντα υπό αγωγή με ασπιρίνη, επικρατεί αβεβαιότητα. Σε μια αναδρομική μελέτη 1884 ασθενών, η αντικατάσταση της ασπιρίνης από την κλοπιδογρέλη συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίπτωση μελλοντικού μείζονος

καρδιαγγειακού συμβάματος (ΑΕΕ ή έμφραγμα μυοκαρδίου) (HR 0.54, 95% CI 0.43-0.68,  $p<0.001$ ) και νέου ΑΕΕ (HR 0.54, 95% CI 0.42-0.69,  $p<0.001$ ) [9]. Ομοίως, μετα-ανάλυση 5 μελετών κοόρτης, που συμπεριέλαβε 8723 ασθενείς, έδειξε ότι η προσθήκη στην ασπιρίνη άλλου αντιαιμοπεταλιακού ή η αντικατάστασή της ασπιρίνης από άλλο αντιαιμοπεταλιακό (κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη) μείωσε τον κίνδυνο μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος κατά 32% (HR 0.68, 95% CI 0.54-0.85) και τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ (ισχαιμικού ή αιμορραγικού) κατά 30% (HR 0.70, 95% CI 0.54-0.92) [10].

Ο συνδυασμός ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης δεν υπερέχει της μονοθεραπείας με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη, ως προς την πρόληψη νέου ΑΕΕ, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας [11,12]. Ως εκ τούτου, αντενδείκνυται για μακροχρόνια χορήγηση [3], εκτός από περιπτώσεις με ειδικές ενδείξεις (οξεία στεφανιαία σύνδρομα ή πρόσφατη τοποθέτηση stent).

Καίτοι η μακροχρόνια χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν πλεονεκτεί έναντι της μονοθεραπείας, υποτέθηκε ότι, αν ο συνδυασμός ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης χορηγηθεί κατά την πρώιμη περίοδο μετά το οξύ επεισόδιο, οπότε και η πιθανότητα υποτροπής είναι μεγάλη, σε ασθενείς με ήπιο ισχαιμικό ΑΕΕ (NIHSS $\leq 3$ ) ή υψηλού κινδύνου ΠΠΕ (ABCD $2 \geq 4$ ), δυνατόν να προσφέρει όφελος μεγαλύτερο απ' ό, τι η μονοθεραπεία με ασπιρίνη. Η υπόθεση αυτή ελέγχθηκε στις μελέτες CHANCE και POINT.

Στη μελέτη CHANCE [13], 5170 Κινέζοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε το συνδυασμό ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης για τις πρώτες 21 ημέρες, και εν συνεχεία μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη, μέχρι τη συμπλήρωση 90 ημερών, είτε μονοθεραπεία με ασπιρίνη, καθ' όλο το παραπάνω χρονικό διάστημα. Στο τέλος του τριμήνου, οι ασθενείς της πρώτης ομάδας παρουσίαζαν 32% μικρότερη επίπτωση νέου ΑΕΕ (HR 0.68, 95% CI 0.57-0.81,  $p < 0.001$ ), ενώ δεν εμφάνιζαν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα αιμορραγιών (HR 1.41, 95% CI 0.95-2.10,  $p = 0.09$ ). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μετά το πέρας της μελέτης, μέχρι συμπλήρωσης ενός έτους, και διαπιστώθηκε ότι το όφελος το οποίο κατεγράφη τους πρώτους τρεις μήνες διατηρήθηκε [14].

Η μελέτη POINT [15] είχε παρόμοιο σχεδιασμό με την CHANCE, αλλά ο πληθυσμός της (4881 ασθενείς) ήταν φυλετικά κι εθνοτικά ποικιλότερος (Βόρειος Αμερική, Ευρώπη, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία), και η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χορηγήθηκε για 90 (και όχι 21) ημέρες. Στο τέλος του τριμήνου, οι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης είχαν 25% λιγότερα μείζονα ισχαιμικά συμβάματα (ΑΕΕ, έμφραγμα μυοκαρδίου, θάνατος από αγγειακό αίτιο) (HR 0.75, 95% CI 0.59-0.95,  $p = 0.02$ ), αλλά περισσότερες μείζονες αιμορραγίες (HR 2.32, 95% CI 1.10-4.87,  $p = 0.02$ ).

