

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ.

Ένας κλινικός οδηγός από τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών

ΒΑΣΙΛΗΣ ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ^{1,2}, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΝΤΑΪΟΣ^{1,3}, ΣΟΦΙΑ ΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΥ⁴, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ε. ΔΑΦΟΥΛΑΣ⁵, ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΛΙΟΝΤΖΑΚΗΣ⁶, ΕΛΕΝΗ ΚΟΡΟΜΠΟΚΗ^{1,4,7}, ΜΑΓΔΑ ΚΡΟΜΜΥΔΑ⁸, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΑΡΙΤΣΗΣ^{1,3}, ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΜΑΝΙΟΣ⁹, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΗΛΙΩΝΗΣ^{1,10}, ΔΗΜΟΣ ΜΗΤΣΙΚΩΣΤΑΣ⁴, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΜΠΑΡΓΙΩΤΑΣ¹¹, ΑΝΔΡΕΑΣ ΞΑΝΘΗΣ¹², ΚΥΡΙΑΚΗ ΠΑΡΟΥΤΟΓΛΟΥ¹³, ΑΝΔΡΟΝΙΚΗ ΠΛΩΜΑΡΙΤΟΓΛΟΥ^{1,14}, ΧΡΗΣΤΟΣ ΣΑΒΒΟΠΟΥΛΟΣ¹⁵, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΠΕΓΓΟΣ^{1,4}, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΑΚΗΣ^{1,16}, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ¹⁵, ΑΝΔΡΕΑΣ ΧΑΡΙΔΗΜΟΥ¹⁷, ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΧΑΤΖΗΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ^{18,19}, ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΧΑΤΖΗΤΟΛΙΟΣ^{1,15}, ΚΛΕΑΡΧΟΣ ΨΥΧΟΓΙΟΣ¹⁶, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΒΕΜΜΟΣ¹

1. Ελληνικός Οργανισμός Εγκεφαλικών
2. Stroke Service, Department of Neurosciences, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust and School of Medicine, Faculty of Medicine and Health, University of Leeds, United Kingdom
3. Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα
4. Α΄ Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
5. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
6. Μονάδα Εγκεφαλικών Επεισοδίων, Γενικό Νοσοκομείο Χανίων, Χανιά
7. Division of Brain Sciences, Department of Stroke Medicine, Imperial College, London, United Kingdom
8. Department of Neurosciences, Queen's Hospital Barking, Romford, London, United Kingdom
9. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Αθήνα
10. Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα
11. Department of Neurology, University Hospital (Inselspital) and University of Bern, Bern, Switzerland
12. Ιατρείο πρόληψης ΑΕΕ Παθολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Δράμας, Δράμα
13. Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, United Kingdom
14. Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα
15. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
16. Μονάδα οξέων Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, Νευρολογικό τμήμα, Νοσοκομείο Mediterraneo, Αθήνα
17. Harvard Medical School, Hemorrhagic Stroke Research Program, JPK Stroke Research Center, Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, United States of America
18. Department of Neurology, Caritas Klinikum Saarbruecken, Saarbruecken, Germany
19. Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

✉ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: Γεώργιος Ντάιος
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Βίοπολις, 41110, Λάρισα. Τηλ.: +30 241 3502888, Fax: +30 241 3501557, E-mail: gntaios@med.uth.gr

“ Η εισαγωγή της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης (ΕΘ) με τη χρήση αλτεπλάσης (alteplase), ενός ανασυνδυασμένου ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου, μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης NINDS (Α και Β) στα μέσα της δεκαετίας 1990-2000, έφερε επανάσταση στην οξεία αντιμετώπιση των ισχαιμικών ΑΕΕ. ”

1. Κάθε ασθενής με συμπτώματα οξέος ΑΕΕ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως πιθανός υποψήφιος για θεραπεία με ενδοφλέβια θρομβόλυση εφόσον βρίσκεται εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (Σύσταση 1Α). Στο πλαίσιο αυτό, θα πρέπει να του παραχωρείται άμεση πρόσβαση στον αξονικό ή μαγνητικό τομογράφο, ώστε να υποβληθεί σε επείγουσα απεικόνιση του εγκεφάλου όσο το δυνατόν ταχύτερα για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ενδοκράνιας αιμορραγίας (Σύσταση 1Γ).
2. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, η ΕΘ με τη χορήγηση αλτεπλάσης (alteplase) εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων είναι η συνιστώμενη θεραπεία, εφόσον ο ασθενής πληροί τα κριτήρια που αναγράφονται στον Πίνακα 2 (Σύσταση 1Α).
3. Η αποτελεσματικότητα της ΕΘ επηρεάζεται σημαντικά από το χρόνο που μεσολάβησε από την έναρξη των συμπτωμάτων και για το λόγο αυτό η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν και οπωσδήποτε όχι αργότερα από 4,5 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων (Σύσταση 1Α).
4. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, στους οποίους η έναρξη της ΕΘ θα γίνει εντός 3-4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, υπάρχουν και τα ακόλουθα επιπρόσθετα σχετικά κριτήρια αποκλεισμού (Πίνακας 2): α) ηλικία >80 ετών, β) η λήψη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής ανεξαρτήτως της τιμής του INR, γ) NIHSS >25, δ) απεικονιστικά ευρήματα ισχαιμίας με έκταση >1/3 στην περιοχή κατανομής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και ε) συνύπαρξη ισχαιμικού ΑΕΕ και σακχαρώδους διαβήτη στο ατομικό αναμνηστικό.
5. Η χορήγηση της ΕΘ σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ θα πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον όπου υπάρχει η δυνατότητα συνεχούς καταγραφής των ζωτικών σημείων (αρτηριακής πίεσης, καρδιακής συχνότητας, οξυμετρίας) αλλά και άμεσης αναγνώρισης και αντιμετώπισης των επιπλοκών (Σύσταση 1Γ).
6. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, ο μοναδικός εγκεκριμένος ενδοφλέβια χορηγούμενος θρομβολυτικός παράγοντας είναι η αλτεπλάση.
7. Η χορηγούμενη δόση αλτεπλάσης στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ είναι 0,9mg ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος, με μέγιστη δόση τα 90mg. Το 10% της συνολικής δόσης χορηγείται με τη μορφή bolus (δόση εφόδου) και το υπόλοιπο 90% σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με τη χρήση αντλίας υγρών σε διάρκεια μίας ώρας (Σύσταση 1Α).
8. Σε κάθε ασθενή στον οποίο χορηγείται αλτεπλάση, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση για την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών, με σημαντικότερες την αιμορραγία (ενδοκράνια ή μη) και το αγγειοίδημα, που στη σοβαρή του μορφή μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη αεραγωγών. Η υποψία εμφάνισης οποιασδήποτε από τις δύο αυτές επιπλοκές πρέπει να συνοδεύεται από άμεση διακοπή της ενδοφλέβιας έγχυσης της αλτεπλάσης και εφαρμογή των κατάλληλων μέτρων αντιμετώπισης (Σύσταση 1Α).
9. Τιμές αρτηριακής πίεσης >185/110mmHg δεν πρέπει να αποτελούν αντένδειξη για τη χορήγηση ΕΘ στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, εφόσον η αρτηριακή πίεση μειωθεί σε χαμηλότερα επίπεδα πριν τη χορήγηση της δόσης εφόδου και διατηρηθεί σε αυτά κατά τη διάρκεια της συνεχούς έγχυσης της αλτεπλάσης (Σύσταση 1Β).
10. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν επιληπτικούς σπασμούς κατά την εγκατάσταση του οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ, η ΕΘ μπορεί να χορηγηθεί εφόσον η εστιακή νευρολογική σημειολογία θεωρείται πως οφείλεται στο ΑΕΕ και όχι στη μετακριτική επιληπτική κατάσταση (Σύσταση 2Γ).
11. Οι ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και συμπτώματα που, παρά το μικρό νευρολογικό έλλειμμα στην κλίμακα NIHSS (NIHSS <4), προκαλούν σημαντικού βαθμού αναπηρία (π.χ. ομώνυμη ημιανομία, σημαντική έκ-

πτωση λειτουργικότητας της άκρας χείρας, αφασία) δεν θα πρέπει να αποκλείονται από τη χορήγηση ΕΘ, εντός των πρώτων 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (Σύσταση 2Α). Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και μικρό νευρολογικό έλλειμμα (NIHSS <4), που δεν προκαλεί σημαντικού βαθμού αναπηρία (π.χ. μειωμένη αισθητικότητα σε ένα άκρο), η στάθμιση των κινδύνων έναντι του προσδοκώμενου οφέλους από την ΕΘ πρέπει να γίνεται με πολλή μεγάλη προσοχή.

12. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και συμπτώματα που αποδράμουν ταχέως η στάθμιση των κινδύνων έναντι του προσδοκώμενου οφέλους από την ΕΘ πρέπει να γίνεται με πολλή προσοχή. Δεν συνιστάται καμία χρονική καθυστέρηση ως προς τη χορήγηση της ΕΘ προκειμένου να παρακολουθήσει ο θεράπων ιατρός την εξέλιξη των συμπτωμάτων, εφόσον έχουν ολοκληρωθεί η βασική κλινικο-εργαστηριακή εκτίμηση και η ενημέρωση του ασθενούς ή/και της οικογένειας (Σύσταση 1Β).
13. Σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ θα μπορούσε να εξετασθεί το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας θρομβόλυσης (Σύσταση 2Γ).
14. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (νταμπιγκατράνη) ή του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη) δεν συνιστάται η ΕΘ εκτός εάν:
 - έχουν μεσολαβήσει περισσότερες από 48 ώρες από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης του αντιπηκτικού (και δεν υπάρχει σημαντική οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στο διάστημα αυτό σε βαθμό που θα οδηγούσε σε τροποποίηση της δόσης του φαρμάκου), ή
 - τα επίπεδα του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ (Χα) είναι φυσιολογικά, για τους ασθενείς που λαμβάνουν άμεσους αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη), ή
 - ευαίσθητες εργαστηριακές εξετάσεις όπως ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομ-

βοπλαστίνης (αΡΤΤ), το INR, ο χρόνος θρομβίνης (ΤΤ) και ο χρόνος πήξης της εκαρίνης (Ecarin Clotting Time - ECT) είναι σε φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς που λαμβάνουν άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (νταμπιγκατράνη) (Σύσταση 2Γ).

