

# Δευτερογενής Πρόληψη Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων



Νικόλαος Κακαλέτσος

Νικόλαος Κακαλέτσος, Χρήστος Σαββόπουλος, Απόστολος Ι. Χατζητόλιος  
Α΄ Προπαιδευτική παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ  
Τμήμα Καρδιαγγειακών Παθήσεων Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων –  
Stroke Unit

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Απόστολος Ι. Χατζητόλιος  
Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής  
Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,  
Στίλπωνος Κυριακίδη 1, 54636, Θεσσαλονίκη  
Τηλ: 2310994770, 2310993480, 6937017432  
Φαξ: 2310994773, 2310994918  
e-mail: axatzito@med.auth.gr

## Περίληψη

Η νοσηρότητα και θνησιμότητα των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) είναι μεγάλη και ως εκ τούτου η δευτερογενής πρόληψη με στόχο την πρόληψη υποτροπής ενός νέου ΑΕΕ μετά από παροδικό ή μόνιμο ισχαιμικό ΑΕΕ, είναι εξαιρετικά μεγάλης σημασίας. Σύμφωνα με τελευταίες μελέτες ο μέσος ετήσιος κίνδυνος υποτροπής του ΑΕΕ, από 8-15% έχει μειωθεί στο 3-4%, γεγονός στο οποίο φαίνεται να συνέβαλε η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών για την εντατικοποιημένη δευτερογενή πρόληψη μετά το ΑΕΕ. Ο κίνδυνος υποτροπής φαίνεται ότι σχετίζεται με την ταυτόχρονη συνύπαρξη και άλλων αγγειακών νοσημάτων (στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια, καρωτιδική νόσος), αλλά και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα) και συνεπώς η δευτερογενής πρόληψη του ΑΕΕ αποτελεί ουσιαστικά διασταυρούμενη πρόληψη και για τις άλλες καρδιαγγειακές κλινικές οντότητες, καθιστώντας καθοριστικής σημασίας την αντιμετώπιση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου με την ιδανική ρύθμιση όλων αυτών των παραγόντων. Η δευτερογενής πρόληψη σύμφωνα

με τις κατευθυντήριες οδηγίες μπορεί να αφορά τη φαρμακευτική ή και επεμβατική αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, των πιθανών αιτιών καρδιο- ή αγγειοεμβολικών ΑΕΕ, τη σύγχρονη αντιμετώπιση τυχόν συνυπαρχόντων καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και την τροποποίηση παραγόντων που αφορούν έξεις και συνήθειες με την υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής. Σε ορισμένους επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης και η επεμβατική αντιμετώπιση (ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική) σημαντικών αρτηριακών στενώσεων, κυρίως στον εξωκρανικό χώρο (καρωτίδες, σπονδυλικές αρτηρίες).

## Secondary stroke prevention

Nikolaos Kakaletsis· Christos Savvopoulos, Apostolos Hatzitolios  
1st Propedeutic Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital of Thessaloniki  
Unit of Cardiovascular Diseases - Stoke Unit

### Summary

Stroke and transient ischaemic attack are major health problems and a leading cause of morbidity and mortality. These patients are at significant risk of subsequent new stroke, highlighting the great importance of secondary prevention interventions. Indeed, according to recent studies, the average annual risk (8-15%) of recurrent stroke has fallen to 3-4%, which was attributed to guidelines implementation after stroke. This risk appears to be related with other cardiovascular diseases (coronary artery disease, peripheral artery disease, carotid artery disease) and cardiovascular risk factors (such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, smoking), and thus the secondary prevention of stroke is targeting to the overall cardiovascular risk by the optimal management of each one of all these risk factors. Secondary prevention includes the optimal medical treatment and management of all cardiovascular diseases, cardiovascular risk factors, cardioembolic and non-cardioembolic causes of stroke, modification and adopting of a healthy lifestyle. Finally, invasive treatment (endarterectomy or angioplasty) of severe mainly extracranial arterial stenoses, may be used in selected stroke patients as a secondary prevention.

### Εισαγωγή

Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα εξαιτίας των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) είναι μεγάλη. Σε αυτό συμβάλλουν τόσο η αναπηρία ως αποτέλεσμα του νευρολογικού ελλείμματος, όσο και ο κίνδυνος υποτροπής ενός νέου ΑΕΕ. Ως εκ τούτου, η δευτερογενής πρόληψη που έχει ως στόχο την πρόληψη εμφάνισης ενός νέου ΑΕΕ μετά

από παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ (ΠΙΕ) ή το πρώτο ΑΕΕ, είναι εξαιρετικά μεγάλης σημασίας.

