

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Παπαγεωργίου Ε.¹, Καργιώτης Ο.¹, Σαφούρης Α.^{1,2}, Μαγκούφης Γ.¹, Λατινιώτη Χ.^{1,2}, Ανδρικοπούλου Α.¹, Ζόμπολα Χ.², Σταμπούλης Ε.¹, Τσιβγούλης Γ.²

¹ Μονάδα αυξημένης φροντίδας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, Νοσοκομείο Metropolitan, Πειραιάς, Ελλάδα

² Β' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικών», Πειραιάς, Ελλάδα

Περίληψη

Οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (intracerebral hemorrhage, ICH) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικού θρομβοεμβολισμού (VTE). Η πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης των κάτω άκρων (DVT) και της επακόλουθης πνευμονικής εμβολής (PE) μετά από αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία είναι μεγάλης σημασίας, καθώς οι συγκεκριμένες επιπλοκές αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Η διαλείπουσα πνευματική συμπίεση των κάτω άκρων και η έγκαιρη έναρξη αγωγής με μη κλασματοποιημένη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, μετά τη τεκμηρίωση της διακοπής της αιμορραγίας, αποτελούν καλά μελετημένες και αποτελεσματικές προληπτικές παρεμβάσεις. Η πρόληψη –ακόμα και αμέσως μετά του πρώτου 24ώρου– έναρξη χαμηλών δόσεων αντιπηκτικής αγωγή είναι ασφαλής και δε φαίνεται να σχετίζεται με επέκταση του ενδοεγκεφαλικού αιματώματος. Στο παρόν άρθρο επιχειρούμε την ανασκόπηση των σύγχρονων δεδομένων σχετικά με την πρόληψη των θρομβώσεων μετά από αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Λέξεις ευρετηρίου: Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, αντιπηκτική αγωγή

MANAGEMENT OF THROMBOPROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Papageorgiou E.¹, Kargiotis O.¹, Safouris A.^{1,2}, Magoufis G.¹, Liantinioti C.^{1,2}, Andrikopoulou A.¹, Zompola C.², Stampoulis E.¹, Tsigoulis G.²

¹ Acute Stroke Unit, Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece

² Second Department of Neurology, National & Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, "Attikon" University Hospital, Athens, Greece

Abstract

Patients with intracerebral hemorrhage (ICH) are at increased risk for venous thromboembolism. After spontaneous intracranial hemorrhage, lower limb deep vein thrombosis and subsequent pulmonary embolism increase the morbidity and mortality and their prevention is of substantial importance. Pneumatic intermittent lower limb compression and early introduction of unfractionated or low molecular weight heparin, after cessation of bleeding, are well studied and efficient preventive treatment options. Low dose anticoagulation is safe and is not linked to hematoma expansion, even when initiated immediately after the first 24 hours following symptom onset. In this narrative review, we will outline the currently available data regarding the management of thromboprophylaxis following spontaneous ICH.

Key words: Intracranial hemorrhage, venous thromboembolism, pulmonary embolism, anticoagulation

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH) αποτελεί συχνό αίτιο θανάτου και αναπηρίας με ετήσια επίπτωση 24,6/100.000 άτομα. Η επίπτωσή της είναι σημαντικά υψηλότερη στους Ασιάτες (51,8/100.000 αν-

θρωπο-έτη) καθώς και στους Αμερικανούς αφρικανικής καταγωγής, και αυξάνει με την προχωρημένη ηλικία (1). Η θνητότητα της υπερβαίνει το 40% τον πρώτο μήνα, ενώ φτάνει το 60% το πρώτο έτος. Ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των θανάτων συμβαίνουν εντός του πρώτου 48ώρου (2). Τουλάχιστον 75% όσων επιβιώνουν

παραμένουν λειτουργικά εξαρτημένοι στους 6 μήνες, ενώ οι μισοί εξ αυτών έχουν βαριά υπολειμματική αναπηρία (3). Οι συνηθέστεροι παράγοντες κινδύνου, που αφορούν μέχρι και το 50% των ασθενών, είναι η προχωρημένη ηλικία και η αρτηριακή υπέρταση (4). Στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιάσουμε τα δεδομένα που αφορούν στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), που αποτελούν συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Επίπτωση φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών και παράγοντες κινδύνου

Οι ασθενείς με οξεία νευρολογικά συμβάματα καθώς και όσοι υποβάλλονται σε μείζονες νευροχειρουργικές επεμβάσεις παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και επακόλουθης πνευμονικής εμβολής. Τα αναφερόμενα ποσοστά των ανωτέρω επιπλοκών στις διάφορες μελέτες παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση. Η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς με Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) κυμαίνεται από 1% έως 10% (συμπεριλαμβανομένων των ασυμπτωματικών ασθενών), ενώ η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής από 0,5%-1,6% (5,6,7,8,9). Εκτιμάται ότι, χωρίς προληπτικά μέτρα, οι ασθενείς με ΑΕΕ που παρουσιάζουν σοβαρό κινητικό έλλειμμα, θα εμφανίσουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή σε ποσοστό 53% και 16% αντιστοίχως (10). Στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις το ποσοστό φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών (VTE) είναι ακόμα μεγαλύτερο, περίπου 16%-25%, η δε εμφάνιση πνευμονικής εμβολής συσχετίζεται με 60% θνητότητα (11,12). Η παρατεταμένη ακινησία, που καθορίζεται από τη βαρύτητα του νευρολογικού ελλείμματος, αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές, και μάλιστα, σε ασθενείς με υπολειπόμενη πάρεση κάτω άκρων χωρίς μέτρα θρομβοπροφύλαξης, οι καθιερωμένες διαγνωστικές εξετάσεις μπορεί να αναδείξουν ασυμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μέχρι και στο 75% των περιπτώσεων (5).

Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτες ομάδων ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, η επίπτωση της συμπτωματικής, κλινικά διαγνωσθείσας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης υπολογίζεται στο 2%-15% των περιπτώσεων (5, 9, 13-15), ενώ η επίπτωση της ασυμπτωματικής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης είναι σημαντικά υψηλότερη φθάνοντας μέχρι το 40% (14, 16). Ειδικά σε προοπτικές μελέτες κοόρτης με μικρότερο αριθμό ασθενών που συμπεριέλαβαν αμιγώς Ασιατικούς πληθυσμούς τα ποσοστά της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης είναι εντυπωσιακά. Στη μελέτη του Kawase και συν, από τους 81 συνολικά Ιάπωνες ασθενείς το 21% διαγνώσθηκε με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε

χρονικό διάστημα 14 ημερών από την εισαγωγή τους. Ωστόσο κανένας ασθενής δεν είχε λάβει προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή (17). Σε παρόμοια μελέτη από την Ιαπωνία η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μεταξύ 52 ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ανήλθε στο 40,4% αυτών (14).