15. Σε ασθενείς που λαμβάνουν νταμπιγκατράνη και εμφανίζουν διαταραχή του αΡΤΤ ή και του ΤΤ και οι οποίοι δεν πληρούν τα κριτήρια για μηχανική ενδαρτηριακή θρομβεκτομή, ούτε έχουν άλλη αντένδειξη για τη χορήγηση ΕΘ, η χορήγηση 5g idarucizumab ακολουθούμενη από ΕΘ αποτελεί μια εναλλακτική προσέγγιση, της οποίας η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια δεν είναι επιβεβαιωμένες από τυχαίοποιημένες μελέτες, αλλά προτείνεται από ομάδες ειδικών (Σύσταση 2Γ).
16. Μετά το πέρας της ΕΘ και για διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών, οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται σε μονάδα (Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων ή Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας ή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας) που μπορεί να υποστηρίξει δυνατότητα συνεχούς καταγραφής των ζωτικών σημείων (αρτηριακής πίεσης, καρδιακής συχνότητας, οξυμετρίας), τακτικής παρακολούθησης και ρύθμισης του σακχάρου αίματος, τακτικής εκτίμησης της νευρολογικής εικόνας, αλλά και άμεσης αναγνώρισης και αντιμετώπισης των επιπλοκών της ΕΘ (Σύσταση 1Α).
17. Συνιστάται η αποφυγή χορήγησης ασπιρίνης (Σύσταση 1Β) ή/και αντιπηκτικής αγωγής (προφυλακτική ή θεραπευτική δοσολογία, σκευάσματα ενέσιμα ή από του στόματος) εντός των πρώτων 24 ωρών από την ΕΘ (Σύσταση 2Β).
18. Εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την ΕΘ πρέπει να διενεργείται νέα αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό προκειμένου να εκτιμηθεί η παρουσία αιμορραγικών επιπλοκών και να καθορισθεί ο χρόνος έναρξης της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής (Σύσταση 1Α).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν μια από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως, ιδιαίτερα δε στις αναπτυγμένες χώρες. Στο Ηνωμένο Βασίλειο αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία σοβαρής αναπηρίας στους ενήλικες ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής την πέμπτη αιτία θανάτου^{1,2}. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο, σε ολόκληρο τον κόσμο, από τα περίπου 15.000.000 ανθρώπους που θα υποστούν ένα ΑΕΕ, το 1/3 θα αποβιώσει και άλλο 1/3 θα παραμείνει με σοβαρού βαθμού αναπηρία επιφέροντας βαρύτατες κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις.²

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα δεδομένα από τον Ελλαδικό χώρο όπου, από το σύνολο των ΑΕΕ, το 80% είναι ισχαιμικής αιτιολογίας. Συνολικά αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου με περίπου 21.000 θανάτους ετησίως, ενώ πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι 12 μήνες μετά από ένα ΑΕΕ το 35% των ασθενών έχει αποβιώσει και το 31% έχει μόνιμη σοβαρή αναπηρία.^{3,4}

Η εισαγωγή της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης (ΕΘ) με τη χρήση αλτεπλάσης (alteplase), ενός ανασυνδυασμένου ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου, μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης NINDS (Α και Β) στα μέσα της δεκαετίας 1990-2000, έφερε επανάσταση στην οξεία αντιμετώπιση των ισχαιμικών ΑΕΕ⁵. Μέχρι δε και τις πρόσφατες μελέτες που ανέδειξαν όφελος από τη μηχανική ενδαρτηριακή θρομβεκτομή⁶, η ΕΘ αποτελούσε τη μοναδική θεραπευτική προσέγγιση (με τη μορφή φαρμάκου ή παρεμβατικής μεθόδου) στην οξεία φάση, που μπορούσε να βελτιώσει το λειτουργικό αποτέλεσμα των ασθενών. Μέχρι στιγμής πάντως δεν έχει αποδειχθεί πως η ΕΘ μειώνει την προκαλούμενη από τα ισχαιμικά ΑΕΕ θνητότητα ως ανεξάρτητο καταληκτικό σημείο.⁷

Οι παρούσες συστάσεις αποτελούν έναν συνοπτικό κλινικό οδηγό για τους ιατρούς που αντιμετωπίζουν ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Πιστεύουμε ότι οι συστάσεις αυτές καλύπτουν την πλειονότητα των περιστατικών που αντιμετωπίζουμε στην καθημερινή κλινική πρακτική. Σίγουρα υπάρχουν μικρές λεπτομέρειες που μπορεί να μην αναφέρονται στο παρόν κείμενο και στις οποίες μπορεί να υπάρχουν διαφορετικές προσεγγίσεις μεταξύ των θεραπόντων ιατρών. Οι θετικές τυχαιοποιημένες μελέτες είναι λίγες και δεν καλύπτουν όλο το φάσμα των ασθενών που θα υποστούν ένα οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Επιπλέον, στόχος μας είναι να εκπονήσουμε ένα μικρό και σχετικά συνοπτικό κείμενο που θα είναι εύκολο να χρησιμοποιήσει ο κλινικός ιατρός. Οι συστάσεις αυτές θα ανανεώνονται ανά διετία ή και νωρίτερα αν κριθεί απαραίτητο. Υπενθυμίζεται δε ότι πρόσφατα δημοσιεύτηκαν και οι συστάσεις του Ελληνικού Οργανισμού Εγκεφαλικών για τη μηχανική ενδαρτηριακή θρομβεκτομή σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.⁸

Η βαθμονόμηση του επιπέδου τεκμηρίωσης και της ισχύος των συστάσεων παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Ορισμός των κριτηρίων βαθμονόμησης του επιπέδου τεκμηρίωσης και της ισχύος των συστάσεων.

ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ

Επίπεδο Α: Τυχαιοποιημένες μελέτες χωρίς σημαντικούς περιορισμούς ή συντριπτικά στοιχεία από μελέτες παρατήρησης.

Επίπεδο Β: Τυχαιοποιημένες μελέτες με σημαντικούς περιορισμούς ή ισχυρά στοιχεία από μελέτες παρατήρησης.

Επίπεδο Γ: Μελέτες παρατήρησης ή σειρές ασθενών ή συμφωνίες ειδικών.

ΙΣΧΥΣ ΤΗΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ

1: Η σύσταση είναι ισχυρή καθώς το όφελος της επιλογής σαφώς υπερκεράζει τον κίνδυνο (ή αντίστροφα).

2: Η σύσταση είναι αδύναμη καθώς δεν είναι ξεκάθαρο εάν το όφελος της επιλογής υπερκεράζει τον κίνδυνο.

1. Κάθε ασθενής με συμπτώματα οξέος ΑΕΕ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως πιθανός υποψήφιος για θεραπεία με ενδοφλέβια θρομβόλυση εφόσον βρίσκεται εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (Σύσταση 1Α). Στο πλαίσιο αυτό, θα πρέπει να του παραχωρείται άμεση πρόσβαση στον αξονικό ή μαγνητικό τομογράφο, ώστε να υποβληθεί σε επείγουσα απεικόνιση του εγκεφάλου όσο το δυνατόν ταχύτερα για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ενδοκράνιας αιμορραγίας (Σύσταση 1Γ).

Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ η ΕΘ είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση της αναπηρίας.⁹ Ωστόσο, έχει αυστηρό χρονικό όριο έναρξης χορήγησης εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.⁹ Λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη συμπτωμάτων ή κλινικών σημείων που μπορούν με ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα να διαφοροδιαγνώσουν το ισχαιμικό ΑΕΕ από την ενδοκράνια αιμορραγία, κάθε ασθενής με κλινική εικόνα οξέος ΑΕΕ θα πρέπει να θεωρείται ως πιθανός υποψήφιος για θεραπεία με ΕΘ μέχρι τη διενέργεια επείγουσας αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου.

Αποτελέσματα κλινικών μελετών ΕΘ και δεδομένα μεγάλων εθνικών βάσεων καταγραφής των ΑΕΕ από τη Γερμανία και τις Η.Π.Α αποδεικνύουν πως όσο αυξάνεται το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξη των συμπτωμάτων του ισχαιμικού ΑΕΕ έως και την έναρξη χορήγησης της ΕΘ, τόσο μειώνεται η αποτελεσματικότητα αυτής ως προς τη μείωση της αναπηρίας.^{7,10,11,12} Με γνώμονα την υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα των ισχαιμικών ΑΕΕ και κριτήριο την αποδεδειγμένη χρονο-εξαρτώμενη αποτελεσματικότητα της ΕΘ είναι ξεκάθαρη η ανάγκη να

προτάσσεται η απεικόνιση του εγκεφάλου στους ασθενείς με κλινική εικόνα οξείας ΑΕΕ.

Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό είναι η πιο διαδομένη απεικονιστική μέθοδος εγκεφάλου στους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που είναι υποψήφιοι για τη χορήγηση ΕΘ.^{13,14} Θεωρείται ως η απεικονιστική μέθοδος που ορίζει το βασικό επίπεδο διαγνωστικού ελέγχου (standard-of-care) για τον αποκλεισμό οξείας ενδοκράνιας αιμορραγίας και γι αυτό άλλωστε είχε χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό μέσο (κριτήριο εισόδου) στις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες της ΕΘ.¹⁴ Υπενθυμίζεται για παράδειγμα πως η ευαισθησία των σύγχρονων αξονικών τομογράφων (≥16 τομών) στον αποκλεισμό της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας εντός 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ανέρχεται στο 98,7% και η ειδικότητα στο 99,9%.¹⁵ Συχνά δε περιγράφεται ως η εξέταση αναφοράς (reference standard) για τον αποκλεισμό της οξείας ενδοκράνιας αιμορραγίας παρότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σύγκρισης με παθολογο-ανατομικές μελέτες, πέραν αυτών που βρίσκουμε για τους αξονικούς τομογράφους πρώτης γενιάς.^{14, 16, 17}

Συνοπτικά τα κριτήρια χορήγησης ή αποκλεισμού της ΕΘ παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Προτεινόμενα κριτήρια χορήγησης και αποκλεισμού για την ενδοφλέβια θρομβόλυση με αλτεπλάση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα κριτήρια αυτά έχουν βασιστεί στις κατευθυντήριες οδηγίες της ΑΗΑ/ΑSΑ του 2013 και στο φύλλο χαρακτηριστικών προϊόντος της αλτεπλάσης (Actilyse).

Κριτήρια χορήγησης	
	Διάγνωση ισχαιμικού ΑΕΕ με μετρήσιμο νευρολογικό έλλειμμα
	Έναρξη των συμπτωμάτων εντός των προηγούμενων 4,5 ωρών από την έναρξη χορήγησης της αλτεπλάσης (Προσοχή, σε περίπτωση που ο ασθενής βρίσκεται εντός του χρονικού παραθύρου των 3,0-4,5 ωρών πρέπει να ελεγχθούν και τα επιπρόσθετα κριτήρια στο τέλος του πίνακα.)
	Ηλικία ≥18 έτη
	Συγκατάθεση του ασθενούς ή/και της οικογένειάς του αναφορικά με το προσδοκώμενο όφελος και τους κινδύνους από την ενδοφλέβια θρομβόλυση.
Κριτήρια αποκλεισμού	
	Εικόνα ενδοκράνιας αιμορραγίας στην επείγουσα αξονική εγκεφάλου που προηγείται της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης
	Σοβαρός τραυματισμός κεφαλής ή εγκατεστημένο ΑΕΕ εντός του προηγούμενου τριμήνου
	Συμπτωματολογία που υποδηλώνει ή εγείρει την υποψία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας
	Παρακέντηση αγγείου, σε περιοχή που δεν επιδέχεται άμεση συμπίεση, εντός των προηγούμενων 7-10 ημερών