Από το 80-85% των ασθενών που επιβιώνουν μετά το πρώτο ισχαιμικό ΑΕΕ (1), το 8-15% αυτών εμφανίζουν δεύτερο ΑΕΕ μέσα στον πρώτο χρόνο, κίνδυνος που είναι 15 φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού και ο οποίος είναι μεγαλύτερος τις πρώτες εβδομάδες

και στη συνέχεια μειώνεται (2, 3), φθάνοντας συνολικά στο 30% στην πενταετία (4). Σε ότι αφορά το ΠΙΕ, πρόσφατες μελέτες προσδιορίζουν την πιθανότητα εμφάνισης εγκατεστημένου ΑΕΕ μετά το ΠΙΕ σε 4-20% μέσα στις πρώτες 90 ημέρες, ενώ τα μισά επεισόδια από αυτά εκτιμάται ότι θα εμφανισθούν εντός του πρώτου 48ώρου (3, 5). Μάλιστα, σύμφωνα με τελευταίες μελέτες, ο μέσος ετήσιος κίνδυνος υποτροπής του ΑΕΕ έχει μειωθεί στο 3-4%, φαινόμενο στο οποίο φαίνεται να συνέβαλε η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών για την εντατικοποιημένη δευτερογενή πρόληψη μετά το ΑΕΕ (6).

Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται ότι σχετίζεται με την ταυτόχρονη συνύπαρξη άλλων αγγειακών νοσημάτων (στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια, καρωτιδική νόσος), αλλά και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα) και συνεπώς η δευτερογενής πρόληψη του ΑΕΕ αποτελεί ουσιαστικά διασταυρούμενη πρόληψη και για τις άλλες καρδιαγγειακές κλινικές οντότητες, καθιστώντας καθοριστικής σημασίας την αντιμετώπιση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου με την ιδανική ρύθμιση όλων αυτών των παραγόντων κινδύνου (7).

Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να υπολογισθεί με τη χρήση διαφόρων υπολογιστικών μοντέλων, όπως το ABCD2 για τα ΠΙΕ (8) και τα Essen Stroke Risk (9) και Stroke Prognostic Instrument II (10) για μικρής βαρύτητας ΑΕΕ και ΠΙΕ. Οι ασθενείς με ΑΕΕ (ή ΠΙΕ) αποτελούν ασθενείς με έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο και άρα ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ότι αυτό συνεπάγεται από πλευράς εντατικότερης ρύθμισης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και αυστηρότερες τιμές στόχους.

Η δευτερογενής πρόληψη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες μπορεί να αφορά τη φαρμακευτική ή και επεμβατική αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, των πιθανών αιτιών καρδιο- ή αγγειοεμβολικών ΑΕΕ, τη σύγχρονη αντιμετώπιση τυχόν συνυπαρχόντων καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και την τροποποίηση παραγόντων που αφορούν έξεις και συνήθειες με την υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής. Σε ορισμένους επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης και η επεμ-

βατική αντιμετώπιση (ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική) σημαντικών αρτηριακών στενώσεων, κυρίως στον εξωκρανιακό χώρο (καρωτίδες, σπονδυλικές αρτηρίες).

Είναι σημαντικό να εμπεδωθεί ότι η δευτερογενής πρόληψη αρχίζει ήδη από την οξεία φάση του ΑΕΕ κατά τη νοσηλεία του ασθενούς. Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά κυρίως στην αντιμετώπιση του ασθενούς από πλευράς δευτερογενούς πρόληψης μετά την έξοδό του από το νοσοκομείο.

### Ιδανική ρύθμιση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου

#### • Αρτηριακή Υπέρταση

Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα δευτερογενούς πρόληψης του ισχαιμικού ΑΕΕ, καθώς η ΑΥ αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα κινδύνου, τόσο σε επίπεδο πρωτογενούς, όσο και δευτερογενούς πρόληψης. Ο επιπολασμός της ΑΥ στους ασθενείς που έχουν υποστεί προσφάτως ΑΕΕ είναι ~70%. (3) Ενώ ο κίνδυνος να υποστεί κάποιος ΑΕΕ σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), η σχέση τους με τον κίνδυνο για νέο ΑΕΕ είναι λιγότερο μελετημένος, αλλά ενδεχομένως να είναι παρόμοιος (11). Από σχετικές μελέτες (HOPE, PROGRESS, ACCESS, MOSES, PRoFESS) φαίνεται ότι η αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενείς που υπέστησαν ΑΕΕ ή ΠΙΕ ελαττώνει τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ (RR:0,78, 95%CI:0,68-0,90) (12, 13). Μάλιστα, η ελάττωση αυτή των ΑΕΕ φαίνεται ότι τείνει να είναι μεγαλύτερη, όσο μεγαλύτερη είναι η ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), ανεξαρτήτως των τιμών της ΑΠ και του τύπου του ΑΕΕ. Συνεπώς, η ΑΠ πρέπει να ελαττώνεται και να παρακολουθείται επ' αόριστον μετά από ΑΕΕ και ΠΙΕ. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας και Εταιρείας Εγκεφαλικών (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA) (14) ως στόχος ΑΠ, τίθενται επίπεδα κατώτερα των 140/90mmHg, μετά όμως από την παρέλευση κάποιων ημερών από το οξύ ΑΕΕ. Για την επίτευξη της ΑΠ-στόχου, συνδυάζονται αλλαγές και υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής (ελάττωση κατανάλωσης άλατος, αλκοόλ, σωματικού βάρους και αύξηση της κατανάλωσης φρούτων και