Η πνευμονική εμβολή εμφανίζει το 1%-5% των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, συνήθως 2-4 εβδομάδες μετά την αιμορραγία και συχνά χωρίς προηγηθείσα, κλινικά εμφανή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (9, 13-14, 17-20). Η πνευμονική εμβολή ευθύνεται για το 5% των θανάτων μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ενώ τα έμβολα που την προκαλούν προέρχονται από τα κάτω άκρα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των περιπτώσεων (21, 22).

Είναι γνωστό ότι μεταξύ των ασθενών με ΑΕΕ, οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής έναντι αυτών με ισχαιμικό ΑΕΕ (23), πιθανότατα εξαιτίας της λιγότερο επιθετικής αντιθρομβωτικής αγωγής και των βαρύτερων κινητικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (24). Η ανάληψη μιας μεγάλης εθνικής νοσοκομειακής βάσης δεδομένων με 1.606.000 περιπτώσεις ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ανέδειξε ποσοστά φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών 1,93%, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης 1,37% και πνευμονικής εμβολής 0,68% (9). Στη μελέτη FAST (Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke) η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής ήταν αντιστοίχως 3% και 1% (25).

Το 80% των περιστατικών εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης παρουσιάζονται μεταξύ δεύτερης και δέκατης μέρας μετά την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (7). Στους παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης περιλαμβάνονται η μεγάλη ηλικία, το θήλυ φύλο, η πλήρη πάρεση (πληγία) στο/α κάτω άκρο/α, η βαθμολογία στην κλίμακα NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) >12, ο μεγάλος όγκος αιματώματος και η λοβώδης εντόπισή του, η παχυσαρκία, ο καρκίνος, οι καταστάσεις υπερπηκτικότητας, η ορμονοθεραπεία και η παρατεταμένη ακινητοποίηση (14-15, 17, 20, 23). Υπάρχουν διαθέσιμες 3 προγνωστικές κλινικές κλίμακες που έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Ο προγνωστικός δείκτης Padua (Πίνακας 1) αξιολογήθηκε σε δείγμα 1180 ασθενών νοσηλευόμενων σε παθολογική κλινική, οι περισσότεροι εκ των οποίων νοσούσαν από καρκίνο, ενώ το ποσοστό των ασθενών με ΑΕΕ ήταν μικρότερο του 5%. Οι ασθενείς, οι οποίοι δε λάμβαναν ειδική προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή, κατηγοριοποιήθηκαν ως χαμηλού ή υψηλού κινδύνου για με βάση το διαχωριστικό όριο των 4 βαθμών στην ανώτερη κλίμακα. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι μόνο το 0,3% των ασθενών χαμηλού κινδύνου εμφάνισαν φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Πίνακας 1. Η προγνωστική κλίμακα Padua για την εκτίμηση κινδύνου εκδήλωσης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε νοσηλεύόμενους ασθενείς (υψηλός κίνδυνος ≥ 4).

Κλινικά δεδομένα	Βαθμοί
Ενεργός κακοήθεια	3
Ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής	3
Περιορισμένη κινητικότητα (για ≥ 3 ημέρες)	3
Διαταραχή παραγόντων πήξης	3
Πρόσφατος τραυματισμός ή χειρουργική επέμβαση (< 1 μήνας)	2
Ηλικία (≥ 70 έτη)	1
Καρδιακή και/ή αναπνευστική ανεπάρκεια	1
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή ισχαιμικό ΑΕΕ	1
Οξεία ροίμωξη και/ή αυτοάνοσος ρευματοπάθεια	1
Παχυσαρκία (BMI ≥ 30)	1
Συνεχιζόμενη ορμονική αγωγή	1
Μέγιστη βαθμολογία	20

συγκριτικά με το 11% των ασθενών υψηλού κινδύνου. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, η προφυλακτική αγωγή μείωσε τον κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών στο 2,2% (26). Είναι σημαντικό, ότι σύμφωνα με την προγνωστική αυτή κλίμακα, όλοι οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και περιορισμένη κινητικότητα κατηγοριοποιούνται ως αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου. Από τις άλλες δύο προγνωστικές κλίμακες, η κλίμακα Rogers εφαρμόζεται μόνο σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, ενώ το μοντέλο εκτίμησης του Caprini (Πίνακας 2), αν και έχει επίσης εκπονηθεί μετά από στατιστική επεξεργασία δείγματος μετεγχειρητικών ασθενών, φαίνεται απλό και δυναμικά εφαρμόσιμο και σε άλλες ομάδες ασθενών, με τους πάσχοντες από ΑΕΕ να κατατάσσονται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου (27-29).

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που σχετίζεται με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση συμπυκνωμένων συμπλεγμάτων προθρομβίνης (PCCs), φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP), ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (rFVIIa) και βιταμίνης K, με στόχο την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης (30). Ωστόσο, οι θεραπευτικοί αυτοί χειρισμοί μπορούν να οδηγήσουν σε περαιτέρω αύξηση του κινδύνου για φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Μια μετα-ανάλυση 27 μελετών με 1032 ασθενείς που έλαβαν επειγόντως PCC ανέδειξε 1,8% (95% Όρια Εμπιστοσύνης 1.0-3.0) επίπτωση φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών στους ασθενείς που έλαβαν PCCs με 4 παράγοντες, έναντι 0,7% στους ασθενείς που ήταν υπό αγωγή με PCCs 3 παραγόντων (31). Η αναδρομική ανάλυση 54 ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που αντιμετωπίστηκαν με rFVIIa ανέφερε ποσοστά φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών της

τάξης του 5%, ωστόσο η πρωτοβουλία για διαγνωστική διερεύνηση βασιζόταν μόνο στην κλινική υποψία, μιας και οι ασθενείς δεν ελέγχονταν συστηματικά για φλεβικές θρομβώσεις (32). Αντιθέτως η μελέτη FAST που εξέταζε την επίδραση της χορήγησης rFVIIa σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μη σχετιζόμενη με αντιπηκτική αγωγή διαπίστωσε παρόμοια ποσοστά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής (3% και 1% αντιστοίχως) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και rFVIIa (25). Προφανώς τα προαναφερθέντα στοιχεία δε στοχεύουν στην αποτροπή της εφαρμογής θεραπείας αναστροφής της αντιπηκτικής δράσης σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία οφειλόμενη στα αντιπηκτικά, η οποία μπορεί να αποδειχθεί σωτήρια για τη ζωή των ασθενών (32).