	Πρόσφατες (εντός 10 ημερών) τραυματικές θωρακικές συμπιέσεις
	Τοκετός εντός του προηγούμενου 10ημέρου
	Ιστορικό παλαιότερης ενδοκράνιας αιμορραγίας
	Γνωστή ενδοκράνια νεοπλασία, ενδοκράνια αρτηριοφλεβική δυσπλασία ή εγκεφαλικό ανεύρυσμα
	Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στην ενδοκράνια κοιλότητα ή τη σπονδυλική στήλη
	Συστολική αρτηριακή πίεση >185mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση >110mmHg
	Ενεργός εσωτερική αιμορραγία
	Τιμές γλυκόζης αίματος <50 mg/dL ή >400mg/dL
	Έμφρακτο (υπόπυκνη περιοχή) που καταλαμβάνει πάνω από το 1/3 του εγκεφαλικού ημισφαιρίου στην επείγουσα αξονική τομογραφία εγκεφάλου
	Οξεία παγκρεατίτιδα
	Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
	Περικαρδίτιδα
	Νεόπλασμα με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
	Οξεία αιμορραγική διάθεση που περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται στα ακόλουθα:
	Γνωστό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης
	Αιμοπετάλια <100.000/mm ³
	Χορήγηση ηπαρίνης εντός των προηγούμενων 48 ωρών με συνοδό αύξηση του aPTT σε επίπεδα πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο
	Χρήση αντιπηκτικών με τιμές INR >1.7 ή χρόνου προθρομβίνης (Prothrombin Time) >15 δευτερόλεπτα
	Χρήση άμεσων αναστολέων της θρομβίνης (νταμπικατράνη) ή του παράγοντα Χα (απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, εντοξαμπάνη) τις τελευταίες 48 ώρες πριν από τη χορήγηση της ΕΘ και με την προϋπόθεση ότι στο χρονικό αυτό διάστημα δεν έχει επηρεαστεί η νεφρική λειτουργία του ασθενούς σε τέτοιο βαθμό που θα οδηγούσε σε αλλαγή τη δοσολογίας του από του στόματος αντιπηκτικού.
	Σοβαρή ηπατοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας (οξείας ή χρόνιας), της κίρρωσης ήπατος, της πυλαίας υπέρτασης με παρουσία κισμών οισοφαγού, και της ενεργού ηπατίτιδας
Σχετικά κριτήρια αποκλεισμού*	
	Παρουσία μικρού νευρολογικού ελλείμματος που δεν προκαλεί σημαντική αναπηρία ή συμπτωμάτων που αποδράμουν ταχέως μέχρι πλήρους εξάλειψης
	Κύηση
	Επιληπτικοί σπασμοί στην εκδήλωση των συμπτωμάτων με συνοδό υπολειπόμενο νευρολογικό έλλειμμα που αποδίδεται σε μετακριτική φάση

Μείζων χειρουργική επέμβαση ή σοβαρό τραύμα εντός των προηγούμενων 14 ημερών
Αιμορραγία πεπτικού ή ουροποιητικού συστήματος εντός των προηγούμενων 21 ημερών
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των προηγούμενων 3 μηνών
Επιπρόσθετα σχετικά κριτήρια αποκλεισμού για το χρονικό παράθυρο 3,0-4,5 ωρών
Ηλικία >80 ετών
Βαρύτατο νευρολογικό έλλειμμα (αναφέρεται σε τιμές >25 στην κλίμακα NIHSS)
Λήψη από του στόματος αντιπηκτικών ανεξάρτητα από την τιμή του INR
Συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και προηγούμενου ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

* Στην περίπτωση των σχετικών κριτηρίων αποκλεισμού απαιτείται πολύ προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου, όπου κατά περίπτωση ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει τη χορήγηση ή μη θρομβόλυσης.

Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, η έναρξη της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης δεν πρέπει να καθυστερεί για χάρη των αποτελεσμάτων του ηηκτικού μηχανισμού. Παρόλα αυτά, σε περίπτωση που τα επίπεδα του INR είναι >1.7 ή ο PT είναι μεγαλύτερος από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια του εργαστηρίου, η ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Σε ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό θρομβοπενίας, η ενδοφλέβια θρομβόλυση δεν πρέπει να καθυστερεί έως ότου γίνει γνωστός ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Παρόλα αυτά, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αν τα αιμοπετάλια είναι <100.000/mm³.

aPTT: χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής, ECT: Ecarin Clotting Time, INR: International Normalized Ratio; PT: χρόνος προθρομβίνης, TT: χρόνος θρομβίνης, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

2. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, η ΕΘ με τη χορήγηση αλτεπλάσης (alteplase) εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων είναι η συνιστώμενη θεραπεία, εφόσον ο ασθενής πληροί τα κριτήρια που αναγράφονται στον Πίνακα 2 (Σύσταση 1Α).

Ο ορθός καθορισμός του χρόνου από την έναρξη των συμπτωμάτων του ισχαιμικού ΑΕΕ αποτελεί σημείο κλειδί για την καταλληλότητα ή μη της χορήγησης ΕΘ, γι αυτό και πρέπει να διερευνάται ενδελεχώς.

Η μετα-ανάλυση των δεδομένων 9 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών χορήγησης ΕΘ σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ έδειξε πως η αλτεπλάση αυξάνει τις πιθανότητες ευνοϊκής έκβασης [βαθμολογία 0-1 στην τροποποιημένη κλίμακα Rankin (mRS: modified Rankin Scale)] στους 3-6 μήνες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo).⁷ Η ανάλυση αυτή έχει βασιστεί στα ατομικά δεδομένα (individual-patient-data meta-analysis) 6.756 ασθενών από τις μελέτες NINDS A και B, ECASS I, II και III, ATLANTIS A και B, EPITHET και IST-3. Με βάση τα απο-

τελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης, για κάθε 10 ασθενείς που θα λάβουν ΕΘ εντός των πρώτων 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, 1 εξ αυτών θα έχει καλό λειτουργικό αποτέλεσμα (mRS ≤1).¹⁸ Για το χρονικό παράθυρο των 3,0-4,5 ωρών η αντίστοιχη αναλογία ανέρχεται σε 1 ασθενή με καλό λειτουργικό αποτέλεσμα (mRS ≤1) για κάθε 19 ασθενείς που θα λάβουν ΕΘ.¹⁸ Σε ότι αφορά την αναλογία του οφέλους προς την επιδείνωση, για κάθε 7 ασθενείς που θα καταφέρουν στους 6 μήνες να είναι λειτουργικά ανεξάρτητοι, αντιστοιχούν 2 θάνατοι στην οξεία φάση.¹⁹

3. Η αποτελεσματικότητα της ΕΘ επηρεάζεται σημαντικά από το χρόνο που μεσολάβησε από την έναρξη των συμπτωμάτων και για το λόγο αυτό η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν και οπωσδήποτε όχι αργότερα από 4,5 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων (Σύσταση 1Α).

Η ΕΘ με αλτεπλάση στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ είναι μια χρονο-εξαρτώμενη ως προς την αποτελεσματικότητά της θεραπεία. Η προαναφερθείσα μετα-ανάλυση του Emberson και συνεργατών ανέδειξε σαφώς ότι η αποτελεσματικότητα της αλτεπλάσης για την επίτευξη καλού λειτουργικού αποτελέσματος (mRS ≤1) εξαρτάται κυρίως από το χρόνο χορήγησης του φαρμάκου μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.⁷ Στην ίδια μετα-ανάλυση, ούτε η ηλικία αλλά ούτε και η βαρύτητα του ΑΕΕ (οι δύο ισχυρότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αλτεπλάση) είχαν σημαντική επίδραση στην πρόγνωση του καλού λειτουργικού αποτελέσματος, όταν μέσα στους παράγοντες που μελετήθηκαν στη στατιστική ανάλυση συμπεριελήφθη ο χρόνος που μεσολάβησε από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι και την έναρξη της ΕΘ.⁵

Οι συστάσεις της AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) θέτουν ως έναν εφικτό, προτεινόμενο στόχο τα 60 λεπτά από την άφιξη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών μέχρι την έναρξη της ΕΘ.²⁰ Για να τονιστεί όμως η χρονο-εξαρτώμενη αποτελεσματικότητα της ΕΘ αξίζει να αναφερθεί πως κέντρα με μεγάλη εμπειρία και σε άρτια οργανωμένα Συστήματα Υγείας, έχουν αναπτύξει πρωτόκολλα και διαδικασίες ώστε να μειώνουν το χρόνο στα 20 λεπτά από την προσέλευση του ασθενούς.²¹

Ενδεικτικά αναφέρουμε κάποια από τα μέτρα που μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική μείωση των ενδο-νοσοκομειακών καθυστερήσεων, όπως: α) η τηλεφωνική ενημέρωση από το πλήρωμα του ασθενοφόρου προς την ομάδα υποδοχής του τμήματος επειγόντων περιστατικών (και κατ' επέκταση της ομάδας που αντιμετωπίζει τα ΑΕΕ και θα λάβει την απόφαση της θρομβόλυσης) ότι προσκομίζεται ασθενής με σημειολογία οξέος ΑΕΕ και χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων μικρότερο των 4,5 ωρών, β) το

αίτημα για αξονική τομογραφία κατά άμεση προτεραιότητα υποβάλλεται πριν ακόμη από την άφιξη του ασθενούς, γ) η άμεση μεταφορά του ασθενούς στον αξονικό τομογράφο πάνω στο φορείο του ΕΚΑΒ και με τη βοήθεια του πληρώματος του ασθενοφόρου, δ) μετά τη λήψη και αξιολόγηση της απεικόνισης, η χορήγηση της δόσης εφόδου της αλτεπλάσης θα μπορούσε να ξεκινήσει άμεσα ακόμη και πάνω στο τραπέζι του αξονικού τομογράφου και ε) η αποφυγή άσκοπης αναμονής αποτελεσμάτων λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων π.χ. αιματολογικών εξετάσεων, ακτινογραφίας θώρακος κτλ. εκτός εάν υπάρχει συγκεκριμένη ένδειξη (π.χ. ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή). Είναι αυτονόητο πως η εφαρμογή μέτρων όπως τα ανωτέρω απαιτεί στενή συνεργασία όλων των εμπλεκόμενων φορέων και σωστό προσχεδιασμό των πρωτοκόλλων. Η ΕΘ μετά την παρέλευση 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων δεν έχει επίσημη έγκριση και θα πρέπει να επιχειρείται μόνο στα πλαίσια επίσημων κλινικών μελετών (π.χ. μελέτη WAKE-UP).

4. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, στους οποίους η έναρξη της ΕΘ θα γίνει εντός 3-4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, υπάρχουν και τα ακόλουθα επιπρόσθετα σχετικά κριτήρια αποκλεισμού (Πίνακας 2): α) ηλικία >80 ετών, β) η λήψη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής ανεξαρτήτως της τιμής του INR, γ) NIHSS >25, δ) απεικονιστικά ευρήματα ισχαιμίας με έκταση >1/3 στην περιοχή κατανομής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και ε) συνύπαρξη ισχαιμικού ΑΕΕ και σακχαρώδους διαβήτη στο ατομικό αναμνηστικό.

Τα επιπρόσθετα κριτήρια αποκλεισμού στο χρονικό παράθυρο 3,0-4,5 ωρών είχαν χρησιμοποιηθεί στη μελέτη ECASS III, η οποία εξέτασε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ΕΘ αποκλειστικά στις 3,0-4,5 ώρες. Στην πραγματικότητα δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένα δεδομένα που να επιβεβαιώνουν ή να καταρρίπτουν τα ανωτέρω κριτήρια, ενώ ακόμη και οι υποαναλύσεις που υπάρχουν διαθέσιμες για ορισμένα από αυτά δεν εστιάζουν αποκλειστικά στο χρονικό παράθυρο των 3,0-4,5 ωρών.