Μετα-ανάλυση [16] των μελετών CHANCE, POINT και FASTER [17] έδειξε ότι το όφελος από τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή περιορίζεται στις πρώτες 21 (ή

πιθανώς 10) ημέρες, ενώ η βλάβη (αιμορραγίες) συνεχίζει να αθροίζεται, όσο παρατείνεται η χορήγησή της. Συνεπώς, το καλύτερο θα ήταν ο συνδυασμός ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης να δίδεται το πολύ για 3 εβδομάδες μετά το οξύ επεισόδιο, και να ακολουθείται από μονοθεραπεία.

Η τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν έχει καμία θέση στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ. Στην προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη TARDIS [18], συγκρίθηκε ο τριπλός συνδυασμός ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης - διπυριδαμόλης με καθιερωμένα αντιαιμοπεταλιακά σχήματα (τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη και τον συνδυασμό ασπιρίνης - διπυριδαμόλης), σε έναν πληθυσμό 3096 ασθενών με μη-καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ. Η τριπλή αγωγή δεν μείωσε την επίπτωση και τη σοβαρότητα των υποτροπών στις 90 ημέρες (cOR 0.90, 95% CI 0.67-1.20,  $p = 0.47$ ), ενώ αύξησε την επίπτωση και τη σοβαρότητα των αιμορραγιών (cOR 2.54, 95% CI 2.05-3.16,  $p < 0.0001$ ).

Πολλά υποσχόμενος, στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων εν γένει και του ΑΕΕ ειδικά, εμφανίζεται ο συνδυασμός ασπιρίνης - ριβαροξαμπάνης. Η COMPASS [19] ήταν μια διπλή τυφλή μελέτη δευτερογενούς καρδιαγγειακής πρόληψης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ή περιφερική αρτηριοπάθεια. Μεταξύ των 27395 συμμετεχόντων, περιλαμβάνονταν και 1032 ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ (που είχε λάβει χώρα > 1 μήνα πριν την τυχαιοποίηση). Στην υποομάδα αυτή, μετά από μέση παρακολούθηση 23 μηνών, ο συνδυασμός ασπιρίνης 100 mg qd και ριβαροξαμπάνης

2,5 mg bid μείωσε τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ κατά 58%, εν συγκρίσει προς τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη 100 mg qd (HR 0.42, 95% CI 0.19-0.92,  $p=0.03$ ) [20].

Παρά την πρόοδο των διαγνωστικών τεχνικών, η αιτιοπαθογενετική διερεύνηση ενός ισχαιμικού ΑΕΕ αποβαίνει, ενίοτε, άκαρπη· πρόκειται για τα λεγόμενα κρυπτογενή έμφρακτα. Θεωρείται ότι τα περισσότερα κρυπτογενή έμφρακτα οφείλονται σε έμβολα προερχόμενα από καρδιακές ή αρτηριακές πηγές. Ο όρος "εμβολικό ΑΕΕ ακαθόριστης προελεύσεως" (embolic stroke of undetermined source - ESUS) εισήχθη για να περιγράψει μια ομάδα κρυπτογενών εμφράκτων, που αντιπροσωπεύουν περίπου το 10% του συνόλου των ισχαιμικών ΑΕΕ, και τα οποία δεν σχετίζονται με εγγύς αρτηριακή στένωση ή αναγνωρισμένη καρδιοεμβολική πηγή (κολπική μαρμαρυγή, θρόμβος αριστεράς κοιλίας), και δεν είναι κενοχωριώδη (lacunar). Η συγκεκριμένη κολπική μαρμαρυγή φαίνεται ότι αποτελεί συχνή αιτία των ESUS [21].