λαχανικών και αερόβιας άσκησης), ενώ ΑΠ-στόχος <130mmHg τίθεται σε περίπτωση lacunar AEE. Μάλιστα, η επιλογή του αντιυπερτασικού επαφίεται στην απόφαση του ιατρού αναλόγως με το προφίλ του ασθενούς, ενώ προτείνονται κυρίως τα διουρητικά ή/και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.

#### • Διαταραχές του Μεταβολισμού της Γλυκόζης και Σακχαρώδης διαβήτης

Οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης στις οποίες περιλαμβάνονται: ο προ-διαβήτης (διαταραχή γλυκόζης νηστείας και διαταραχή ανοχής γλυκόζης) και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου 1 και 2 (15), συναντώνται στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών που έχουν υποστεί ένα ΑΕΕ, με το ποσοστό αυτό να αγγίζει το 60-70% (7, 16, 17). Δεν υπάρχει κάποια μεγάλη κλινική μελέτη για τη δευτερογενή πρόληψη μετά το ΑΕΕ που να εξετάζει ειδικές παρεμβάσεις που αφορούν τον προ-διαβήτη και το ΣΔ και γι' αυτό το λόγο η αντιμετώπισή τους γίνεται βάσει των μελετών σε ασθενείς χωρίς ΑΕΕ ή σε μικτούς πληθυσμούς. Σε κάθε περίπτωση, συστήνεται ο έλεγχος όλων των ασθενών με ΑΕΕ για διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, σε απώτερο όμως χρόνο μακριά από την οξεία φάση του ΑΕΕ (παρατηρείται αντιδραστικά παροδική αύξηση των επιπέδων γλυκόζης) ή εναλλακτικά με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c). Σε περίπτωση επιβεβαίωσης της νόσου, συστήνεται η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών των επιστημονικών ιατρικών εταιρειών για το σακχαρώδη διαβήτη όπως της American Diabetes Association (14, 18).

#### • Δυσλιπιδαιμία

Σημαντικό μέρος της δευτερογενούς πρόληψης μετά το ΑΕΕ περιλαμβάνει και η ρύθμιση των επιπέδων του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών και κυρίως της LDL-χοληστερόλης. Μεγάλες μελέτες, όπως η SPARCL και η μελέτη Heart Protection Study έδειξαν ότι η θεραπεία με ατορβαστατίνη και σιμβαστατίνη αντιστοίχως μειώνει τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ (19, 20). Βέβαια, και στις δυο μελέτες παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του κινδύνου αιμορραγικού ΑΕΕ μετά την θεραπεία με στατίνη. Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν στη δευτερογενή πρόληψη, χορήγηση στατίνης με εντατική μείωση των επιπέδων του λιπιδαιμικού προφίλ

σε ασθενείς με αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας ΑΕΕ και LDL-χοληστερόλη  $\geq 100\text{mg/dL}$ . Γενικά, συστήνεται η θεραπεία των ασθενών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των αντίστοιχων επιστημονικών ιατρικών εταιρειών αθηροσκλήρωσης (21, 22).

#### • Παχυσαρκία - Μεταβολικό Σύνδρομο

Η παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος  $\geq 30$ ) αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και κατ' επέκταση και πρώιμη θνητότητα. Η συσχέτιση αυτή αποδίδεται στη συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης, αντίστασης στην ινσουλίνη, σακχαρώδους διαβήτη και φλεγμονωδών διαδικασιών σε αυτούς τους ασθενείς (23). Ωστόσο, στους ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί ΑΕΕ, η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και νέου ΑΕΕ είναι αμφιλεγόμενη και δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα πλήρως. Μάλιστα, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς με ΑΕΕ έχουν μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν μελλοντικά κάποιο μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα (24). Η παρατήρηση αυτή είναι γνωστή και ως «παράδοξο της παχυσαρκίας», αλλά τελικώς φαίνεται πως αποτελεί προϊόν στατιστικού σφάλματος, καθώς είναι γνωστό ότι η απώλεια βάρους βελτιώνει όλους τους μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (23).