Αξίζει πάντως να σημειωθεί πως η προαναφερθείσα μεταανάλυση των 9 τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών χορήγησης ΕΘ σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ δεν έδειξε όφελος από τη χορήγηση αλτεπλάσης για τους ασθενείς ηλικίας >80 ετών, όταν το θρομβολυτικό φάρμακο χορηγήθηκε μετά την παρέλευση των 3 ωρών.⁷ Δεδομένα για αυτή την υποανάλυση υπήρχαν διαθέσιμα σε μόλις δύο από τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν (EPITHET και IST-3).^{22,23}

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται αναλυτικά η κλίμακα NIHSS.

Πίνακας 3: Συνοπτική παρουσίαση της κλίμακας NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)*

	ΒΑΘΜΟΙ
1. Επίπεδο συνείδησης	
1Α) Γενικό επίπεδο συνείδησης	
• Εγρήγορη με έντονες ανταποκρίσεις.	0
• Απουσία εγρήγορης – απαιτούνται μικρά ερεθίσματα για να επιτευχθεί ανταπόκριση, να δοθούν απαντήσεις ή να εκτελεσθούν εντολές.	1
• Βυθιότητα – Απαιτούνται επανειλημμένα ερεθίσματα για να μπορέσει ο ασθενής να παρακολουθήσει τον εξεταστή ή πολύ έντονα ακόμη και επώδυνα ερεθίσματα για να προκληθεί κινητική αντίδραση	2
• Κώμα – Μόνο αντανακλαστικές αντιδράσεις (κινητικές ή του αυτόνομου νευρικού) ή πλήρης απουσία οποιασδήποτε αντίδρασης	3
1Β) Ερώτηση ηλικίας και τρέχοντος μήνα	
• Σωστές απαντήσεις και στις δύο ερωτήσεις	0
• Μια μόνο σωστή απάντηση	1
• Καμία σωστή απάντηση	2
1Γ) Άνοιγμα και κλείσιμο βλεφάρων και σχηματισμός γροθιάς με το μη παρετικό άκρο	
• Σωστή εκτέλεση και των δύο δοκιμασιών	0
• Σωστή εκτέλεση μιας μόνο δοκιμασίας	1
• Καμία δοκιμασία δεν εκτελείται σωστά	2
2. Κινήσεις οφθαλμών (οριζόντιο επίπεδο)	
• Φυσιολογικές	0
• Μερική πάρεση – ανώμαλη κίνηση οφθαλμού τουλάχιστον σε έναν οφθαλμό	1
• Συζυγής απόκλιση οφθαλμών ή παράλυση που δεν διορθώνονται κατά την προσπάθεια ελέγχου του οφθαλμοκινητικού αντανακλαστικού (oculocephalic maneuver)	2
3. Οπτικά πεδία	
• Καμία απώλεια όρασης	0
• Μερική ημιανοψία	1
• Πλήρης ημιανοψία	2
• Αμφοτερόπλευρη ημιανοψία (τύφλωση που συμπεριλαμβάνει την φλοιϊκή αιτιολογία τύφλωση)	3
4. Πάρεση μύων προσώπου	
• Φυσιολογικές συμμετρικές κινήσεις προσώπου	0
• Ήπια έκπτωση μυϊκής ισχύος (αποπλάτυση της ρινοχειλικής αύλακας, ασυμμετρία στο χαμόγελο)	1

• Μερική πάρεση (πλήρης ή σχεδόν πλήρης παράλυση μόνο στο κατώτερο τμήμα του προσώπου)	2	
• Πλήρης έτερο- ή αμφοτερό-πλευρη πάρεση (άνωτερο και κατώτερο τμήμα του προσώπου)	3	
5. Μυϊκή ισχύς άνω άκρων (κάθε άνω άκρο εξετάζεται για 10 δευτερόλεπτα και βαθμολογείται χωριστά)	Δ	A
• Το άκρο διατηρείται στην αρχική θέση εξέτασης	0	0
• Προοδευτική πτώση άνω άκρου, χωρίς να ακουμπήσει στο σώμα ή το κρεβάτι εντός των 10 δευτερολέπτων	1	1
• Προοδευτική πτώση άνω άκρου, που ακουμπά στο σώμα ή το κρεβάτι πριν την παρέλευση των 10 δευτερολέπτων	2	2
• Καμία ένδειξη προσπάθειας διατήρησης στη θέση εξέτασης (καμία προσπάθεια αντιβαρικής κίνησης)	3	3
• Δεν παρατηρείται καμία ένδειξη μυϊκής ισχύος στο άκρο (π.χ. κίνηση δακτύλων)	4	4
6. Μυϊκή ισχύς κάτω άκρων (κάθε κάτω άκρο εξετάζεται για 5 δευτερόλεπτα και βαθμολογείται χωριστά)	Δ	A
• Το άκρο διατηρείται στην αρχική θέση εξέτασης	0	0
• Προοδευτική πτώση κάτω άκρου, χωρίς να ακουμπήσει στο σώμα ή το κρεβάτι εντός των 5 δευτερολέπτων	1	1
• Προοδευτική πτώση κάτω άκρου, που ακουμπά στο σώμα ή το κρεβάτι πριν την παρέλευση των 5 δευτερολέπτων	2	2
• Καμία ένδειξη προσπάθειας διατήρησης στη θέση εξέτασης (καμία προσπάθεια αντιβαρικής κίνησης)	3	3
• Δεν παρατηρείται καμία ένδειξη μυϊκής ισχύος στο άκρο (π.χ. κίνηση δακτύλων)	4	4
7. Αταξία άκρου/ων (δοκιμασίες δείκτη-ρινός) και πτέρνας-κνήμης)		
• Απουσία αταξίας	0	
• Αταξία σε ένα μόνο άκρο	1	
• Αταξία σε δύο άκρα	2	
8. Αισθητικότητα		
• Φυσιολογική	0	
• Ήπια ή ενδιάμεσης βαρύτητας απώλεια αισθητικότητας (ο ασθενής όμως μπορεί ακόμη να αισθανθεί ότι τον αγγίζουμε στη διάρκεια της δοκιμασίας)	1	
• Σοβαρή ή πλήρης απώλεια της αισθητικότητας (ο ασθενής δεν έχει την αίσθηση του αγγίγματος, του νυγμού ή του επώδυνου ερεθίσματος που προκαλεί ο εξεταστής)	2	
9. Λόγος/Αφασία (εκτίμηση με τη χρήση των εικόνων της αυθεντικής κλίμακας)		
• Φυσιολογικός λόγος, καμία ένδειξη αφασίας	0	

• Ήπια ή ενδιάμεσης βαρύτητας αφασία	1
• Σοβαρή αφασία	2
• Πλήρης απουσία λόγου, σφαιρική αφασία	3
10. Δυσαρθρία	
• Απουσία δυσαρθρίας	0
• Ήπια ή ενδιάμεσης βαρύτητας δυσαρθρία	1
• Σοβαρή δυσαρθρία (ακατάληπτος λόγος που δεν μπορεί να αποδοθεί σε αφασία) ή αναρθρία	2
11. Αναγνώριση ταυτόχρονων αμφοτερόπλευρων ερεθισμάτων	
• Καμία διαταραχή	0
• Αδυναμία αναγνώρισης ενός εκ των οπτικών, απτικών και οπτικοχωρικών ακουστικών ερεθισμάτων	1
• Αδυναμία αναγνώρισης τουλάχιστον δύο διαφορετικών τύπων ερεθισμάτων. Ο ασθενής μπορεί να μην αναγνωρίζει κάποιο από τα άκρα του ή να προσανατολίζεται μόνο προς μια μεριά του χώρου.	2

* Συνιστάται η εξάσκηση αλλά και διαδικτυακή εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση ασθενών με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην κλίμακα NIHSS πριν από τη χρήση του παραπάνω πίνακα. Παράδειγμα ηλεκτρονικής ιστοσελίδας για τα ανωτέρω <https://secure.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx?resx=227> (περιλαμβάνει και τη χορήγηση μορίων συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης).

5. Η χορήγηση της ΕΘ σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ θα πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον όπου υπάρχει η δυνατότητα συνεχούς καταγραφής των ζωτικών σημείων (αρτηριακής πίεσης, καρδιακής συχνότητας, οξυμετρίας) αλλά και άμεσης αναγνώρισης και αντιμετώπισης των επιπλοκών (Σύσταση 1Γ).

Η ΕΘ σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ είναι μια θεραπεία με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα αλλά και εν δυνάμει πολύ σοβαρές επιπλοκές, με σπουδαιότερες από αυτές την ενδοκράνια αιμορραγία και το αγγειοοίδημα. Ως εκ τούτου, η χορήγησή της θα πρέπει να γίνεται σε χώρο όπου υπάρχει η δυνατότητα συνεχούς καταγραφής των ζωτικών σημείων του ασθενούς αλλά και αναγνώρισης των επιπλοκών της ΕΘ. Σε ιδανικές συνθήκες, ο χώρος αυτός πρέπει να είναι μια οργανωμένη Μονάδα Αντιμετώπισης ΑΕΕ, αλλά με βάση τις τρέχουσες συνθήκες που επικρατούν στον Ελλαδικό χώρο ως αποδεκτές εναλλακτικές επιλογές μπορούν να θεωρηθούν η Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ή οποιαδήποτε Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας, με την προϋπόθεση πως το προσωπικό τους θα εκπαιδευτεί στη χορήγηση ΕΘ.

6. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, ο μοναδικός εγκεκριμένος ενδοφλέβια χορηγούμενος θρομβολυτικός παράγοντας είναι η αλτεπλάση.

Κανείς άλλος ενδοφλέβια χορηγούμενος θρομβολυτικός παράγοντας πέρα από την αλτεπλάση δεν έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση των ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ σε Ευρώπη και Αμερική, καθώς μέχρι και το πρόσφατο 3^ο Συνέδριο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Εγκεφαλικών (16-18 Μαΐου 2017, Πράγα, Τσεχία) δεν υπήρχαν τυχαίοποιημένες μελέτες φάσεις III, που να αναδεικνύουν όφελος από τη χορήγησή τους.^{24,25}

Στο προαναφερθέν Συνέδριο ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης NOR-TEST, μιας φάσης III τυχαίοποιημένης μελέτης που συμπεριέλαβε 1107 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν μεταξύ 0.4 mg/kg bolus τενεκτεπλάσης (tenecteplase) έναντι της εγκεκριμένης δόσης της αλτεπλάσης.²⁶ Μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας δεν διαπιστώθηκε να υπάρχει διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα (βαθμολογία 0-1 στην κλίμακα mRS στους 3 μήνες και νευρολογική βελτίωση εντός των πρώτων 24 ωρών) και την ασφάλεια (οποιαδήποτε ενδοκράνια αιμορραγία και συμπτωματική ενδοκράνια αιμορραγία).²⁷ Μολονότι το δοσολογικό σχήμα της τενεκτεπλάσης εμφανίζει το πλεονέκτημα της χορήγησης με μορφή bolus (π.χ. ταχύτερη διακίνηση του ασθενή ειδικά αν προορίζεται για μηχανική ενδαρτηριακή θρομβεκτομή), η τενεκτεπλάση δεν διαθέτει ακόμη επίσημη έγκριση για την ΕΘ στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Προς το παρόν, συνιστάται να μη χρησιμοποιούνται παράγοντες πέραν της αλτεπλάσης.