Υποτέθηκε, λοιπόν, ότι η αντιπηκτική αγωγή θα ήταν πιο αποτελεσματική από την αντιαιμοπεταλιακή για την πρόληψη της υποτροπής του ΑΕΕ σε ασθενείς με πρόσφατο ESUS. Η υπόθεση αυτή ελέγχθηκε στην προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες NAVIGATE ESUS [22] και RE-SPECT ESUS [23]. Στη NAVIGATE ESUS, στην οποία συμμετείχαν 7213 ασθενείς, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 11 μήνες, η ριβαροξαμπάνη 15 mg qd δεν υπερέχει της ασπιρίνης 100 mg qd (HR 1.07, 95% CI 0.87-1.33,  $p=0.52$ ), ενώ συσχετίστηκε με υψηλότερο

κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (HR 2.72, 95% CI 1.68-4.39,  $p<0.001$ ). Ωστόσο, στην υποομάδα των ασθενών με διάμετρο του αριστερού κόλπου  $>4.6$  cm (9% του ολικού πληθυσμού της μελέτης), ο κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν χαμηλότερος στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1.7% κατ' έτος) εν συγκρίσει προς την ομάδα της ασπιρίνης (6.5% κατ' έτος) [HR 0.26, 95% CI 0.07-0.94,  $p=0.02$ ] [24]. Παρομοίως, στη RE-SPECT ESUS, στην οποία συμμετείχαν 5390 ασθενείς, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 19 μήνες, η νταμπικατράνη 150 mg ή 110 mg bid δεν υπερέχει της ασπιρίνης 100 mg qd (HR 0.85, 95% CI 0.69-1.03,  $p=0.10$ )· οι μείζονες αιμορραγίες δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (HR 1.19, 95% CI 0.85-1.66), όμως οι κλινικά σημαντικές μη-μείζονες αιμορραγίες ήταν περισσότερες στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (HR 1.73, 95% CI 1.17-2.54). Συμπερασματικά, τα αντιπηκτικά δεν βρέθηκε να υπερέχουν της ασπιρίνης, στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ σε ασθενείς με πρόσφατο ESUS· αντιθέτως, συσχετίστηκαν με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.

## ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, οι ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ θεωρείται ότι διατρέχουν πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, και πρέπει να λάβουν εντατική θεραπεία με στατίνη, με στόχο: LDL-C  $< 70$ mg/dL, ή  $\geq 50\%$  μείωση εν σχέση με την βασική τιμή (I A) [25]. Στη μελέτη SPARCL

[26], χορηγήθηκε ατορβαστατίνη, σε δόση 80mg ημερησίως, σε ασθενείς που είχαν υποστεί ΑΕΕ ή ΠΠΕ, το προηγούμενο εξάμηνο. Παρατηρήθηκε μείωση κατά 16% (HR 0.84, 95% CI 0.71-0.99) των υποτροπών ΑΕΕ στην πενταετία. Ωστόσο, post hoc αναλύσεις έδειξαν ότι η ατορβαστατίνη μείωσε μεν τα ισχαιμικά ΑΕΕ κατά 22% (HR 0.78, 95% CI 0.66-0.94), αύξησε δε τα αιμορραγικά κατά 66% (HR 1.66, 95% CI 1.08-2.55). Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών των στατινών [27], που περιέλαβε 165.792 άτομα, έδειξε ότι, στη δευτερογενή πρόληψη του μη-καρδιοεμβολικού ισχαιμικού ΑΕΕ, η εντατική μείωση της LDL-C με τη χορήγηση στατινών ελάττωσε τον κίνδυνο υποτροπής του ΑΕΕ κατά 16% (RR 0.84, 95% CI 0.71-0.99,  $p=0.03$ ) και τον κίνδυνο μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος εν γένει κατά 20% (RR 0.80, 95% CI 0.69-0.92,  $p=0.002$ ).