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι γνωστό ότι αποτελεί κλασικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων (25), μάλιστα στους ασθενείς με ΑΕΕ ο επιπολασμός του ΜΣ κυμαίνεται από 30% έως 50% (26). Ο κλασικός ορισμός του ΜΣ περιλαμβάνει την ταυτόχρονη ύπαρξη στον ίδιο ασθενή τουλάχιστον 3 από τις ακόλουθες διαταραχές: αυξημένη περιμέτρο μέσης, υπερχοληστερόλαια ( $\geq 150\text{mg/dL}$ ), χαμηλή HDL-C ( $< 40\text{mg/dL}$  (για τους άνδρες) και  $< 50\text{mg/dL}$  (για τις γυναίκες)), ΑΠ  $\geq 130/85\text{mmHg}$  και γλυκόζη νηστείας  $\geq 100\text{mg/dL}$  (25).

Ωστόσο, το όφελος από την ανίχνευση και την κατηγοριοποίηση των ασθενών με ΑΕΕ σε σχέση με την ύπαρξη του ΜΣ δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Σε κάθε περίπτωση, σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΑΕΕ και έχουν ΜΣ θα πρέπει να συστήνεται αλλαγή του τρόπου ζωής κυρίως με δίαιτα, φυσική άσκηση και μείωση του σωματικού βάρους με στόχο την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (14). Προφανώς, ο έλεγχος και η ρύθμιση των επιμέρους συνι-

στωσών του ΜΣ, όπως η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση που αποτελούν κλασικούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, είναι απαραίτητη.

#### • Υπνική άπνοια

Οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο αποτελούν όχι μόνο παράγοντα κινδύνου, αλλά και συνέπεια του ΑΕΕ και σχετίζονται με δυσμενέστερη μακροπρόθεσμη έκβαση και αυξημένη θνησιμότητα (27). Πάνω από το 50% των ασθενών με ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ εμφανίζουν διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι περισσότεροι του τύπου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (28). Παρόλο τον υψηλό επιπολασμό της σε αυτούς τους ασθενείς, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η υπνική άπνοια δεν διαγιγνώσκεται ή/και δεν θεραπεύεται. Η συνεχής χορήγηση οξυγόνου με μάσκα θετικής πίεσης (CPAP) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στην αποφρακτική υπνική άπνοια και συστήνεται η εφαρμογή της στις περιπτώσεις που αυτή διαγιγνώσκεται σε ασθενείς με ΑΕΕ, καθώς φαίνεται ότι βελτιώνει την έκβαση (14).

#### • Φυσική Δραστηριότητα

Είναι γνωστό ότι η φυσική δραστηριότητα βελτιώνει τους παράγοντες κινδύνου ΑΕΕ, με πτώση της ΑΠ, βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, μείωση του σωματικού βάρους αλλά και βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθελίου και του μεταβολισμού των λιπιδίων (29-31). Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη που να εξετάζει την επίδραση της φυσικής άσκησης ως παρέμβαση δευτερογενούς πρόληψης στο ΑΕΕ.

Ωστόσο, οι επιδράσεις αυτές, συνεπικουρούμενες από τα έμμεσα οφέλη της αερόβιας άσκησης μέσω της βελτίωσης της καρδιαγγειακής ευεξίας, της βελτίωσης της κινητικότητας, ισορροπίας και αντοχής (32) οδήγησαν στο να συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες η σύσταση για μέτριας με έντονης έντασης αερόβιας άσκησης για τους ασθενείς που έχουν την ικανότητα, τουλάχιστον 3-4 φορές την εβδομάδα (14).

#### • Διατροφή

Η σχέση της διατροφής στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης ΑΕΕ μπορεί να σχετίζεται είτε κυρίως με υπερσιτισμό – παχυσαρκία, είτε με υποσιτισμό. Γενικά, συστήνεται η εξατομικευμένη παρακο-

λούθηση από διατροφολόγο και η υιοθέτηση Μεσογειακού τύπου διατροφής πλούσιας σε λαχανικά, φρούτα, φυτικές ίνες, τροφές χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, γαλακτοκομικά προϊόντα, πουλκερικά, ψάρια, όσπρια, ελαιόλαδο και ξηρούς καρπούς και περιορισμένη κατανάλωση γλυκών και κόκκινων κρεάτων (14, 33). Δεν συστήνεται η λήψη βιταμινούχων συμπληρωμάτων (34), ενώ η ελάττωση του προσλαμβανόμενου νατρίου από 3,3 σε 2,5 και <1,5mg/d σταδιακά, ελαττώνει την ΑΠ (35).

#### • Κάπνισμα

Σε αντίθεση με την πληθώρα δεδομένων για την σχέση καπνίσματος και κινδύνου για το πρώτο ΑΕΕ, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για τη δευτερογενή πρόληψη. Στη μελέτη, Cardiovascular Health Study το κάπνισμα σχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για υποτροπή εκδήλωσης ΑΕΕ (HR, 2,06, 95% CI: 1,39–3,56) (36). Δεδομένα που αφορούν τις επιβλαβείς συνέπειες του καπνίσματος αλλά και μελέτες παρατήρησης για τα οφέλη από τη διακοπή του, αρκούν για την σύσταση διακοπής της επιβλαβούς αυτής συνήθειας και σε ασθενείς με πρόσφατο ΑΕΕ ή ΠΙΕ (37).