7. Η χορηγούμενη δόση αλτεπλάσης στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ είναι 0,9mg ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος, με μέγιστη δόση τα 90mg. Το 10% της συνολικής δόσης χορηγείται με τη μορφή bolus (δόση εφόδου) και το υπόλοιπο 90% σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με τη χρήση αντλίας υγρών σε διάρκεια μίας ώρας (Σύσταση 1Α).

Η αλτεπλάση είναι το μοναδικό εγκεκριμένο φάρμακο σε Ευρώπη και Αμερική για την ΕΘ σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Για πρώτη φορά πήρε έγκριση το 1996 από τον Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA: Food and Drug Administration) των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής χάρη στη μελέτη NINDS-II. Το ανωτέρω δοσολογικό σχήμα είναι αυτό που περιγράφεται στο φύλλο χαρακτηριστικών προϊόντος και χρησιμοποιείται σε ολόκληρο το δυτικό κόσμο. Τροποποιημένα δοσολογικά σχήματα έχουν δοκιμαστεί κατά καιρούς στα πλαίσια τυχαίοποιημένων μελετών χωρίς όμως να έχουν οδηγήσει σε διαφορά στο βασικό καταληκτικό σημείο.^{28,29} Στον Πίνακα 4 παρουσιάζεται αναλυτικά η δόση της αλτεπλάσης για κάθε τιμή σωματικού βάρους ≥ 40 Kg.

Πίνακας 4: Δοσολογικό σχήμα της αλτεπλάσης για την ενδοφλέβια θρομβόλυση ασθενών με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σωματικό βάρος ≥ 40 Kg.

Σωματικό Βάρος (Kg)	Συνολική δόση (mg)	Δόση εφόδου (mg)	Δόση στάγδην έγχυσης σε 60 λεπτά (mg)
50	45,0	4,5	40,5
51	45,9	4,6	41,3
52	46,8	4,7	42,1
53	47,7	4,8	42,9
54	48,6	4,9	43,7
55	49,5	5,0	44,5
56	50,4	5,0	45,4
57	51,3	5,1	46,2
58	52,2	5,2	47,0
59	53,1	5,3	47,8
60	54,0	5,4	48,6
61	54,9	5,5	49,4
62	55,8	5,6	50,2
63	56,7	5,7	51,0
64	57,6	5,8	51,8
65	58,5	5,9	52,6
66	59,4	5,9	53,5
67	60,3	6,0	54,3
68	61,2	6,1	55,1
69	62,1	6,2	55,9
70	63,0	6,3	56,7
71	63,9	6,4	57,5
72	64,8	6,5	58,3
73	65,7	6,6	59,1
74	66,6	6,7	59,9
75	67,5	6,8	60,7
76	68,4	6,8	61,6
77	69,3	6,9	62,4
78	70,2	7,0	63,2
79	71,1	7,1	64,0
80	72,0	7,2	64,8
81	72,9	7,3	65,6
82	73,8	7,4	66,4
83	74,7	7,5	67,2
84	75,6	7,6	68,0
85	76,5	7,7	68,8
86	77,4	7,7	69,7
87	78,3	7,8	70,5
88	79,2	7,9	71,3
89	80,1	8,0	72,1
90	81,0	8,1	72,9
91	81,9	8,2	73,7
92	82,8	8,3	74,5
93	83,7	8,4	75,3
94	84,6	8,5	76,1
95	85,5	8,5	77,0
96	86,4	8,6	77,8
97	87,3	8,7	78,6
98	88,2	8,8	79,4
99	89,1	8,9	80,2
≥ 100	90,0	9,0	81,0

8. Σε κάθε ασθενή στον οποίο χορηγείται αλτεπλάση, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να είναι σε εγρήγορη για την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών, με σημαντικότερες την αιμορραγία (ενδοκράνια ή μη) και το αγγειοοίδημα, που στη σοβαρή του μορφή μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη αεραγωγών. Η υποψία εμφάνισης οποιασδήποτε από τις δύο αυτές επιπλοκές πρέπει να συνοδεύεται από άμεση διακοπή της ενδοφλέβιας έγχυσης της αλτεπλάσης και εφαρμογή των κατάλληλων μέτρων αντιμετώπισης (Σύσταση 1Α).

Η αλτεπλάση συνδέεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (περίπου έξι φορές περισσότερο ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται), μέσα στην πρώτη εβδομάδα από τη χορήγησή της.⁷ Παρότι ο κίνδυνος πρώιμου θανάτου από τις ενδοκράνιες αιμορραγίες μετά τη θρομβόλυση ανέρχεται στο 2%, το όφελος από την αλτεπλάση για καλό λειτουργικό αποτέλεσμα (κλίμακα mRS ≤1) στους 3-6 μήνες κυμαίνεται περίπου στο 10% για χορήγηση εντός 3 ωρών και στο 5% για χορήγηση στις 3,0-4,5 ώρες, επιβεβαιώνοντας σαφώς την υπεροχή της έναντι του εικονικού φαρμάκου.⁷

Στις περιπτώσεις στις οποίες πρέπει να τίθεται η υποψία ενδοκράνιας αιμορραγίας στη διάρκεια ή εντός των πρώτων 24 ωρών από τη χορήγηση ΕΘ περιλαμβάνονται: α) επιδείνωση της νευρολογικής σημειολογίας του ασθενούς, β) πτώση του επιπέδου συνείδησης, γ) επιληπτικοί σπασμοί, δ) οξεία κεφαλαλγία, ε) ναυτία ή εμετός, στ) οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σε περίπτωση υποψίας ενδοκράνιας αιμορραγίας πρέπει να διακόπτεται άμεσα η χορήγηση της αλτεπλάσης και ο ασθενής να υποβάλλεται άμεσα σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό. Αν επιβεβαιωθεί η επιπλοκή τότε συνιστάται άμεση επικοινωνία με το πλησιέστερο Νευροχειρουργικό τμήμα προς διερεύνηση της πιθανότητας παροχέτευσης του αιματώματος.

Το στοματογλωσσικό αγγειοοίδημα είναι η βαρύτερη, δυνητικά θανατηφόρα αντίδραση υπερευαισθησίας που παρατηρείται από τη χορήγηση αλτεπλάσης. Η συχνότητά του ποικίλλει από 1,9% ως 7,9% ενώ οι βαρύτερες μορφές που μπορεί να χρειαστούν άμεση υποστήριξη του ανώτερου αεραγωγού κυμαίνονται στο 1%.³⁰⁻³² Συνήθως εκδηλώνεται ως ήπιο, παροδικό, ανώδυνο οίδημα του προσώπου που αρχίζει από τη γλώσσα μέσα στα πρώτα λεπτά ή ώρες από την έναρξη της ΕΘ (συνήθως εντός των πρώτων 6 ωρών). Η εμφάνισή του έχει συσχετισθεί με τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης καθώς και την παρουσία πρώιμων σημείων ισχαιμίας στην περιοχή γύρω από τη σχισμή του Silivius ή το μετωπι-

αίο φλοιό. Λόγω της πιθανής βαρύτητας της επιπλοκής τονίζεται η τακτική παρακολούθηση (τουλάχιστον ανά 15-20 λεπτά) της στοματικής κοιλότητας για την πρώιμη ανίχνευσή του στη διάρκεια έγχυσης της αλτεπλάσης, αλλά και την πρώτη ώρα μετά την ολοκλήρωση της χορήγησής της. Στον Πίνακα 5 παρουσιάζεται ένας ενδεικτικός αλγόριθμος αντιμετώπισης του αγγειοοιδήματος.

Πίνακας 5: Ενδεικτικός αλγόριθμος αντιμετώπισης αγγειοοιδήματος σε ασθενή με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια θρομβόλυση με τη χορήγηση αλτεπλάσης. Ανάλογα με το χρόνο εκδήλωσης και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων δύναται να επαναληφθούν ή ακόμη και να παραλειφθούν κάποια από τα παρακάτω βήματα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού.

ΕΠΙ ΥΠΟΨΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑΤΟΣ

1. Άμεση διακοπή έγχυσης της αλτεπλάσης.
2. Χορήγηση οξυγόνου σε υψηλή ροή.
3. Άμεση ενδοφλέβια χορήγηση chlorphenamine/chlorpheniramine 10mg (εναλλακτικά αντίστοιχη δόση άλλου H1 αντιισταμινικού π.χ. 4mg μηλεϊνικής διμεθινδένης / dimethindene maleate - Fenistil).
4. Άμεση ενδοφλέβια χορήγηση hydrocortisone (Solucortef) 100-200mg.
5. Επί αιμοδυναμικής αστάθειας, άμεση χορήγηση Normal Saline 0.9% σε υψηλή ροή.
6. Επί αιμοδυναμικής αστάθειας ή αρχόμενης απόφραξης αεραγωγού, άμεση χορήγηση αδρεναλίνης (έτοιμο διάλυμα 1:1000)
 - 5α. 5mL διαλύματος, ως εισπνεόμενο διάλυμα με νεφελοποίηση με συνοδό 100% ροή οξυγόνου.
 - 5β. 0,5-1mL (0,5-1mg) διαλύματος, ενδομυϊκά.
7. Άμεση ενημέρωση του εφημερεύοντος αναισθησιολόγου και αξιολόγηση της βατότητας του αεραγωγού αλλά και της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς.

9. Τιμές αρτηριακής πίεσης >185/110mmHg δεν πρέπει να αποτελούν αντένδειξη για τη χορήγηση ΕΘ στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, εφόσον η αρτηριακή πίεση μειωθεί σε χαμηλότερα επίπεδα πριν τη χορήγηση της δόσης εφόδου και διατηρηθεί σε αυτά κατά τη διάρκεια της συνεχούς έγχυσης της αλτεπλάσης (Σύσταση 1Β).

Τα ανώτερα επιτρεπτά όρια της αρτηριακής πίεσης έχουν χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο εισαγωγής στις μελέτες ΕΘ, λόγω του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας. Πλέον, υπάρχουν ισχυρά δεδομένα τόσο από τη μελέτη SIST-MOST όσο και από μονοκεντρικές αναδρομικές μελέτες που επιβεβαιώνουν την ανάγκη ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης πριν από την έναρξη της ΕΘ.^{33,34}

10. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν επιληπτικούς σπασμούς κατά την εγκατάσταση του οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ, η ΕΘ μπορεί να χορηγηθεί εφόσον η εστιακή νευρολογική σημειολογία θεωρείται πως οφείλεται στο ΑΕΕ και όχι στη μετακριτική επιληπτική κατάσταση (Σύσταση 2Γ).