Στην ιαπωνική μελέτη J-STARS [28], η πραβαστατίνη 10 mg qd, χορηγηθείσα επί πενταετία σε ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό ΑΕΕ, απέτυχε να μειώσει τις ολικές υποτροπές ΑΕΕ ή ΠΠΕ (HR 0.97, 95% CI 0.73-1.29,  $p=0.82$ ), ελάττωσε, ωστόσο, τα αθηροθρομβωτικά έμφρακτα (HR 0.33, 95% CI 0.15-0.74,  $p=0.0047$ ).

Αν και, σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, οι στατίνες δεν έχουν κάποιο ρόλο στη δευτερογενή πρόληψη του καρδιοεμβολικού ΑΕΕ, φαίνεται ότι θα μπορούσαν να ωφελήσουν και σ' αυτές τις περιπτώσεις. Από ανάλυση δεδομένων της Athens Stroke Registry [29], προέκυψε ότι οι ασθενείς με οφειλόμενο σε κολπική μαρμαρυγή ΑΕΕ που έλαβαν στατίνη είχαν

χαμηλότερη ολική θνητότητα (HR 0.49, 95% CI 0.26-0.92) και λιγότερα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα (HR 0.44, 95% CI 0.22-0.88), εν συγκρίσει προς τους ασθενείς που δεν έλαβαν (διάμεση παρακολούθηση 22 μήνες). Εν τούτοις, οι υποτροπές ΑΕΕ δεν επηρεάστηκαν (HR 0.47, 95% CI 0.22-1.01,  $p=0.053$ ).

Μετά τα αποτελέσματα της μελέτης SPARCL, υπήρξε ανησυχία για αύξηση του κινδύνου ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας από τη χορήγηση στατινών σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ. Οι φόβοι αυτοί δεν επιβεβαιώθηκαν. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 43 μελετών, που περιέλαβε 178.953 ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό ή αιμορραγικό ΑΕΕ, κατεδείχθη ότι οι στατίνες δεν αυξάνουν τον κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (RR 1.04, 95% CI 0.86-1.25) [30].

Πέραν των στατινών, υπάρχουν δεδομένα ότι και άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα προσφέρουν όφελος στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ. Στη μελέτη IMPROVE-IT, η προσθήκη της εξετιμίμπης στη σιμβαστατίνη μείωσε κατά 8,6% τον απόλυτο κίνδυνο νέου ΑΕΕ οιασδήποτε αιτιολογίας, σε ασθενείς που είχαν ήδη υποστεί ΑΕΕ πριν την τυχαιοποίησή τους (10.2% vs. 18.8%, HR 0.60, 95% CI 0.38-0.95,  $p=0.030$ ) [31].

Ενθαρρυντικά αποτελέσματα είχαμε και από τις μελέτες των αναστολέων της PCSK9. Στη FOURIER [32], η evolocumab πέτυχε 25% μείωση των νέων ισχαιμικών ΑΕΕ, σε ασθενείς που είχαν ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ· οι ασθενείς αυτοί αποτελούσαν, μάλιστα, το 19% του συνολικού

πληθυσμού της μελέτης (n=5.337). Ομοίως, στην ODYSSEY [33], η alirocumab πέτυχε 27% μείωση των νέων ισχαιμικών ΑΕΕ, σε ασθενείς που είχαν ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ· όμως, οι ασθενείς αυτοί αποτελούσαν, εδώ, μόλις το 3% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (n=611).

## ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Μέχρι πρότινος, το μόνο αντιδιαβητικό φάρμακο με αποδεδειγμένο όφελος στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ ήταν η ποogliταζόνη. Πράγματι, στη μελέτη PROACTIVE [34], η ποogliταζόνη μείωσε κατά 47% τα νέα ΑΕΕ (HR 0.53, 95% CI 0.34–0.85, p=0.0085), και κατά 28% τα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα (HR 0.72, 95% CI 0.52–1.00, p=0.0467), σε ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ (n=984). Μετα-ανάλυση [35] των τυχαιοποιημένων μελετών PROACTIVE, J SPIRIT [36] και IRIS [37] - στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με ΣΔ, νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, και ινσουλινοαντίσταση, αντιστοίχως, που είχαν ήδη υποστεί ΑΕΕ - έδειξε ότι η ποogliταζόνη μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής του ΑΕΕ κατά 32% (HR 0.68, 95% CI 0.50–0.92, p=0.01) και τον κίνδυνο μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος κατά 25% (HR 0.75, 95% CI 0.64–0.87, p=0.0001).