Οι γιατροί που διαχειρίζονται ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία συνήθως υιοθετούν μια λιγότερο επιθετική προσέγγιση αναφορικά με την προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή, φοβούμενοι την πιθανή επέκταση του ενδοεγκεφαλικού αιματώματος. Πράγματι, η μετα-ανάλυση 218 ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ανέδειξε κάποιου βαθμού επέκταση του αιματώματος στο 72,9% των περιπτώσεων και συσχέτιση του βαθμού επέκτασης με τη θνητότητα και το τελικό κλινικό αποτέλεσμα (33). Συνεπώς πριν την έναρξη της φαρμακευτικής προφυλακτικής αντιθρομβωτικής αγωγής είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση της σταθεροποίησης του όγκου του αιματώματος και της διακοπής της ενεργούς αιμορραγίας.

Κατευθυντήριες οδηγίες προφυλακτικής αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Από το 2007 οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμε-

Πίνακας 2. Κλίμακα εκτίμησης κινδύνου πνευμονικής εμβολής κατά CAPRINI:

Πολύ χαμηλός κίνδυνος ≤1, Χαμηλός κίνδυνος = 2, Μέτριος κίνδυνος = 3-4, Υψηλός κίνδυνος ≥5

Κλινικά δεδομένα	Βαθμοί
Ηλικία 41-60	1
Ηλικία 61-74	2
Ηλικία ≥75	3
Ελάσσων χειρουργική επέμβαση	1
Αρθροσκοπική επέμβαση	2
Μείζων ανοιχτή χειρ/κή επέμβαση (>45min)	2
Λαπαροσκοπική χειρ/κή επέμβαση (>45min)	2
Εκλεκτική αρθροπλαστική	5
BMI > 25kg/m ²	1
Οίδημα κάτω άκρων	1
Κιρσοί κάτω άκρων	1
Κύηση ή λοχεία	1
Ιστορικό αυτόματης αποβολής	1
Χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών	1
Πρόσφατη σήψη (< 1μήνας)	1
Αποφρακτική πνευμονοπάθεια	1
Πρόσφατη πνευμονία (< 1μήνας)	1
Διαταραχή αναπνευστικών λειτουργικών δοκιμασιών	1
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	1
Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια	1
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	1
Κλινήρης	1
Κλινήρης (>72ώρες)	2
Καρκίνος	2
Ακιντοποίηση άκρου σε γύψο/νάρθηκα	2
Κεντρικός Φλεβικός καθετήρας	2
Πρόσφατη φλεβική θρομβοεμβολή	3
Μετάλλαξη παράγοντα V (Leiden)	3
Αντιπηκτικό του ήλυκου	3
Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης	3
Ομοκυστεϊναιμία	3
Θρομβοπενία επαγόμενη από την ηπαρίνη (HIT)	3
Άλλη συγγενής ή επίκτητη θρομβοφιλική διαταραχή	3
Πρόσφατο ΑΕΕ (<1 μήνας)	5
Κάταγμα κάτω άκρου	5
Πρόσφατη τραυματική κάκωση νωτιαίου μυελού (<1 μήνα)	5
Μέγιστη βαθμολογία	60-65

ρικών Εταιρίας Καρδιολογίας/Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων (AHA/ASA, American Heart/Stroke Association) συνιστούν χαμηλής δοσολογίας μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία για την πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών (34). Η αρχική ασθενής αυτή σύσταση (οδηγία τάξης IIb, επιπέδου βεβαιότητας B) πρότεινε τη χρήση αντιπηξίας σε ασθενείς με ημιπληγία μετά την επιβεβαίωση της διακοπής της αιμορραγίας, αλλά όχι πριν την 3^η-4^η μέρα από την έναρξή της. Για τους λοιπούς ασθενείς με ημιπάρεση ή ημιπληγία συστήνεται η χρήση διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης των κάτω άκρων (IPC) (οδηγία τάξης I, επιπέδου βεβαιότητας B). Το 2015, οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες διατήρησαν την ισχυρή σύσταση της IPC (οδηγία τάξης I, επιπέδου βεβαιότητας A) και συνέστησαν την αποφυγή χρήσης καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης (οδηγία τάξης III, επιπέδου βεβαιότητας A). Επιπλέον, η νέα σύσταση για αντιπηκτική αγωγή σε χαμηλή δόση επιτρέπει πλέον την πρωιμότερη έναρξη προφυλακτικής αγωγής, ακόμα και τη δεύτερη ημέρα μετά την έναρξη της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, εφόσον όμως έχει επιβεβαιωθεί η μη επέκταση του αιματώματος (οδηγία τάξης IIb, επιπέδου βεβαιότητας B) (30). Παρά τις ανωτέρω κατευθυντήριες οδηγίες, μια πρόσφατη μελέτη καταδεικνύει τη χρήση προφυλακτικής αντιπηξίας σε <20% των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (5395 από τους 32690) μετά το πρώτο 24ωρο των συμπτωμάτων, ενώ σχεδόν οι μισοί εξ αυτών λαμβάνουν θεραπεία εντός των πρώτων 48 ωρών (35).