#### • Αλκοόλ

Για τα ισχαιμικά ΑΕΕ, φαίνεται να υπάρχει σχέση καμπύλης «J» μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και κινδύνου ΑΕΕ. Μικρή έως μέτρια κατανάλωση (μέχρι ≈1 ποτό/ημέρα στις γυναίκες και έως ≈2 ποτά/ημέρα για τους άνδρες) φαίνεται να δρα προστατευτικά, ενώ μεγαλύτερες ποσότητες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΑΕΕ (38). Για τα αιμορραγικά ΑΕΕ όμως η κατανάλωση οποιασδήποτε ποσότητας αλκοόλ έχει σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο (39).

#### • Υποκατάσταση στην εμμηνόπαυση

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν προφυλάσσει δευτερογενώς από τον κίνδυνο αγγειακών συμβαμάτων και ενδεχομένως να αυξάνει τη βαρύτητα των ΑΕΕ (40).

### Φαρμακευτική αγωγή σε ΑΕΕ ή ΠΙΕ μη καρδιοεμβολικής αιτιολογίας

Από τον FDA έχουν εγκριθεί τέσσερα διαφορετικά αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με



ΑΕΕ ή ΠΙΕ μη καρδιοεμβολικής αιτιολογίας: ασπιρίνη, συνδυασμός ασπιρίνης/διπιριδαμόλης, κλοπιδογρέλη και τικλοπιδίνη. Η θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στους ασθενείς αυτούς ελαττώνει τα αγγειακά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένων των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των μη θανατηφόρων ΑΕΕ και των αγγειακής αιτιολογίας θανάτων, περίπου κατά 22% (RR 0,78: 95% CI: 0,76-0,80) (41).

Μετα-ανάλυση έντεκα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών της ασπιρίνης για δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ έδειξε μια μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 13% (95% CI: 6-19) για όλα τα καταληκτικά σημεία: ΑΕΕ, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), και καρδιαγγειακός θάνατος (42). Η ασπιρίνη ανεξάρτητα της χορηγούμενης δόσης (50 έως 1.500 mg ημερησίως) μειώνει τις υποτροπές (43), αν και οι υψηλές δόσεις (>150mg ημερησίως) αυξάνουν τις επιπλοκές από το γαστρεντερικό και τα επεισόδια αιμορραγίας (44).

Στη μελέτη CAPRIE, φάνηκε ότι η κλοπιδογρέλη (ανταγωνιστής του υποδοχέα ADP των αιμοπεταλίων), σε σύγκριση με την ασπιρίνη σχετίζονταν με χαμηλότερο –έστω και στατιστικά μη σημαντικό– επίσηο κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ, ΟΕΜ ή καρδιαγγειακού θανάτου (7,15% vs 7,71%,  $p=0,260$ ) μετά το ΑΕΕ (45). Στη μελέτη PRoFESS, σε 20.332 ασθενείς με μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ που παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 2,5 χρόνων, βρέθηκε 8,8% ποσοστό υποτροπής ΑΕΕ στους ασθενείς που λάμβαναν κλοπιδογρέλη σε σύγκριση με το 9% αυτών που λάμβαναν συνδυασμό ασπιρίνης/διπιριδαμόλης (HR:1,01, 95% CI: 0,92-1,11) (46).

Η διπιριδαμόλη αναστέλλει την φωσφοδιεστεράση και επαυξάνει την σχετιζόμενη με την προστακυκλίνη αναστολή συσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η δράση της, συγχρηγούμενη με ασπιρίνη σε ασθενείς με ΠΙΕ ή ΑΕΕ έχει εξετασθεί σε τέσσερις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (ESPS-1, ESPS-2, ESPRIT, ProFESS) (46-49). Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι ο συνδυασμός αυτός είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικός στη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με ασπιρίνη, αλλά λιγότερο καλά ανεκτός από τους ασθενείς.

Σύμφωνα με τη μελέτη MATCH, ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης σε σύγκριση με τη

μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη δεν ελαττώνει τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ, εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακής αιτιολογίας θανάτου ή επανεισγώγης στο νοσοκομείο (50). Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός αυτός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας κατά 1,3%. Ο συνδυασμός αυτός έχει μελετηθεί επιπλέον σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη σε τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (SPS3, CHARISMA, FASTER, CHANCE) (51-54), Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, δεν συστήνεται η μακροχρόνια χορήγηση του συνδυασμού αυτού μετά από ήπιο ΑΕΕ ή ΠΙΕ καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγικών συμβαμάτων (14).