Από τα νεώτερα αντιδιαβητικά, μόνον οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 φαίνεται να παρέχουν κάποια προστασία έναντι του ΑΕΕ. Μετα-ανάλυση [38] 5 πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι μειώνουν τα συνολικά ΑΕΕ κατά

13% (RR 0.87, 95% CI 0.78-0.98, p=0.021), αλλά δεν μειώνουν τα θανατηφόρα ΑΕΕ (RR 0.84, 95% CI 0.60-1.17, p=0.29). Αντιθέτως, ούτε οι αναστολείς της DPP-4, ούτε οι αναστολείς του SGLT-2 βρέθηκε να αποφέρουν όφελος, ως προς την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ. Σε μετα-ανάλυση 3 πολυκεντρικών προοπτικών μελετών των αναστολέων της DPP-4 [39], ο κίνδυνος ΑΕΕ δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν γλιπτίνη και αυτών που ελάμβαναν placebo (OR 0.996, 95% CI 0.850-1.166, p=0.958). Ομοίως, μετα-ανάλυση 3 τυχαιοποιημένων μελετών των SGLT-2 αναστολέων [40] - στις οποίες συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ που έχρηζαν δευτερογενούς πρόληψης (16-23% του συνολικού πληθυσμού των δοκιμών) - έδειξε ότι τα φάρμακα αυτά δεν μειώνουν τον κίνδυνο του ΑΕΕ (HR 0.97, 95% CI 0.86-1.10, p=0.64).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πέραν των καθιερωμένων αντιαιμοπεταλιακών σχημάτων, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της τυκαγρελόρης και της σιλοσταζόλης σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, ενώ πολλά υποσχόμενος εμφανίζεται ο συνδυασμός ασπιρίνης - ριβαροξαμπάνης. Μολονότι ο συνδυασμός ασπιρίνης - κλοπιδογρέλης αντενδείκνυται για μακροχρόνια χορήγηση, αν δοθεί μόνον κατά τις τρεις πρώτες εβδομάδες μετά το οξύ επεισόδιο, σε ασθενείς με ήπιο ισχαιμικό ΑΕΕ ή υψηλού κινδύνου ΠΠΕ, υπερέχει της μονοθεραπείας με ασπιρίνη. Η τριπλή αντιαιμοπεταλιακή

αγωγή δεν έχει καμία θέση στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ. Τα αντιπηκτικά απέτυχαν, όταν χορηγήθηκαν σε ασθενείς με εμβολικό έμφρακτο ακαθόριστης προέλευσης (ESUS). Εκτός από τις στατίνες, και άλλα υπολιπιδαιμικά, όπως η εξετιμίμπη και οι αναστολείς της PCSK-9, φαίνεται να έχουν ρόλο στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ.

Από τα αντιδιαβητικά, η πογλιταζόνη παραμένει το φάρμακο εκλογής, ενώ και οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 φαίνεται να παρέχουν κάποια προστασία. Αντιθέτως, κανένα όφελος δεν προέκυψε από τους αναστολείς της DPP-4 και τους αναστολείς του SGLT-2.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Amarenco P, Lavalley PC, Monteiro Tavares L, et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018; 378: 2182-90.
2. Davis SM, Donnan GA. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2012; 366: 1914-22.
3. Ντάιος Γ, Ανδρικόπουλος Γ, Αρναούτογλου Ε και συν. Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. *Heart Vessels & Brain*, Ιανουάριος - Μάρτιος 2017.
4. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016; 388: 365-375.
5. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 375: 35-43.
6. Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 301-310.
7. Kim BJ, Lee EJ, Kwon SU, et al. Prevention of cardiovascular events in Asian patients with ischaemic stroke at high risk of cerebral haemorrhage (PICASSO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2018; 17: 509-518.
8. Ogawa A, Toyoda K, Kitagawa K, et al. Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke: a phase 3, randomised, non-inferiority trial (PRASTRO-I). *Lancet Neurol* 2019; 18: 238-247.
9. Lee M, Wu YL, Saver JL, et al. Is clopidogrel better than aspirin following breakthrough strokes while on aspirin? A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014; 4: e006672.
10. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Antiplatelet Regimen for Patients With Breakthrough Strokes While on Aspirin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48: 2610-2613.



11. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337.
12. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817-25.
13. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11-9.
14. Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation* 2015; 132: 40-6.
15. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379: 215-225.
16. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 363: k5108.
17. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 961-9.
18. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018; 391: 850-859.
19. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319-1330.
20. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation* 2019; 139: 1134-1145.
21. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke* 2015; 46 :176-81.
22. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018; 378: 2191-2201.
23. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019; 380: 1906-1917.
24. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, et al. Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019. [Epub ahead of print].
25. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058.
26. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.

27. Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453-63.
28. Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, et al. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study. *EBioMedicine* 2015; 2: 1071-8.
29. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Statin treatment is associated with improved prognosis in patients with AF-related stroke. *Int J Cardiol* 2014; 177: 129-33.
30. Ziff OJ, Banerjee G, Ambler G, Werring DJ. Statins and the risk of intracerebral haemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 75-83.
31. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017; 136: 2440-2450.
32. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722.
33. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107.
34. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865-73.
35. Lee M, Saver JL, Liao HW, et al. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48: 388-393.
36. Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, et al. Effects of pioglitazone for secondary stroke prevention in patients with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes: the J-SPIRIT study. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 1305-1316.
37. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321-1331
38. Barkas F, Elisaf M, Millionis H. Protection against stroke with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2019; 26: 559-565.
39. Barkas F, Elisaf M, Tsimihodimos V, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and protection against stroke: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2017; 43: 1-8.
40. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-39.

## Secondary stroke prevention: recent developments

**Georgios Kranidiotis**

Physician - Consultant in Internal Medicine

First Department of Internal Medicine, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

### ABSTRACT

Secondary stroke prevention is of great importance since, after a stroke or transient ischemic attack (TIA), the risk is high not only for a new stroke but also for any cardiovascular event. Secondary stroke prevention includes the investigation of pathogenesis, physical activity and nutritional recommendations, and medical treatment. Medical treatment is further divided into antihypertensive, hypolipidemic, antidiabetic and antithrombotic therapy. In this brief review, we discuss antithrombotic, hypolipidemic and antidiabetic therapy, focusing on recent interesting developments. In addition to established antiplatelet regimens, there exist data supporting the use of ticagrelor and cilostazol in specific patient groups, while the combination of aspirin plus rivaroxaban appears very promising. Although the combination of aspirin plus clopidogrel is contraindicated for long-term administration, when given only during the first three weeks after the acute episode, in patients with mild ischemic stroke or high-risk TIA, is superior to aspirin monotherapy. Triple antiplatelet therapy has no place in the secondary prevention of stroke. The anticoagulants failed when administered to patients with embolic stroke of undetermined source (ESUS). Besides statins, other hypolipidemic agents, such as ezetimibe and PCSK-9 inhibitors, seem to have a role in the secondary prevention of stroke. Concerning antidiabetics, pioglitazone remains the drug of choice, while GLP-1 receptor agonists also appear to provide some protection. In contrast, no benefit is derived from DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors.



**Keywords:** stroke, TIA, secondary prevention, antithrombotic treatment, hypolipidemic treatment



Citation

G. Kranidiotis. Secondary stroke prevention: recent developments. *Scientific Chronicles* 2019; 24(3): 266-276

Συγγραφέας επικοινωνίας: Γεώργιος Κρανιδιώτης, E-mail: [gekranid@hotmail.com](mailto:gekranid@hotmail.com)