Εξάλλου, και οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της European Stroke Organization (ESO) για την αντιμετώπιση της αυτόματης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας περιλαμβάνουν ισχυρή σύσταση για τη χρήση IPC σε ασθενείς με περιορισμένη κινητικότητα και απορρίπτουν τη χρήση καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης. Όσον αφορά τη χρήση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UH), τονίζουν ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα. Έτσι, η σύσταση για την προφυλακτική χρήση της UH είναι ασθενής (36). Αντιθέτως, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από την Ιαπωνία υποστηρίζουν σαφώς την προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σε χαμηλή δοσολογία (37). Το American College of Physicians και το American College of Chest Physicians συστήνουν επίσης τη χρήση φαρμακευτικής προφύλαξης κατά της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και απορρίπτουν την εφαρμογή καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης (38, 39). Αντιθέτως, οι αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου και της Αυστραλίας δεν υποστηρίζουν την προφυλακτική δόση UFH ή LMWH σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (40,41). Η περιορισμένη συμφωνία μεταξύ των διαφορετικών κατευθυντήριων οδηγιών προκύπτει σε μεγάλο βαθμό από την απουσία μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένων μελετών για τη φαρμακευτική προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Μελέτες για μη φαρμακευτικά μέτρα πρόληψης θρομβοεμβολικών επιπλοκών μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Στις αρχές της δεκαετίας του '70, η χρήση των IPC στη γαστροκνημία μελετήθηκε με επιτυχία ως μη φαρμακευτική αντιθρομβωτική προσέγγιση σε μετεγχειρητικούς και σε νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς ή μη ασθενείς (42-44), ενώ μερικά χρόνια αργότερα, η ίδια προσέγγιση ακολούθηθηκε σε νευροχειρουργικούς ασθενείς, με εντυπωσιακά αποτελέσματα όσον αφορά στη μείωση του κινδύνου της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (45,46). Σε μεταγενέστερη μελέτη ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ, οι συσκευές διαβαθμιζόμενης πνευματικής συμπίεσης (ICP) σε συνδυασμό με ηπαρίνη και ελαστικές κάλτσες οδήγησαν σε σημαντική μείωση του κινδύνου της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (47).

Η πρώτη ισχυρή ένδειξη για την αποτελεσματικότητα της IPC στην πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία προήλθε από την τυχαιοποιημένη μελέτη του Lacut με δείγμα 151 ασθενών, η οποία έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR, relative risk reduction) κατά 29% στους ασθενείς που χρησιμοποίησαν ελαστικές κάλτσες (ES) σε συνδυασμό με IPC έναντι της ομάδας ασθενών που χρησιμοποίησαν μόνο ελαστικές κάλτσες. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ασυμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είχε σημαντικά αυξημένη επίπτωση της τάξης του 15,9% στις 10 ημέρες στην ομάδα με μόνο ελαστικές κάλτσες (48). Εξάλλου, στη διπλά-τυπλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III CLOTS 3, η ανάλυση της υποομάδας που περιλάμβανε 376 ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ανέδειξε απόλυτη μείωση του κινδύνου της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης κατά 10% με την χρήση IPC (49).

Αντιθέτως, οι κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης δε φαίνεται να προσφέρουν σημαντική προστασία κατά της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς με ΑΕΕ. Στη διπλά-τυπλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III CLOTS 1 η απόλυτη μείωση του κινδύνου για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ήταν μη στατιστικώς σημαντική (0,5%) στους ασθενείς με ελαστικές κάλτσες και συνοδεύονταν από σημαντικές τοπικές επιπλοκές, όπως έλκη, φυσαλίδες, λύση της συνέχειας του δέρματος και δερματική νέκρωση στο 5% των ασθενών (7). Ωστόσο, στη μελέτη CLOTS 2 με παρόμοιο σχεδιασμό που περιλάμβανε 3114 ασθενείς με ΑΕΕ, οι κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης μέχρι το μηρό ήταν πιο αποτελεσματικές από αυτές κάτωθεν του γόνατος, με απόλυτη μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 2,5% (51). Έτσι η IPC θα πρέπει να εφαρμόζεται άμεσα μετά την ICH, ενώ οι κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης πρέπει να αποφεύγονται. Επί μη διαθέσιμης IPC, οι μεγάλης μήκους κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης θα μπορούσαν να είναι μια εναλλακτική επιλογή, τουλάχιστον μέχρι την ασφαλή έναρξη αντιθρομβωτικής φαρμακευτικής αγωγής.

Μελέτες για την αντιθρομβωτική προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Η χαμηλή δόση UH αρχικά και αργότερα και οι LMWHs μελετήθηκαν ως μέσα πρόληψης θρομβώσεων των κάτω άκρων μετά από ΑΕΕ από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 (52). Στις πρώτες αυτές μελέτες η διάκριση μεταξύ ισχαιμικού-αιμορραγικού ΑΕΕ μπορούσε να γίνει μόνο μετά από νεκροτομή. Σε μία τέτοια μελέτη με 305 ασθενείς, η απόλυτη μείωση του κινδύνου για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ήταν της τάξης του 50%, ενώ η θνητότητα στην ομάδα της ηπαρίνης ήταν σημαντικά μειωμένη. Παρόμοια, μειωμένο ήταν και το ποσοστό νεκροτομικής ανεύρεσης πνευμονικής εμβολής στους θανάτους από ΑΕΕ που είχαν λάβει αγωγή με ηπαρίνη. Αιμορραγικό ΑΕΕ διαπιστώθηκε στο 9,9% αυτών που απεβίωσαν, με ίση κατανομή μεταξύ των δύο ομάδων (53). Μεταγενέστερες μελέτες ανέδειξαν μία απόλυτη μείωση της τάξης του 26%-30% της επίπτωσης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ υπό αγωγή με διάφορες LMWHs έναντι του placebo (54,55). Επιπλέον, πάλι σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ, οι LMWHs συγκρίθηκαν σε τυχαίοποιημένες μελέτες με την UH και αποδείχθηκαν ανώτερες ή τουλάχιστον ισοδύναμης αποτελεσματικότητας για την πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (56,57). Η μεγαλύτερη από τις μελέτες αυτές, η μελέτη PREVAIL (διπλά-τυπλή τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III), συμπεριέλαβε 1462 ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ που έλαβαν υποδόρια αγωγή είτε με 40mg ενοξαπαρίνης εφάπαξ ημερησίως είτε με 5000 μονάδες UH δις ημερησίως και ανέδειξε μείωση του κινδύνου για φλεβικές θρομβώσεις κατά 43% με την ενοξαπαρίνη ($p=0.0001$), χωρίς αύξηση στην επίπτωση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (58). Προφανώς, η φαρμακευτική προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή έχει απόλυτη ένδειξη μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ εφόσον δεν υπάρχει άλλη αντένδειξη για τη χρήση της, ενώ στις περιπτώσεις με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις με βάση αυτή τη μελέτη.