Στις πιο πρόσφατες οδηγίες της ΑΗΑ/ΑΣΑ, η εκδήλωση επιληπτικής κρίσης κατά την έναρξη της εστιακής νευρολογικής σημειολογίας αποτελεί σχετική αντένδειξη για την ΕΘ.²⁰ Μολονότι ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA: Food and Drug Administration) των Η.Π.Α έχει αφαιρέσει κάθε αναφορά σε επιληπτικές κρίσεις στις ενόπτες των αντενδείξεων και των προειδοποιήσεων, άλλοι οργανισμοί όπως η ηλεκτρονική Επιτομή Φαρμάκων (eMC: electronic Medicines Compendium) του Ηνωμένου Βασιλείου καθώς και το Ευρωπαϊκό Πρακτορείο Φαρμάκων (EMA: European Medicines Agency) συμπεριλαμβάνουν την επιληπτική κρίση στις αντενδείξεις της αλτεπλάσης.^{35,36}

Η εστιακή νευρολογική σημειολογία με συνοδές επιληπτικές εκδηλώσεις μπορεί να οφείλεται σε παράλυση του Todd αλλά δεν αποκλείει την οξεία ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη (4.3% συχνότητα σε παλαιότερες μελέτες).³⁷ Δεδομένα από πολυκεντρικές μη τυχαίοποιημένες μελέτες δείχνουν πως ο κίνδυνος συμπτωματικής εγκεφαλικής αιμορραγίας σε περίπτωση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης ασθενών με παθήσεις που μπορούν να μιμηθούν ένα οξύ ΑΕΕ (stroke mimics) ανέρχεται σε μόλις 1.0% (σε αντίθεση με το 7.9% των ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ στην ίδια ανάλυση).³⁸ Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η χορήγηση ΕΘ σε ασθενείς με επιληπτικούς σπασμούς πρέπει να αποτελεί μια εξατομικευμένη απόφαση που θα συμπεριλαμβάνει την εκτίμηση και αξιολόγηση πολλών άλλων παραμέτρων, όπως η προηγούμενη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, άλλες σχετικές αντενδείξεις κτλ.

11. Οι ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και συμπτώματα που, παρά το μικρό νευρολογικό έλλειμμα στην κλίμακα NIHSS (NIHSS <4), προκαλούν σημαντικού βαθμού αναπηρία (π.χ. ομώνυμη ημιανοψία, σημαντική έκπτωση λειτουργικότητας της άκρας χείρας, αφασία) δεν θα πρέπει να αποκλείονται από τη χορήγηση ΕΘ, εντός των πρώτων 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (Σύσταση 2Α). Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και μικρό νευρολογικό έλλειμμα (NIHSS <4), που δεν προκαλεί σημαντικού βαθμού αναπηρία (π.χ. μειωμένη αισθητικότητα σε ένα άκρο), η στάθμιση των κινδύνων έναντι του προσδοκώμενου οφέλους από την ΕΘ πρέπει να γίνεται με πολλή μεγάλη προσοχή.

Η κλίμακα NIHSS (Πίνακας-3) αναπτύχθηκε με σκοπό να

ποσοτικοποιήσει το νευρολογικό έλλειμμα που συναντούμε συχνότερα στους ασθενείς με ΑΕΕ και δεν αποτελεί μια πλήρη νευρολογική εξέταση.³⁹ Λειτουργίες όπως η βάδιση, η ισορροπία και η μυϊκή ισχύς της άκρας χείρας δεν περιλαμβάνονται στις μεταβλητές της. Επιπρόσθετα, μικρές βαθμολογίες στην NIHSS μπορεί να σχετίζονται με σημαντικές διαφορές στη λειτουργικότητα των ασθενών, π.χ. ένας ασθενής με πλήρη ομώνυμη ημιανοψία έχει την ίδια βαθμολογία με εκείνον που έχει πολύ ήπια δυσαρθρία και μια μόλις υποσημαινόμενη πτώση γωνίας στόματος.

Μεταγενέστερη ανάλυση των δεδομένων της μελέτης NINDS, χρησιμοποιώντας 5 διαφορετικούς ορισμούς για τον προσδιορισμό του όρου “μικρή βαρύτητα”, έδειξε πως ασθενείς με μικρής βαρύτητας ισχαιμικά ΑΕΕ ωφελήθηκαν από την ΕΘ στον ίδιο βαθμό που ωφελήθηκε ολόκληρος ο πληθυσμός της μελέτης.⁴⁰ Επιπρόσθετα, η μετα-ανάλυση του Emberson και συνεργατών επιβεβαίωσε το όφελος της αλτεπλάσης στα ισχαιμικά ΑΕΕ με βαθμολογία NIHSS 0-4, ενώ παράλληλα ανέδειξε τον πολύ χαμηλό κίνδυνο θανατηφόρας ενδοκράνιας αιμορραγίας εντός 7 ημερών (0.9%).⁷

Τονίζεται δε πως στην ανανεωμένη έκδοση της ΑΗΑ/ΑΣΑ για την διαβάθμιση των κριτηρίων της ΕΘ, το παρόν κριτήριο έχει διαφοροποιηθεί από το γενικότερο όρο του μικρού νευρολογικού ελλείμματος και η ΕΘ έχει ένδειξη 1Α.³⁵

12. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και συμπτώματα που αποδράμουν ταχέως η στάθμιση των κινδύνων έναντι του προσδοκώμενου οφέλους από την ΕΘ πρέπει να γίνεται με πολλή προσοχή. Δεν συνιστάται καμία χρονική καθυστέρηση ως προς τη χορήγηση της ΕΘ προκειμένου να παρακολουθήσει ο θεράπων ιατρός την εξέλιξη των συμπτωμάτων, εφόσον έχουν ολοκληρωθεί η βασική κλινικο-εργαστηριακή εκτίμηση και η ενημέρωση του ασθενούς ή/και της οικογένειας (Σύσταση 1Β).

Η ερμηνεία του κριτηρίου της ταχείας αποδρομής των συμπτωμάτων είναι σύνθετη και πολυδιάστατη καθώς πρέπει να περιλαμβάνει και άλλες παραμέτρους όπως α) το βαθμό αποδρομής των συμπτωμάτων (πλήρης ή όχι) καθώς και την επίπτωση του υπολειπόμενου ελλείμματος στη λειτουργικότητα του ασθενούς, β) το χρόνο έναρξης της αποδρομής από την έναρξη των συμπτωμάτων και γ) αν είχε παρατηρηθεί προηγούμενη διακύμανση των συμπτωμάτων (π.χ. προσωρινή βελτίωση κατά τη μεταφορά με το ασθενοφόρο).

Η ταχεία αποδρομή των συμπτωμάτων έχει πλέον αφαιρεθεί από τις συστάσεις του FDA ενώ και οι κατευθυντήριες οδηγίες της ΑΗΑ/ΑΣΑ την επεξηγούν με τον όρο “clearing spontaneously” που παραπέμπει περισσότερο

σε αυτόματα, πλήρη ή σχεδόν πλήρη, αποδρομή παρά σε μια απλή βελτίωση της NIHSS από π.χ. 18 σε 11. Επίσης η βελτίωση των συμπτωμάτων στην οξεία φάση δεν συνεπάγεται πλήρη λειτουργική αποκατάσταση ή απουσία σημαντικής αναπηρίας κατά την έξοδο από το νοσοκομείο.^{41,42} Επιπλέον, δεν αποκλείει την καθυστερημένη επιδείνωση του ασθενούς, όπως αυτή παρατηρείται σε περιπτώσεις πλήρους απόφραξης μετά από μερική επανασπαραγγοποίηση του αγγείου, φαινόμενο που παρατηρείται ακόμη και σε ασθενείς που θρομβολύονται.^{41,43}

Δεδομένης της σημαντικής αντίστροφης επίδρασης του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι και τη χορήγηση της αλτεπλάσης, στις πιθανότητες επίτευξης καλού λειτουργικού αποτελέσματος των ασθενών στους 3 μήνες, καθυστερήσεις για την παρακολούθηση των ασθενών με βελτίωση της αρχικής νευρολογικής σημειολογίας δεν συνιστώνται.

13. Σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ θα μπορούσε να εξετασθεί το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας θρομβόλυσης (Σύσταση 2Γ).

Η ΕΘ ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που έχουν ιστορικό πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου σχετίζεται με τους φόβους για τον κίνδυνο επιπλοκών όπως το αιμοπερικάρδιο, η ρήξη του μυοκαρδιακού τοιχώματος στην περιοχή της νέκρωσης ή ακόμη και αποκόλληση ενδοκοιλιακού θρόμβου. Η πραγματικότητα είναι πως δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να συνηγορούν υπέρ της χορήγησης ή της αποφυγής της ΕΘ στους ασθενείς αυτούς.⁴⁴

Υπενθυμίζεται πως στις πιο πρόσφατες οδηγίες της ΑΗΑ/ΑΣΑ το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός του τελευταίου τριμήνου αποτελεί σχετική αντένδειξη.²⁰ Ωστόσο, δεν υπάρχει αντίστοιχη οδηγία από τον FDA ή στο ελληνικό φύλλο χαρακτηριστικών προϊόντος της αλτεπλάσης.⁴⁵

Η μηχανική ενδαρτηριακή θρομβεκτομή αποτελεί μια εναλλακτική προσέγγιση στους ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη λήψη εξατομικευμένων αποφάσεων.

14. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (νταμπιγκατράνη) ή του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη) δεν συνιστάται η ΕΘ εκτός εάν:

- έχουν μεσολαβήσει περισσότερες από 48 ώρες από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης του αντιπηκτικού (και δεν υπάρχει σημαντική οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στο διάστημα αυτό σε βαθμό που θα οδηγούσε σε τροποποίηση της δόσης του φαρμάκου), ή

- τα επίπεδα του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ (Χα) είναι φυσιολογικά, για τους ασθενείς που λαμβάνουν άμεσους αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη), ή
- ευαίσθητες εργαστηριακές εξετάσεις όπως ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (αΡΤΤ), το INR, ο χρόνος θρομβίνης (ΤΤ) και ο χρόνος πήξης της εκαρίνης (Ecarin Clotting Time - ECT) είναι σε φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς που λαμβάνουν άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (νταμπιγκατράνη) (Σύσταση 2Γ).

Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης και του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ είναι νεότερα φάρμακα που η χρήση τους έχει διαδοθεί ευρέως την τελευταία πενταετία. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες που να επιτρέπουν στην παρούσα φάση να εξαχθούν συμπεράσματα για τον πιο αποτελεσματικό και ασφαλή τρόπο χορήγησης ΕΘ στους ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο από τα ανωτέρω σκευάσματα, εκτός αν έχει παρέλθει διάστημα 48 ωρών από την τελευταία δόση του φαρμάκου.

Στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ΑΗΑ τονίζεται πως ο φυσιολογικός ηκτικό έλεγχος με εξετάσεις όπως τα επίπεδα του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ (Χα), ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (αΡΤΤ), το INR, ο χρόνος θρομβίνης (ΤΤ) και ο χρόνος πήξης της εκαρίνης (Ecarin Clotting Time - ECT) δεν είναι αποδεδειγμένα επαρκής για να διασφαλίσει χαμηλά επίπεδα φαρμάκου στο αίμα και κατ' επέκταση καταλληλότητα για τη χορήγηση ΕΘ.^{20,35} Επιπρόσθετα, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές που παρουσιάζουν πως σε ποσοστό 11-44% δύναται τα φυσιολογικά επίπεδα αΡΤΤ και INR να συνοδεύονται από υψηλές συγκεντρώσεις άμεσων αναστολέων της θρομβίνης (νταμπιγκατράνη) ή του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ.⁴⁶

Η μηχανική ενδαρτηριακή θρομβεκτομή συνιστάται να αποτελεί την πρώτη γραμμή θεραπείας στους ασθενείς που λαμβάνουν άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (νταμπιγκατράνη) ή του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη) και έχουν τεκμηριωμένη απόφραξη μεγάλου αγγείου της πρόσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας.