Η τικλοπιδίνη, ένας αποτελεσματικός ανταγωνιστής του υποδοχέα της ADP των αιμοπεταλίων, έχει αξιολογηθεί σε τρεις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ασθενών με ΑΕΕ, ωστόσο λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών και της ύπαρξης νεότερων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων χρησιμοποιείται ελάχιστα σήμερα στη καθ' ημέρα κλινική πράξη (14).

Η τριφλουζάλη έχει παραπλήσια αποτελεσματικότητα με την ασπιρίνη και λιγότερες παρενέργειες (55) και συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες του European Stroke Organization για τη χορήγηση της ως εναλλακτική μονοθεραπεία στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ (56). Άλλοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες που μελετήθηκαν στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ είναι η σιλοσταζόλη (αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης), της οποίας η κυκλοφορία έχει εγκριθεί πρόσφατα και στη Ελλάδα με ένδειξη την διαλείπουσα χωλότητα (περιφερική αρτηριακή νόσος) (57), η σαρπογρελάτη (εκλεκτικός ανταγωνιστής 5-HT<sub>2A</sub>) (58) και η τεροτρομπάνη (αναστολέας υποδοχέων της θρομβοξάνης) (59).

Η χορήγηση αντιπηκτικών από του στόματος σε ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ δεν υπερέρχει έναντι της ασπιρίνης, ενώ προκαλεί περισσότερες αιμορραγίες και γι' αυτό το λόγο δεν συνίσταται η χορήγηση τους (Μελέτες WARSS, SPIRIT, ESPRIT) (14). Εξαιρούνται ειδικές περιπτώσεις, όπως η ύπαρξη ατρακτοειδών ανευρυσμάτων της βασικής αρτηρίας, διαχωρισμού της σπονδυλικής αρτηρίας ή συνύπαρξης ανοικτού ωοειδούς τρήματος με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή ανεύρυσμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και θρομβοφιλίας (56).

Η δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς που εκδηλώνουν ΑΕΕ ενώ βρίσκονται ήδη υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν έχει αποσαφηνισθεί. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται η επανεκτίμηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας και η αυστηρή ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου. Εναλλακτικά, θα μπορούσε να μη μεταβληθεί η χορηγούμενη αγωγή, να χορηγηθεί ή να προστεθεί κι άλλη αντιαιμοπεταλιακή ουσία, ή να ξεκινήσει η χορήγηση αντιπηκτικών, χωρίς όμως να υπάρχουν κλινικές μελέτες που να εξετάζουν το συγκεκριμένο θέμα (14, 56).

### Φαρμακευτική αγωγή σε ΑΕΕ ή ΠΙΕ καρδιοεμβολικής αιτιολογίας

#### • Κολπική Μαρμαρυγή

Η βασικότερη επιπλοκή στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι το ΑΕΕ. Υπολογίζεται ότι το 10-12% όλων των ισχαιμικών ΑΕΕ οφείλονται στην ΚΜ (60). Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να εκτιμηθεί με το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (61). Δεδομένα από πολλές κλινικές μελέτες έδειξαν το όφελος της αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς σε ότι αφορά την πρωτογενή αλλά και δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ. Η θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (θεραπευτικός στόχος INR 2,0-3,0) (62) ή και με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (arixaban, dabigatran, rivaroxaban) (63-65) συστήνεται στις περιπτώσεις μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ, λαμβάνοντας υπόψη τους επιμέρους παράγοντες κινδύνου, το κόστος, την επιθυμία του ασθενούς, φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά (νεφρική λειτουργία, ρύθμιση INR) (14). Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν δείξει σε μεγάλες μελέτες (ROCKET AF, RE-LY, AVVEROES, ARISTOTLE) (63, 65-67) ισοδυναμία και ασφάλεια σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται τις πρώτες 14 ημέρες από το ΑΕΕ, εκτός και αν υπάρχουν παράγοντες που προδιαθέτουν σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγικής μετατροπής (όπως, μεγάλο έμφρακτο, αιμορραγική μετατροπή στην αρχική απεικόνιση, αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση, αιμορραγική διάθεση) (68). Επίσης, χρήσιμο εργαλείο για τον υπολογισμό του κινδύνου αιμορραγίας στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά αποτελεί το προγνωστικό μοντέλο HAS-BLED (69).

Ο συνδυασμός από του στόματος αντιπηκτικά με

αντιαιμοπεταλιακά στη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΚΜ και ΑΕΕ, συστήνεται μόνο σε αυτούς με πρόσφατο ΟΕΜ και τοποθέτηση stent (14, 62). Μάλιστα στους ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν τα από του στόματος αντιπηκτικά (αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, επιθυμία του ασθενούς, ανεπαρκής συμμόρφωση παρακολούθησης του INR) μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, υπάρχουν μελέτες που ερευνούν την σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου με τη συσκευή WATCHMAN ως μέθοδος δευτερογενούς πρόληψης ΑΕΕ στους ασθενείς με ΚΜ (70).