Αποκλειστικά σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα με λίγες τυχαίοποιημένες μελέτες. Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτών συμφωνούν ως προς την ασφάλεια της πρώιμης φαρμακευτικής αντιθρομβωτικής αγωγής, ενώ τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα ποικίλουν. Η πρώτη προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η ηπαρίνη δεν προσέφερε σημαντική προστασία κατά της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, αλλά δεν αύξανε ούτε τον κίνδυνο αιμορραγίας (59). Τα αποτελέσματά της ενσωματώθηκαν σε αυτά μίας μεταγενέστερης τυχαίοποιημένης μελέτης, στην οποία μία επιπλέον ομάδα 22 ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία έλαβε πολύ πρώιμη προφύλαξη με ηπαρίνη. Έτσι δημιουργήθηκαν 3 ομάδες ασθενών με υποδόρια λήψη πολύ πρώιμης, πρώιμης και όψιμης αγωγής με ηπαρίνη (3x5000IU ημερησίως) κατά

τις ημέρες 2, 4 και 10 αντιστοίχως. Στην ομάδα της πολύ πρώιμης αγωγής υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση του ποσοστού της πνευμονικής εμβολής χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές και μη στατιστικά σημαντική μείωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (60).

Η πρώτη περιγραφή της χρήσης LMWH στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία έγινε από τον Kleindienst και συν, ο οποίος έθεσε σε προφυλακτική σεροπαρίνη εντός 24ώρου μετεγχειρητικά όλους τους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και διαπίστωσε ασφάλεια (0% επέκταση αιματώματος) και αποτελεσματικότητα (ποσοστά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής 0,2% και 0,1% αντιστοίχως) (61). Αργότερα, μια αναδρομική μελέτη 232 ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που έλαβαν χαμηλή δόση (20mg) υποδόριας ενοξαπαρίνης εντός 48ώρου ανέδειξε παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας και επέκτασης της αιμορραγίας με την ομάδα ελέγχου, αλλά και πολύ χαμηλά ποσοστά φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών και στις δύο ομάδες (62). Ακολούθησαν μία μη τυχαίοποιημένη μελέτη 200 ασθενών που έλαβαν φαρμακευτική προφύλαξη και ελαστικές κάλτσες και συγκρίθηκαν με 258 ασθενείς με ελαστικές κάλτσες μόνο (63), μία τυχαίοποιημένη μελέτη 75 ασθενών υπό 40mg ενοξαπαρίνης εντός 48ώρου ή υπό ελαστικές κάλτσες (18), δύο ακόμα προοπτικές μελέτες κοόρτης (15, 64) και μία αναδρομική μελέτη (65) που κατέδειξαν την ασφάλεια της πρώιμης φαρμακευτικής προφύλαξης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Η μόνη διαθέσιμη μετα-ανάλυση στο θέμα αυτό περιέλαβε 4 μελέτες (δύο τυχαίοποιημένες και δύο μη τυχαίοποιημένες) (18, 60, 62, 63) με συνολικό αριθμό 1000 ασθενών και ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση της πνευμονικής εμβολής με χαμηλής δοσολογίας αντιπηκτική αγωγή (1,7% έναντι 2,9%, σχετική ελάττωση κινδύνου 67%; $p=0,01$), με παρόμοια ποσοστά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (4,2% έναντι 3,3%, $p=0,36$) και επέκτασης του αιματώματος (8% έναντι 4%, $p=0,45$), καθώς και μία μη στατιστικά σημαντική μείωση στη θνητότητα (16,1% έναντι 20,9%, σχετική ελάττωση κινδύνου; $p=0,07$). Σε όλες τις ανωτέρω μελέτες η έναρξη της αγωγής με UH ή LMWH έγινε εντός 1-6 ημερών από την εγκατάσταση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (66).

Ο ρόλος της πρώιμης κινητοποίησης και ενυδάτωσης

Η πρώιμη κινητοποίηση και η ενυδάτωση αποτελούν συντηρητικές μεθόδους πρόληψης των φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Η αφυδάτωση πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές στους ασθενείς με ΑΕΕ ανάλογα με τις τιμές ωσμωτικότητας του ορού (67). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της AHA/ASA για την αντιμετώπιση της αυτόματης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ταυτίζονται με αυτές για

το ισχαιμικό ΑΕΕ, υπογραμμίζοντας την αναγκαιότητα διόρθωσης της υποβολημίας με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού (Οδηγία Τάξης Ι, Επιπέδου Βεβαιότητας C) (28, 68).

Η πρώιμη κινητοποίηση θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική στους ασθενείς με ΑΕΕ καθώς προλαμβάνει επιπλοκές όπως οι λοιμώξεις και οι θρομβώσεις, ενώ επιταχύνει την φυσική αποκατάσταση ενισχύοντας την πλαστικότητα του εγκεφάλου (69-71). Ωστόσο, ασαφής παραμένει η ακριβής χρονική στιγμή της έναρξής της. Πρόσφατη μετα-ανάλυση 3 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με 159 ασθενείς έδειξε ότι η έναρξη της κινητοποίησης εντός 24ώρου έναντι 48ώρου συσχετίζεται με οριακή αύξηση στη θνησιμότητα ($p=0,06$), χωρίς διαφορά για τις άλλες επιπλοκές ή την τελική έκβαση. Ωστόσο, η πρωιμότερη μεταφορά των ασθενών σε κέντρα αποκατάστασης επιτάχυνε την αποκατάστασή τους και ευόδωσε την επίτευξη λειτουργικής αυτονομίας (72). Η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (AVERT) με 2104 ασθενείς (258 με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) ανέδειξε πτωχό λειτουργικό αποτέλεσμα στην ομάδα της πρώιμης (εντός 24ώρου) κινητοποίησης, χωρίς όμως σημαντικές διαφορές στη θνητότητα και στις σοβαρές επιπλοκές, ενώ από την ανάλυση υποομάδων προέκυψε ότι ειδικά η ομάδα των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που κινητοποιήθηκαν πρώιμα είχε πτωχότερη λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες και αυξημένη θνησιμότητα (73). Ως εκ τούτου η πολύ πρώιμη (εντός 24ώρου) κινητοποίηση των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία θα πρέπει να αποφεύγεται, ενώ η εφαρμογή των συνεδριών της φυσικής αποκατάστασης θα πρέπει να γίνεται με προοδευτικά αυξανόμενη ένταση.

Διάγνωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής

Πριν την εφαρμογή της υπερηχογραφίας η διάγνωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης βασίζεται στη φλεβογραφία, η οποία δύναται να απεικονίσει λεπτομερώς ακόμα και τις περιφερικότερες φλέβες. Φαίνεται ότι η υπερηχογραφία, που έχει πλέον αντικαταστήσει τη φλεβογραφία, παρουσιάζει μεγαλύτερη διαγνωστική ευαισθησία στη διάγνωση της εγγύς σε σχέση με την περιφερική φλεβική θρόμβωση, ευαισθησία που εξαρτάται από το χρησιμοποιηθέν πρωτόκολλο (74). Ωστόσο, στα χέρια ενός έμπειρου εξεταστή, το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών υπερηχογραφήματων για τη διάγνωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης υπολογίζεται στο 0,5% (75). Τα δ-διμερή (D-dimers) είναι πολύ χρήσιμα για τον αποκλεισμό της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, ιδίως όταν ορίζεται ως κατώτερο το όριο των 0,5mg/L, οδηγώντας σε ευαισθησία της τάξης του 100% αλλά με ειδικότητα μόνο 46,2 % σε ασθενείς με ΑΕΕ (76).

Η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής συχνά απαιτεί

ισχυρή κλινική υποψία. Η διαγνωστική εξέταση εκλογής είναι η αξονική αγγειογραφία θώρακος (CTPA), ενώ, σε περιπτώσεις που αυτή αντενδείκνυται, μπορεί να χρησιμοποιηθούν το σπινθηρογράφημα αερισμού πνευμόνων και έμμεσοι δείκτες από την υπερηχογραφία καρδίας, που θα αναδείξει υπερφόρτωση δεξιάς κοιλίας, και από το υπερηχογραφικό Doppler των κάτω άκρων, μιας και το 70% των ασθενών με πνευμονική εμβολή έχουν και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (77). Από τις διάφορες προγνωστικές κλίμακες που έχουν χρησιμοποιηθεί, η τροποποιημένη κλίμακα του Wells δύναται να διαχωρίσει με αξιοπιστία την πιθανή από την μη πιθανή πνευμονική εμβολή και, σε συνδυασμό με τις τιμές των D-Dimers $<0,5\mu\text{g/ml}$, θεωρείται ότι έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value) της τάξης του 99.5% (78). Η κλίμακα αυτή λαμβάνει υπόψη παραμέτρους όπως τα κλινικά συμπτώματα και σημεία ενδεικτικά για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, την καρδιακή συχνότητα, τη διάρκεια της ακινητοποίησης και το ιστορικό προηγούμενης φλεβοθρόμβωσης (79). Όσον αφορά τα D-Dimers, σε περιπτώσεις χαμηλής κλινικής υποψίας για πνευμονική εμβολή, η ανεύρεση φυσιολογικών τιμών αποκλείει τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής, ενώ οι αυξημένες τιμές καθιστούν αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση με CTPA (77).

Αντιμετώπιση φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Παρά την ενδεδειγμένη προφυλακτική αγωγή, ένα ποσοστό των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μπορεί να εμφανίσει φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές με συνέπεια να προκύψουν δύσκολα θεραπευτικά διλήμματα για το θεράποντα. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της AHA/ASA συνιστούν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή ή τοποθέτηση φίλτρου στην Κάτω Κοίλη Φλέβα (IVC) (οδηγία τάξης IIa, επιπέδου βεβαιότητας C), ενώ η επιλογή μεταξύ των δύο πρέπει να γίνεται με βάση το χρονικό διάστημα που μεσολήβησε από την έναρξη της αιμορραγίας και από τον αν έχει διακοπή ή όχι η επέκταση του αιματώματος, από την εντόπισή του, καθώς και τη συνοσπρότητα του ασθενούς (30). Για παράδειγμα, η λοβώδης αιμορραγία έχει διπλάσια πιθανότητα επαναιμορραγίας με τη θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή. Στοιχεία από παλαιότερες σειρές ασθενών με φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές χωρίς αντιπηκτική θεραπεία προσδιορίζουν τη θνητότητα μεταξύ 16,2% και 26,6%, ενώ η θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο στο 0,7% με 2,6% (80). Εξάλλου σε ασθενείς με ΑΕΕ, η μη θεραπευθείσα εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση επιπλέκεται από θανατηφόρα πνευμονική εμβολή στο 10%-20% των ασθενών, η δε μη θανατηφόρος πνευμονική εμβολή υποτροπιάζει στο 12%-15% των περιπτώσεων (30,80). Συνεπώς οι φλεβικές θρομβο-

εμβολικές επιπλοκές στους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία πρέπει να θεραπεύονται. Ωστόσο δεν υπάρχουν μελέτες αναφορικά με τη χρονική στιγμή μετά την αιμορραγία που θεωρείται ασφαλής για την έναρξη θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής, τις ενδείξεις τοποθέτησης του φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή καθώς και τη χρονική στιγμή αφαίρεσης του φίλτρου.

Οι κύριες ενδείξεις τοποθέτησης του IVC φίλτρου είναι η αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή και η υποτροπή της πνευμονικής εμβολής υπό θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή (81). Παρότι η χρήση του έχει αποτελέσει κοινή πρακτική, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών, μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη ανοιχτή μελέτη (PREPIC2) με βμνη παρακολούθηση των ασθενών με σοβαρή πνευμονική εμβολή στα πλαίσια εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης απέτυχε να αναδείξει όφελος από την προσθήκη του φίλτρου στην ήδη υπάρχουσα αντιπηκτική αγωγή (82). Επιπλέον δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα επί απουσίας συνοδού θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής.

Οι Nieto και συν. μελέτησαν ομάδα 94 ασθενών με φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές μετά από αιμορραγικό ΑΕΕ. Ο μέσος χρόνος από την αιμορραγία ήταν 20 ημέρες και οι ασθενείς έλαβαν κατά σειρά LMWH (88%), φίλτρο στην κάτω κοίλη φλέβα (30%) και UH (6,4%). Είναι αξιοσημείωτο ότι δεν υπήρξε καμία νέα αιμορραγία, ενώ οι φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές υποτροπίασαν σε ποσοστό 5,3%. Αν και οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές συνέβησαν αρκετές ημέρες μετά την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, η μελέτη υπογραμμίζει την αναγκαιότητα άμεσης χρήσης θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής, καταδεικνύοντας ταυτόχρονα την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της (83).