15. Σε ασθενείς που λαμβάνουν νταμπιγκατράνη και εμφανίζουν διαταραχή του αΡΤΤ ή και του ΤΤ και οι οποίοι δεν πληρούν τα κριτήρια για μηχανική ενδαρτηριακή θρομβεκτομή, ούτε έχουν άλλη αντένδειξη για τη χορήγηση ΕΘ, η χορήγηση 5g idarucizumab ακολουθούμενη από ΕΘ αποτελεί μια εναλλακτική προσέγγιση, της οποίας η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια δεν είναι επιβεβαιωμένες από τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά προτεί-

νεται από ομάδες ειδικών (Σύσταση 2Γ).

Το idarucizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που έχει 350 φορές υψηλότερη συγγένεια δέσμευσης με την νταμπιγκατράνη από ότι η θρομβίνη.⁴⁷ Μόλις 5g είναι αρκετά για να αναστείλουν πλήρως τη βιολογική δράση της νταμπιγκατράνης μέσα σε λίγα μόνο λεπτά.^{48,49} Στοιχεία από προοπτική σειρά ασθενών που χρειάστηκαν επείγουσα αναστολή της δράσης της νταμπιγκατράνης λόγω οξείας επιπλοκής (π.χ. ενδοκράνια αιμορραγία, αιμορραγία πεπτικού, τραύμα, επείγουσα χειρουργική επέμβαση) επιβεβαίωσαν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του idarucizumab.⁴⁹

Παρότι δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένα αποτελέσματα ΕΘ σε αντίστοιχους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, η χορήγηση idarucizumab ακολουθούμενη από ΕΘ αποτελεί μια προσέγγιση που προτείνεται από ειδικούς στο χώρο, χωρίς όμως η αποτελεσματικότητά και ασφάλειά της να έχει επιβεβαιωθεί με τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης III.^{50,51}

16. Μετά το πέρας της ΕΘ και για διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών, οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται σε μονάδα (Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων ή Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας ή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας) που μπορεί να υποστηρίξει δυνατότητα συνεχούς καταγραφής των ζωτικών σημείων (αρτηριακής πίεσης, καρδιακής συχνότητας, οξυμετρίας), τακτικής παρακολούθησης και ρύθμισης του σακχάρου αίματος, τακτικής εκτίμησης της νευρολογικής εικόνας, αλλά και άμεσης αναγνώρισης και αντιμετώπισης των επιπλοκών της ΕΘ (Σύσταση 1Α).

Η ΕΘ αποτελεί μια εξειδικευμένη θεραπεία για τους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που ενίοτε όμως συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές, ιδιαίτερα μέσα στο πρώτο 24ωρο από τη χορήγησή της. Το επίπεδο φροντίδας που απαιτείται καλύπτεται σε ιδανικές συνθήκες σε μια οργανωμένη μονάδα αντιμετώπισης ΑΕΕ. Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία τέτοιων μονάδων στη συντριπτική πλειοψηφία των ελληνικών νοσοκομείων τονίζεται πως η νοσηλεία σε απλό θάλαμο νοσηλείας δεν επαρκεί και έτσι θα πρέπει να εξασφαλίζεται κλίνη σε Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας ή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Υπενθυμίζεται πως τις πρώτες 24 ώρες μετά την ενδοφλέβια θρομβόλυση θα πρέπει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης να διατηρούνται αυστηρά <185/105mmHg. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να γίνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Στα περισσότερα κέντρα του εξωτερικού ακολουθείται η παρακάτω συχνότητα (ή παρόμοια σχήματα): κάθε 15 λεπτά για τις πρώτες 2 ώρες, κάθε 30 λεπτά για τις επόμενες 6 ώρες και κάθε ώρα για

τις επόμενες 16 ώρες. Στον Πίνακα 6 παρατίθενται τα βασικά σημεία της φροντίδας του ασθενή με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ τις πρώτες 24 ώρες μετά την ΕΘ.

Πίνακας 6: Βασικά σημεία της ιατρο-νοσηλευτικής φροντίδας του ασθενούς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τις πρώτες 24 ώρες μετά την ενδοφλέβια θρομβόλυση.

Τακτική κλινική εκτίμηση του ασθενούς προκειμένου να ανιχνευθούν έγκαιρα:
1. Επιδείνωση της νευρολογικής σημειολογίας του ασθενούς.
2. Πτώση του επιπέδου συνείδησης.
3. Επιληπτικοί σπασμοί.
4. Οξεία κεφαλαλγία.
5. Ναυτία ή έμετος.
6. Οξεία μεταβολή των αιμοδυναμικών παραμέτρων.
7. Εμφάνιση κλινικών σημείων αγγειοσιδήματος ή οποιαδήποτε εικόνα αλλεργικής αντίδρασης.
Διατήρηση αρτηριακής πίεσης <180/105mmHg. Για την επίτευξη του στόχου συνιστώνται:
1. 10mg λαβεταλόλης (labetalol) σε ενδοφλέβια έγχυση 1-2 λεπτών. Η δόση μπορεί να επαναλαμβάνεται ανά διαστήματα 10 περίπου λεπτών μέχρι το μέγιστο των 200mg συνολικής δόσης το 24ώρο (βάσει του φύλλου χαρακτηριστικών προϊόντος αν και σε ορισμένα κέντρα ως μέγιστη δόση χρησιμοποιούνται τα 300mg συνολικής δόσης το 24ώρο).* Υπενθυμίζεται πως η λαβεταλόλη μπορεί να χορηγηθεί και σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 2mg ανά λεπτό.
2. Εναλλακτικά, συνεχής ενδοφλέβια έγχυση νιτρογλυκερίνης (GTN: Glycerol Trinitrate) από 1mg/ώρα έως και μέγιστη δόση 10mg/ώρα (βάσει του φύλλου χαρακτηριστικών προϊόντος).*
Ρύθμιση σακχάρου αίματος σε επίπεδα 70-200mg/dL.
Αποφυγή τοποθέτησης ρινογαστρικού καθετήρα, αιμοληψιών και οποιασδήποτε επεμβατικής φύσεως πράξης εκτός κι αν υπάρχει απόλυτη ένδειξη.
Τακτικός έλεγχος των ενδοφλέβιων και ενδαρτηριακών καθετήρων του ασθενούς για έγκαιρη αναγνώριση αιμορραγικών επιπλοκών.
Έλεγχος στοματικής κοιλότητας, δέρματος, ούρων, κενώσεων και γαστρικού περιεχομένου (επί εμέτου) για την παρουσία στοιχείων αίματος.

* Τονίζεται ότι για την άμεση αναγνώριση πιθανών αιμοδυναμικών επιπλοκών ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται υπό συνεχή παρακολούθηση και καταγραφή των ζωτικών του σημείων.

17. Συνιστάται η αποφυγή χορήγησης ασπιρίνης (Σύσταση 1B) ή/και αντιπηκτικής αγωγής (προφυλακτική ή θεραπευτική δοσολογία, σκευάσματα ενέσιμα ή από του στόματος) εντός των πρώτων

24 ωρών από την ΕΘ (Σύσταση 2B).

Το πρωτόκολλο της μελέτης NINDS δεν επέτρεπε τη χορήγηση οποιασδήποτε αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής εντός των πρώτων 24 ωρών από τη χορήγηση της ΕΘ και πάνω σε αυτό έχει βασιστεί η τρέχουσα πρακτική.⁴⁵

Επιπρόσθετα, η μελέτη ARTIS τυχαιοποίησε 642 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που έλαβαν ΕΘ με την τρέχουσα δόση της αλτεπλάσης είτε σε 300mg ενδοφλέβιασ ασπιρίνης εντός 90 λεπτών από την έναρξη της ΕΘ είτε σε καμία επιπρόσθετη στην ΕΘ θεραπεία.⁵² Όλοι οι ασθενείς της μελέτης έλαβαν από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά την πάροδο 24 ωρών από την έναρξη της ΕΘ με βάση τις τρέχουσες διεθνείς οδηγίες. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα καθώς στην ομάδα της ενδοφλέβιασ ασπιρίνης παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος συμπτωματικών ενδοκράνιων αιμορραγιών χωρίς καμία διαφορά στο λειτουργικό αποτέλεσμα στους 3 μήνες.

Σχετικά με τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής εντός των πρώτων 24 ωρών από την ΕΘ σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα.⁵³ Κατά συνέπεια, προτείνεται η αποφυγή της χορήγησησ αντιπηκτικής αγωγής για το πρώτο 24ωρο, όπως προέβλεπε το πρωτόκολλο των μεγαλύτερων μελετών ΕΘ.

18. Εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την ΕΘ πρέπει να διενεργείται νέα αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό προκειμένου να εκτιμηθεί η παρουσία αιμορραγικών επιπλοκών και να καθορισθεί ο χρόνος έναρξης της κατάλληλης αντιθρομβωτικής αγωγής (Σύσταση 1A).

Η ενδοκράνια αιμορραγία είναι μια από τις σοβαρότερες και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές της ΕΘ. Η επίπτωση της ενδοκράνιασ παρεγχυματικής αιμορραγίας τύπου II (όπως αυτή ορίστηκε στη μελέτη ECASS III) εντός της πρώτης εβδομάδας από την ΕΘ ανέρχεται σε 6.8% στη μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων μελετών της ΕΘ.⁷ Στην ίδια μετα-ανάλυση το αντίστοιχο ποσοστό ενδοκράνιασ παρεγχυματικής αιμορραγίας τύπου II με βάση τα κριτήρια της βάσης SITS-MOST εντός των πρώτων 36 ωρών είναι 3.7%.⁷ Ως εκ τούτου, σε συμφωνία με το πρωτόκολλο των μεγάλων μελετών της ΕΘ, κρίνεται απαραίτητη αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου 24 ώρες μετά την ΕΘ, προκειμένου να διαπιστωθεί η πιθανή παρουσία και έκταση ενδοκράνιασ αιμορραγίας και να καθορισθεί ο χρόνος έναρξης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey

- RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-360
2. Organization WH. Global burden of stroke.
3. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta neuropathologica*. 1968;12:1-15
4. Vemmos KN, Bots ML, Tsiouris PK, Zis VP, Takis CE, Grobbee DE, Stamatiopoulos S. Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 year mortality, functional outcome and its determinants: The arcadia stroke registry. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000;69:595-600
5. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *The New England journal of medicine*. 1995;333:1581-1587
6. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhfar F, Spears J, Kulkarni AV, Singh S, Alqahtani A, Rochweg B, Alshahrani M, Murty NK, Alhazzani A, Yarascavitch B, Reddy K, Zaidat OO, Almenawer SA. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: A meta-analysis. *Jama*. 2015;314:1832-1843
7. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RL, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W, Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative G. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929-1935
8. Παπαναγιώτου Π ΝΓ, Παπαβασιλείου Β, Ψυχογιός Κλ, Ψυχογιός Μ, Μπότσαρης Α, Ρίζος Τ, Σπέγγος Κ, Γραβάνης Μ, Βασιλοπούλου Σ, Γκόγκος Χρ, Ζαμπάκης Π, Ζης Π, Καρανάντας Α, Καρύγιαννης Μ, Καρούδας Γ, Κορομπόκη Ε, Μακαρίσιος Κ, Μαρμαγκιώλης Κ, Μπλιώνης Χ, Μπισκώστας Δ, Νίκας Δ, Πλωμαρίτογλου Α, Πολίτη Μ, Πτώχνης Ν, Σαββόπουλος Χρ, Τάκης Κ, Τσαμόπουλος Ν, Τσέπης Δ, Χατζηδάκης Α, Χατζηγιάννου Α, Χατζητόλιος Α, Βέμμος Κ. Συστάσεις για την μηχανική θρομβεκτομή σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: Ένας κλινικός οδηγός από τον ελληνικό οργανισμό εγκεφαλικών. *Heart Vessels and Brain*. 2017;21:28-35
9. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2364-2372
10. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Ecass AN, Group Er-PS, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ecass, atlantis, ninds, and epithet trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703
11. Gumbinger C, Reuter B, Stock C, Sauer T, Wietholter H, Bruder I, Rode S, Kern R, Ringleb P, Hennerici MG, Hacke W, Schlaganfall AG. Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: Retrospective analysis of hospital quality assurance data with comparison with results from randomised clinical trials. *Bmj*. 2014;348:g3429
12. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm

- LH. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309:2480-2488
13. Mair G, Wardlaw JM. Imaging of acute stroke prior to treatment: Current practice and evolving techniques. *The British journal of radiology*. 2014;87:20140216
 14. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, Bello J, Derdeyn C, Hetts SW, Johnson MH, Kidwell C, Lev MH, Liebeskind DS, Rowley H, Schaefer PW, Sunshine JL, Zaharchuk G, Meltzer CC. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the american society of neuroradiology, the american college of radiology, and the society of neurointerventional surgery. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2013;34:E117-127
 15. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA. Sensitivity of early brain computed tomography to exclude aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47:750-755
 16. Paxton R, Ambrose J. The emi scanner. A brief review of the first 650 patients. *The British journal of radiology*. 1974;47:530-565
 17. Jacobs L, Kinkel WR, Heffner RR, Jr. Autopsy correlations of computerized tomography: Experience with 6,000 ct scans. *Neurology*. 1976;26:1111-1118
 18. Brunstrom M, Carlberg B. Thrombolysis in acute stroke. *Lancet*. 2015;385:1394-1395
 19. Appelros P, Terent A. Thrombolysis in acute stroke. *Lancet*. 2015;385:1394
 20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Jr., Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H, American Heart Association Stroke C, Council on Cardiovascular N, Council on Peripheral Vascular D, Council on Clinical C. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:870-947
 21. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012;79:306-313
 22. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, investigators E. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (epithet): A placebo-controlled randomised trial. *The Lancet. Neurology*. 2008;7:299-309
 23. group ISTc, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrrer P, Gubitza G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [ist-3]): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2352-2363
 24. Barreto AD. Intravenous thrombolytics for ischemic stroke. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2011;8:388-399
 25. von Kummer R, Mori E, Truelsén T, Jensen JS, Gronning BA, Fiebich JB, Lovblad KO, Pedraza S, Romero JM, Chabriat H, Chang KC, Davalos A, Ford GA, Grotta J, Kaste M, Schwamm LH, Shuaib A, Albers GW, Investigators D-. Desmoteplase 3 to 9 hours after major artery occlusion stroke: The dias-4 trial (efficacy and safety study of desmoteplase to treat acute ischemic stroke). *Stroke*. 2016;47:2880-2887
 26. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad CE, Altheheld L, Ronning OM, Thommessen B, Amthor KF, Ihle-Hansen H, Kurz M, Tobro H, Kaur K, Stankiewicz M, Carlsson M, Morsund A, Idicula T, Aamodt AH, Lund C, Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (nor-test): A phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet neurology*. 2017
 27. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L, Investigators CI. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *The New England journal of medicine*. 2012;366:991-999
 28. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Broderick JP, Chen X, Chen G, Sharma VK, Kim JS, Thang NH, Cao Y, Parsons MW, Levi C, Huang Y, Olavarria VV, Demchuk AM, Bath PM, Donnan GA, Martins S, Pontes-Neto OM, Silva F, Ricci S, Roffe C, Pandian J, Billot L, Woodward M, Li Q, Wang X, Wang J, Chalmers J, Investigators E, Coordinators. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2016;374:2313-2323
 29. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The european cooperative acute stroke study (ecass). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;274:1017-1025
 30. Hill MD, Barber PA, Takahashi J, Demchuk AM, Feasby TE, Buchan AM. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2000;162:1281-1284
 31. Hurford R, Rezvani S, Kreimeier M, Herbert A, Vail A, Parry-Jones AR, Douglass C, Molloy J, Alachkar H, Tyrrell PJ, Smith CJ. Incidence, predictors and clinical characteristics of orolingual angio-oedema complicating thrombolysis with tissue plasminogen activator for ischaemic stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015;86:520-523
 32. Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, Green TL, Kenney C, Cole-Haskayne A, Buchan AM. Hemi-orolingual angioedema and ace inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*. 2003;60:1525-1527
 33. Tsvigoulis G, Frey JL, Flaster M, Sharma VK, Lao AY, Hoover SL, Liu W, Stamboulis E, Alexandrov AW, Malkoff MD, Alexandrov AV. Pre-tissue plasminogen activator blood pressure levels and risk of symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:3631-3634
 34. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, Eriola T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kohrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke MSI. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (sits-most). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39:3316-3322
 35. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith EE, American Heart Association Stroke C, Council on E, Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2016;47:581-641
 36. Actilyse. 2015
 37. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beevers DG. The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1988;51:273-276

38. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, Lyrer PA, Ringleb PA, Artto V, Putaala J, Haapaniemi E, Tatlisumak T, Chen Y, Leys D, Sarikaya H, Michel P, Odier C, Berrouschot J, Arnold M, Heldner MR, Zini A, Fioravanti V, Padjen V, Beslac-Bumbasirevic L, Pezzini A, Roos YB, Nederkoorn PJ. Safety of thrombolysis in stroke mimics: Results from a multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:1080-1084
39. Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, Pandav V, Jones EB, Grotta JC, Savitz SI. Zero on the nihss does not equal the absence of stroke. *Annals of emergency medicine*. 2011;57:42-45
40. National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PASSG. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study experience. *Annals of emergency medicine*. 2005;46:243-252
41. Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. Deterioration following spontaneous improvement: Sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke*. 2000;31:915-919
42. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Cox M, Olson DM, Hernandez AF, Schwamm LH. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: Findings from get with the guidelines-stroke. *Stroke*. 2011;42:3110-3115
43. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59:862-867
44. De Silva DA, Manzano JJ, Chang HM, Wong MC. Reconsidering recent myocardial infarction as a contraindication for iv stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011;76:1838-1840
45. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ, National Heart L, Blood Institute Joint National Committee on Prevention DE, Treatment of High Blood P, National High Blood Pressure Education Program Coordinating C. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The jnc 7 report. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2003;289:2560-2572
46. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Poli S, Kraft P, Kleinschnitz C, Dziewas R, Binder A, Palm F, Jander S, Soda H, Heuschmann PU, Veltkamp R, Investigators R. Coagulation testing in acute ischemic stroke patients taking non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. *Stroke*. 2017;48:152-158
47. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, Nar H, Litzemberger T. A specific antidote for dabigatran: Functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121:3554-3562
48. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Moschetti V, Gruenfelder F, Reilly P, Kreuzer J. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: A randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386:680-690
49. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal. *The New England journal of medicine*. 2015;373:511-520
50. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, Campbell B, Cloud G, Davalos A, Davis S, Ferro JM, Grond M, Krieger D, Ntaios G, Slowik A, Touze E. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2017;12:9-12
51. Kate M, Szkotak A, Witt A, Shuaib A, Butcher K. Proposed approach to thrombolysis in dabigatran-treated patients presenting with ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. 2014;23:1351-1355
52. Zinkstok SM, Roos YB, investigators A. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:731-737
53. Schmulling S, Rudolf J, Strotmann-Tack T, Grond M, Schneeweis S, Sobesky J, Thiel A, Heiss WD. Acetylsalicylic acid pretreatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases*. 2003;16:183-190

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Κ. Βέμμος: Έχει λάβει τιμητική αμοιβή για διαλέξεις, honoraria ή έχει συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες ή έχει λάβει υποστήριξη για συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρίες AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Sanofi, Elpen, Galenica, Amgen.

Γ. Ε. Δαφούλας: Έχει λάβει υποστήριξη από τις Novo Nordisk, Novartis, Abbott, ELPEN για την συμμετοχή του σε συνέδρια

Ε. Κορομπόκη: Έχει λάβει τιμητική αμοιβή από ομιλίες της Pfizer

Χ. Μπλιώνης: Έχει συμμετάσχει σε συνέδρια, ημερίδες, εκπαιδευτικές διαλέξεις, ομιλίες, honoraria, συμβουλευτικά σώματα, και κλινικές μελέτες που επιχορηγήθηκαν από τις φαρμακευτικές εταιρείες, Amgen, Angelini, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Menarini, MSD, Mylan, Novartis, Vianex.

Δ. Μπισκώστας: Έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια και συμμετείχε σε advisory boards και κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από την Allergan, Almiral, Amgen, Bayer-Schering, Biogen, Brain Research, Cefaly Technology, ElectroCore, Eli Lilly, Genesis Pharma, ELPEN, Merck Serono, Medical Pharmaquality, Merz Pharma, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme και Teva. Είναι Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας.

Π. Μπαργιώτας: Έχει λάβει υποστήριξη από την Lundbeck Foundation για την συμμετοχή σε συνέδρια

Γ. Ντάιος: Έχει λάβει χρηματοδότηση για έρευνα από την Pfizer. Έχει συμμετάσχει στις κλινικές μελέτες NAVIGATE-ESUS, RECOVERY-VTE, GLORIA-AF. Έχει λάβει τιμητική αμοιβή για ομιλίες από τις Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Galenica, Elpen, Bayer, Winmedica, BMS/Pfizer. Έχει συμμετάσχει σε advisory board των Amgen, Boehringer-Ingelheim, Galenica.

Α. Πλωμαρίτση: Έχει συμμετάσχει στη μελέτη CHARISMA ως clinical adjudicator.

Κ. Σπέγγος: Έχει λάβει αμοιβές για ομιλίες και συμμετοχή σε advisory boards από την Boehringer-Ingelheim. Συμμετέχει ως ερευνητής στην NAVIGATE-ESUS.

Κ. Τζιόμαλος: Έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια και συμμετείχε σε advisory boards και κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από την Amgen, Angelini, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, ELPEN, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis και Vianex.

Α. Χατζηκωνσταντίνου: Τιμητικές αμοιβές από Boehringer Ingelheim, UCB και Eisai

Α. Χατζητόλιος: Έχει λάβει τιμητική αμοιβή για διαλέξεις, honoraria ή έχει συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες ή έχει λάβει υποστήριξη για συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις Bayer, Boehringer-Ingelheim, GAP

Λοιποί συγγραφείς: χωρίς σύγκρουση συμφερόντων