#### • Βαλβιδοπάθειες

Ο κίνδυνος για ΑΕΕ σε ασθενή με βαλβιδοπάθεια εξαρτάται από το είδος και τη βαρύτητα της βλάβης. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου συνήθως λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των Καρδιολογικών Επιστημονικών Εταιρειών, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις τίθεται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή και καθόλου. Γενικά, σε όλες τις περιπτώσεις θα πρέπει να αξιολογείται ταυτόχρονα ο κίνδυνος για θρομβοεμβολή, αλλά και για αιμορραγία (14).

#### • Ανοικτό Ωοειδές Τρήμα

Αναφορές περιπτώσεων και προοπτικές μελέτες συσχετίζουν την ύπαρξη ανοικτού ωοειδούς τρήματος (Patent foramen ovale - PFO) με κρυψιγενή ΑΕΕ σε μικρότερης και μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (71). Σε ασθενείς με ανοικτό ωοειδές τρήμα ο συνολικός κίνδυνος υποτροπής είναι μικρός. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την υπεροχή της αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενής με PFO. Ωστόσο, συστήνεται η έναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, εκτός από τις περιπτώσεις που συνυπάρχει εστία φλεβικής θρόμβωσης, όπου έχει ένδειξη η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής και επί αντενδείξεων αυτής, συστήνεται η τοποθέτηση φίλτρου στη κάτω κοίλη φλέβα (14).

### Επεμβατική αντιμετώπιση: Ενδαρτηρεκτομή και Αγγειοπλαστική

#### • Καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή

Τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (VASC, NASCET, ECST) έχουν δείξει ότι καρωτιδική ενδαρ-

τηρεκτομή ταυτόχρονα με φαρμακευτική θεραπεία ελαττώνει τον κίνδυνο νέου, σοβαρού ΑΕΕ ή θανάτου κατά 7,1% σε σύγκριση με μόνο την φαρμακευτική θεραπεία, σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού αθηροσκληρωτική καρωτιδική στένωση (>70%) (72-74). Επιπλέον, οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή δεν ελαττώνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ στους ασθενείς με στενώσεις <50%. Η επέμβαση αυτή συστήνεται να πραγματοποιείται το συντομότερο δυνατόν (ιδανικά εντός διαστήματος 2 εβδομάδων) μετά από το πιο πρόσφατο ΑΕΕ (14, 75).

#### • Αγγειοπλαστική της καρωτίδας με τοποθέτηση stent

Η αγγειοπλαστική (τοποθέτηση stent) στην καρωτιδική αρτηρία είναι μία λιγότερο επεμβατική διαδερμική επέμβαση με αρκετές μελέτες να την συγκρίνουν με την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης (SAPPHIRE, CAVATAS, SPACE, EVA-3S, ICSS, CREST) (76-79).

Η αγγειοπλαστική φαίνεται να έχει παρόμοιο κίνδυνο επιπλοκών με την ενδαρτηρεκτομή στους νεότερους ασθενείς (<70 ετών), ενώ στους μεγαλύτερους, η ενδαρτηρεκτομή σχετίζεται με καλύτερη έκβαση κυρίως στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν ανατομικές δυσκολίες στη καρωτιδική αρτηρία, για

την πραγματοποίησή της. Επιπλέον, αμφότερες συστήνεται να πραγματοποιούνται σε κέντρα όπου η συχνότητα των περι-επεμβατικών επιπλοκών (ΑΕΕ, θάνατος) είναι <6%. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να συνδυάζονται με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή όπως αντιαιμοπεταλιακά, στατίνες, και τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου (14).

#### • Αποφρακτική νόσος των ενδοκράνιων και των σπονδυλικών αρτηριών

Η αθηροσκλήρωση των ενδοκράνιων αγγείων αποτελεί την πιο κοινή αιτία ΑΕΕ παγκοσμίως με μεγάλο κίνδυνο υποτροπής (80). Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, συστήνεται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και ρύθμιση της ΑΠ ενώ η αγγειοπλαστική σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της μελέτης SAMMPRIS δεν συστήνεται (14, 81).

Η στένωση της εξωκράνιας μοίρας της σπονδυλικής αρτηρίας ευθύνεται για το 9% των ΑΕΕ της οπίσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας (82). Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν καταρχήν την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία (αντιαιμοπεταλιακά, ρύθμιση υπερλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης και αλλαγές στον τρόπο ζωής) και επί ενδείξεων (συμπτώματα παρά την φαρμακευτικής αγωγή) ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική επέμβαση (14).