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, στην περίπτωση φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, συνιστούμε έναρξη LMWH σε θεραπευτική δόση, μετά το πρώτο 24ωρο από την έναρξη της ICH και εφόσον έχει σταθεροποιηθεί ο όγκος του αιματώματος. Η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα χωρίς συνοδό θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή περιορίζεται στις περιπτώσεις συνέχισης της αιμορραγίας, σε πολύ πρώιμες (<24ώρου) φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές και ίσως σε πρόσφατες (<1 εβδομάδα) ροβώδεις αιμορραγίες. Στην περίπτωση υποτροπής της πνευμονικής εμβολής παρά την λήψη αντιπηκτικής αγωγής σε θεραπευτική δόση και κατόπιν αξιολόγησης της επάρκειας του αντιπηκτικού αποτελέσματος με τη μέτρηση της αντι-Χα δραστηριότητας, θα μπορούσε να τοποθετηθεί φίλτρο στην κάτω κοίλη φλέβα επιπρόσθετα από την θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή.

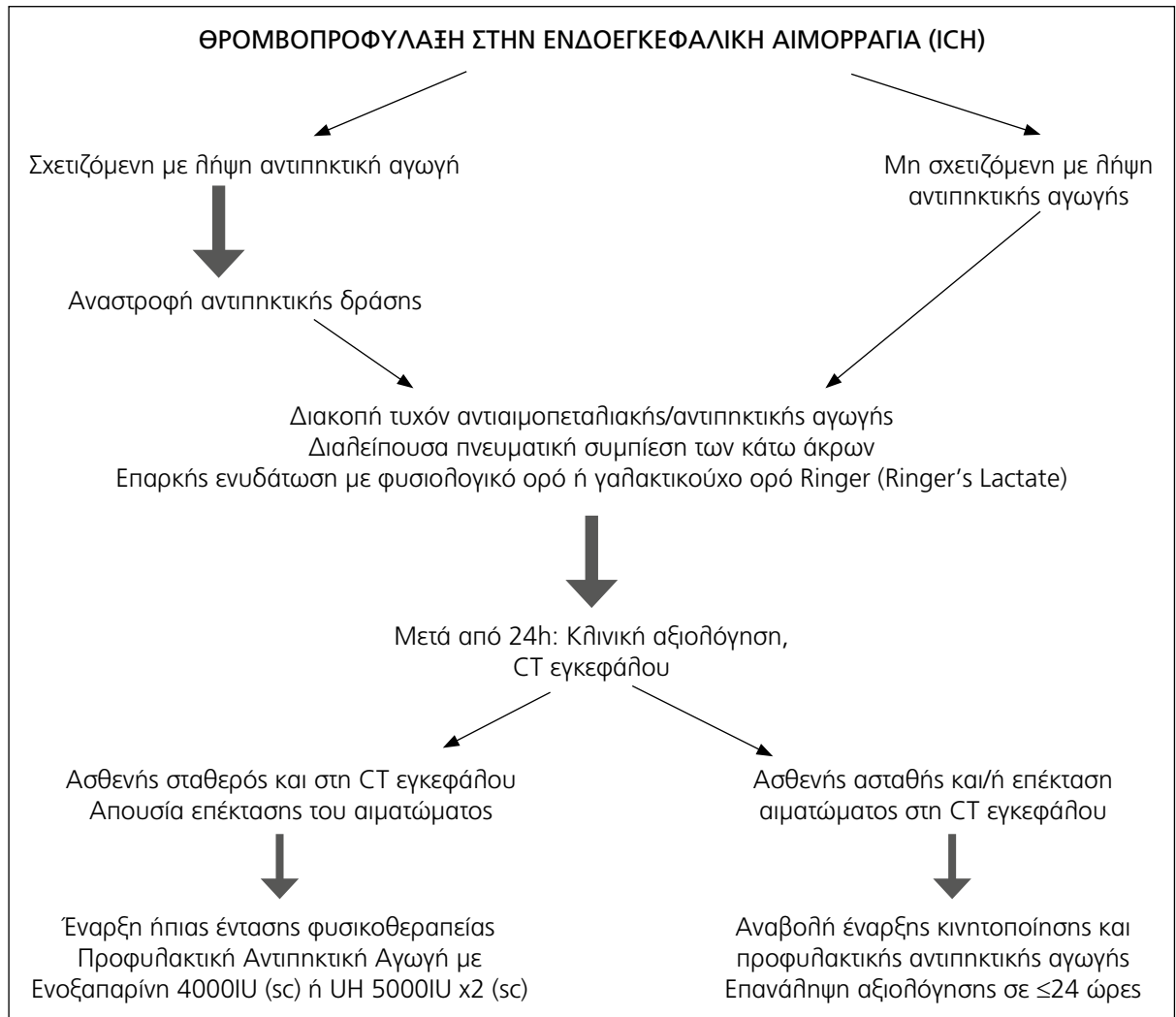
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έγκαιρη έναρξη προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, εφόσον τηρούνται οι βασικές παράμετροι ασφάλειας και κυρίως εφόσον έχει τεκμηριωθεί η διακοπή της αιμορραγίας, είναι ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Η αντιμετώπιση των επιπλοκών αυτών είναι επιβεβλημένη και γίνεται με θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή με LMWH ή, επί αντένδειξης της τελευταίας με τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζουμε έναν απλό αλγόριθμο σχετικά με την θρομβοπροφύλαξη και κινητοποίηση ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Η καθυστέρηση της πρόληψης ή της αντιμετώπισης των θρομβοεμβολικών επιπλοκών στους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία συνδέεται με σημαντική περαιτέρω αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Van Asch C, Luitse MA, Rinkel GE, van der Tweel I, Klijn CM. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9:167-176.
2. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010;41:2108-2129.
3. Dennis MS. Outcome after brain haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(Suppl 1):9-13.
4. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;344:1450-1460.
5. Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003;82:364-369.
6. Amin AN, Lin J, Thompson S, Wiederkehr D. Rate of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism during the care continuum in patients with acute ischemic stroke in the United States. *BMC Neurol.* 2013;13:17.
7. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1958-1965.
8. Pongmoragot J, Rabinstein AA, Nilanont Y, Swartz RH, Zhou L, Saposnik G. Pulmonary embolism in ischemic stroke: clinical presentation, risk factors, and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000372.
9. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol.* 2005;96:1731-1733.
10. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of legs after strokes: Part I – Incidence and predisposing factors. Part II – Natural history. *Br Med J.* 1976;1178-1183.
11. Browd SR, Ragel BT, Davis GE, Scott AM, Skalabrinn

Εικόνα 1. Σχηματικός αλγόριθμος θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. ICH: ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, UH: μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, sc: υποδορίως, CT: Αξονική Τομογραφία



- EJ, Couldwell WT. Prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgery: a review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2004;17:E1.
12. Khaldi A, Helo N, Schneck MJ, Origitano TC. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg*. 2011;114:40-46.
 13. Christensen MC, Dawson J, Vincent C. Risk of thromboembolic complications after intracerebral hemorrhage according to ethnicity. *Adv Ther*. 2008 Sep;25(9):831-41.
 14. Ogata T, Yasaka M, Wakugawa Y, Inoue T, Ibayashi S, Okada Y. Deep venous thrombosis after acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2008;272:83-88.
 15. Kim KS, Brophy GM. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;11:28-33.
 16. Andre C, De Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. *Eur J Neurol*. 2007;14:21-32.
 17. Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, et al. Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:313-319.
 18. Orken DN, Kenangil G, Ozkurt H, et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurologist*. 2009;15: 329-331.
 19. Maramattom BV, Weigand S, Reinalda M, Wijdicks EF, Manno EM. Pulmonary complications after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;5(2):115-9
 20. Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L, et al. Risk of thromboembolism following intracerebral hemorrhage. *Neurocritical Care*. 2009;10:28-34.
 21. Wijdicks EF, Scott JP. Pulmonary embolism associated with acute stroke. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:297-300
- Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:630S-669S.

22. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2010;363:266-274
23. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:630S-669S
24. Kappelle LJ. Preventing deep vein thrombosis after stroke: strategies and recommendations. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13:629-635.
25. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008;358:2127-2137.
26. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2450-2457.
27. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of post-operative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg.* 2007;204 :1211-1221.
28. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51:70-78.
29. Laryea J, Champagne B. Venous thromboembolism prophylaxis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013;26:153-159.
30. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46:2032-2060.
31. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2011;106:429-438.
32. Robinson MT, Rabinstein AA, Meschia JF, Freeman WD. Safety of recombinant activated factor VII in patients with warfarin associated hemorrhages of the central nervous system. *Stroke.* 2010;41:1459-1463.
33. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66:1175-1181.
34. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults 2007 Update: A Guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke.* 2007; 38:2001-2023.
35. Prabhakaran S, Herbers P, Khoury J, et al. Is prophylactic anticoagulation for deep venous thrombosis common practice after intracerebral hemorrhage? *Stroke.* 2015;46:369-375.
36. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014;9:840-855.
37. Shinohara Y, Yanagihara T, Abe K, et al. III. Intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20:S74-99.
38. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011;155:625-632.
39. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P 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-e636S.
40. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management 2010. <http://strokefoundation.com.au/health-professionals/tools-andresources/clinical-guidelines-for-stroke-prevention-and-management/>.
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Reducing the risk of VTE (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. <http://guidance.nice.org.uk/CG92>.
42. Sabri S, Roberts VC, Cotton LT. Prevention of early post-operative deep vein thrombosis by intermittent compression of the leg during surgery. *Br Med J.* 1971;4: 394-396.
43. Hills NH, Pflug JJ, Jeyasingh K, Boardman L, Calnan JS. Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf. *Br Med J.* 1972;1:131-135.
44. Roberts VC, Cotton LT. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease. *Br Med J.* 1974; 1:358-360.
45. Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology.* 1977;27:435-438.
46. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery.* 1978;83:354-358.
47. Kamran SI, Downey D, Ruff RL. Pneumatic sequential compression reduces the risk of deep vein thrombosis in stroke patients. *Neurology.* 1998;50:1683-1688.
48. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2005;65:865-869.
49. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G; CLOTS (Clots in Legs Or Stockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:516-524.
50. Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM.* 2000;93:359-364.
51. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153:553-562.
52. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet.* 1977;2:800-801.
53. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing.* 1986;15:84-88.

54. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet*. 1987;1:523-526.
55. Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Otlander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis*. 1989;19:245-250.
56. Turpie AG, Gent M, Côte R, et al. A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1992;117:353-357.
57. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke*. 2006;37:139-144.
58. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venousthromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369:1347-1355.
59. Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr*. 1988;66:1182-1183.
60. Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:466-467.
61. Kleindienst A, Harvey HB, Mater E, et al. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145:1085-1090.
62. Tetri S, Hakala J, Juvela S, et al. Safety of low-dose subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intracerebral haemorrhage. *Thromb Res*. 2008;123:206-212.
63. Wasay M, Khan S, Zaki KS, Khealani BA, Kamal A, Azam I, Khatri IA. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. *J Pak Med Assoc*. 2008;58:362-364.
64. Kiphuth IC, Staykov D, Köhrmann M, et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:146-150.
65. Wu TC, Kasam M, Harun N, et al. Pharmacological deep vein thrombosis prophylaxis does not lead to hematoma expansion in intracerebral hemorrhage with intraventricular extension. *Stroke*. 2011;42:705-759.
66. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. 2011;9:893-898.
67. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, et al. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke. *QJM*. 2004;97:293-296.
68. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. 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*. 2013;44:870-947.
69. Govan L, Langhorne P, Weir CJ. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: further analysis of a systematic review. *Stroke*. 2007;38:2536-2540.
70. Allen C, Glasziou P, del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet*. 1999; 354:1229-1233.
71. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:861-872.
72. Lynch E, Hillier S, Cadilhac D. When should physical rehabilitation commence after stroke: a systematic review. *Int J Stroke*. 2014;9:468-478.
73. Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:46-55.
74. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost*. 2012;10:11-19.
75. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:438-45.
76. Kong XL, Zhang X, Zhang SJ, Zhang L. Plasma Level of D-dimer is an Independent Diagnostic Biomarker for Deep Venous Thrombosis in Patients with Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res*. 2016;13:100-106.
77. Limbrey R, Howard L. Developments in the management and treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir Rev*. 2015;24:484-497.
78. Wells P S, Hirsh J, Anderson D R, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345:1326-1330.
79. Wells P S, Anderson D R, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135:98-107.
80. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Rudd A. Anticoagulation or inferior vena cava filter placement for patients with primary intracerebral hemorrhage developing venous thromboembolism? *Stroke*. 2003;34:2999-3005.
81. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 1998;114(suppl):561S-578S.
82. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1627-1635.
83. Nieto JA, Bruscas MJ, Ruiz-Ribo D, et al; RIETE Investigators. Acute venous thromboembolism in patients with recent major bleeding. The influence of the site of bleeding and the time elapsed on outcome. *J Thromb Haemost*. 2006;4: 2367-2372.