### Βιβλιογραφία

1. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32(11):2559-66.
2. Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu JV, Svensson LW, Schopflocher DP. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology*. 2004;62(11):2015-20.
3. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62(4):569-73.
4. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1994;25(2):333-7.
5. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005;36(4):720-3.
6. Hong KS, Yegiaian S, Lee M, Lee J, Saver JL. Declining stroke and vascular event recurrence rates in secondary prevention trials over the past 50 years and consequences for current trial design. *Circulation*. 2011;123(19):2111-9.
7. Kotsaftis P, Ntaios G, Savopoulos C, Kiparoglou R, Agapakis D, Baltatzi M, et al. Trend in incidence of cardiovascular risk factors in elderly and over-aged stroke patients between 2003 and 2007 in Greece. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50(3):e31-5.
8. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369(9558):283-92.
9. Weimar C, Diener HC, Alberts MJ, Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued



10. Health (REACH) registry. *Stroke*. 2009;40(2):350-4.
11. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Makuch RW, Sarrel PM, Roberts RS, et al. The stroke prognosis instrument II (SPI-II) : A clinical prediction instrument for patients with transient ischemia and nondisabling ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(2):456-62.
12. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35(4):1024.
13. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(11):2741-8.
14. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009;32(11):1032-40.
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
16. Tziomalos K, Spanou M, Bouziana SD, Papadopoulou M, Giampatzis V, Kostaki S, et al. Type 2 diabetes is associated with a worse functional outcome of ischemic stroke. *World J Diabetes*. 2014;5(6):939-44.
17. Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes care*. 2006;29(4):792-7.
18. Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Garrity BM, Sorkin JD, Goldberg AP, et al. High prevalence of abnormal glucose metabolism and poor sensitivity of fasting plasma glucose in the chronic phase of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(5-6):368-71.
19. (7) Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S41-8.
20. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2006;355(6):549-59.
21. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative G. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363(9411):757-67.
22. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
23. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.
24. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*. 2013;44(1):278-86.
25. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Sawari P, Vemou A, Pappa T, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke*. 2011;42(1):30-6.
26. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
27. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2004;173(2):363-9.
28. Cereda CW, Petrini L, Azzola A, Ciccone A, Fischer U, Gallino A, et al. Sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: effects on short- and long-term outcome and efficacy of treatment with continuous positive airways pressure--rationale and design of the SAS CARE study. *Int J Stroke*. 2012;7(7):597-603.
29. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2010;6(2):131-7.
30. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):787-98.
31. Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schrock H, et al. Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol*. 2003;54(5):582-90.
32. Schenk S, Horowitz JF. Acute exercise increases triglyceride synthesis in skeletal muscle and prevents fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1690-8.
33. Duncan P, Studenski S, Richards L, Gollub S, Lai SM, Reker D, et al. Randomized clinical trial of therapeutic exercise in subacute stroke. *Stroke*. 2003;34(9):2173-80.

33. Apostolopoulou M, Michalakis K, Miras A, Hatzitolios A, Savopoulos C. Nutrition in the primary and secondary prevention of stroke. *Maturitas*. 72. Ireland: 2012 Elsevier Ireland Ltd; 2012. p. 29-34.
34. Ntaios GC, Savopoulos CG, Chatzinikolaou AC, Kaiafa GD, Hatzitolios A. Vitamins and stroke: the homocysteine hypothesis still in doubt. *Neurologist*. 2008;14(1):2-4.
35. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3-10.
36. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*. 2005;65(6):835-42.
37. Taylor DH, Jr., Hasselblad V, Henley SJ, Thun MJ, Sloan FA. Benefits of smoking cessation for longevity. *Am J Public Health*. 2002;92(6):990-6.
38. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
39. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010;10:258.
40. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345(17):1243-9.
41. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
42. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):255.
43. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(2):197-9.
44. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325(18):1261-6.
45. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.
46. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-51.
47. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. The ESPS Group. *Lancet*. 1987;2(8572):1351-4.
48. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1-2):1-13.
49. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9523):1665-73.
50. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331-7.
51. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367(9):817-25.
52. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17.
53. Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Li H, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11-9.
54. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):961-9.
55. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD004296.
56. Committee ESOEE, Committee EW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507.
57. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(10):959-68.
58. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, et al. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke*. 2008;39(6):1827-33.
59. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PER-

- FORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2011;377(9782):2013-22.
60. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517-84.
  61. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *The American journal of medicine*. 2011;124(2):111-4.
  62. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
  63. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
  64. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Walentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6.
  65. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
  66. Khoo CW, Lip GY. Insights from the dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (RE-LY) trial. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(4):685-7.
  67. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J*. 2010;159(3):348-53 e1.
  68. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e601S-36S.
  69. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
  70. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374(9689):534-42.
  71. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2262-8.
  72. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-53.
  73. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235-43.
  74. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991;266(23):3289-94.
  75. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke*. 2011;42(8):e464-540.
  76. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):755-63.
  77. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):985-97.
  78. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1660-71.
  79. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368(9543):1239-47.
  80. Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*. 2008;39(8):2396-9.
  81. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9914):333-41.
  82. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS, et al. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol*. 1998;55(4):470-8.