

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ: ΑΠΟ ΤΙΣ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Τσολάκη Χ. Ανθούλα¹, Ρούντολφ Γιόμπστ², Τσολάκη Μάγδα³, Κωνσταντινίδης Γαλακτίων¹, Ξέρρας Γ. Χρυσόστομος³, Κοτρώνης Γεώργιος⁴, Κούκου Σταυρούλα¹, Μιχάλης Νικόλαος³, Τέγος Θωμάς³

¹ Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

² Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

³ Α' Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

⁴ Παθολογική κλινική, Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παραμένει μια από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως. Η πρόληψη αυτού καθώς και η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση είναι σήμερα πιο επιτακτική από ποτέ. Η θεραπευτική προσέγγιση του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΙΑΕΕ) με την ενδοφλέβια θρομβόλυση και η οργάνωση μονάδων ΑΕΕ για τη θεραπευτική προσέγγιση αυτών αποτελεί μια πραγματικότητα και στην Ελλάδα. Το παρόν κλινικό θεραπευτικό πρωτόκολλο της θρομβόλυσης που παρουσιάζεται εδώ, είναι βασισμένο στο Ιρλανδικό πρότυπο του 2015, προσαρμοσμένο στην ελληνική γλώσσα και στις φαρμακευτικές επιλογές της ελληνικής αγοράς βάσει του ΕΟΦ, καθώς και ανανεωμένο βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών αντιμετώπισης του οξέος ΙΑΕΕ του 2018. Ο στόχος αυτού είναι μέσα σε λίγες σελίδες να συνοψίσει κριτήρια ένταξης- αποκλεισμού, κλίμακες κλινικής αξιολόγησης, δοσολογικά σχήματα, καθώς και οδηγίες παρακολούθησης τόσο για το ιατρικό όσο και το νοσηλευτικό προσωπικό. Επειδή «ο χρόνος είναι εγκέφαλος», η τυποποίηση ενός πρωτοκόλλου στα ελληνικά, θα βοηθήσει και τον μη εξειδικευμένο ειδικό, τον ειδικευόμενο αλλή και τον οικογενειακό γιατρό να επισπεύσει τις διαδικασίες για να διασώσει εγκεφαλικό παρέγχυμα.

Λέξεις ευρετηρίου: οξύ Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ενδοφλέβια θρομβόλυση, κατευθυντήριες οδηγίες

INTRAVENOUS THROMBOLYSIS FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE: FROM THE INTERNATIONAL GUIDELINES TO THE PATIENTS' BEDSIDE

Tsolaki C. Anthoula¹, Rudolf Jobst², Tsolaki Magda³, Konstantinidis Galaktion¹, Xerras G. Chrysostomos³, Kotronis George⁴, Koukou Stavroula¹, Michalis Nikolaos³, Tegos Thomas³

¹ Neurology Department, G.H. «Agios Pavlos», Thessaloniki, Greece

² Neurology Department, G.H. «G. Papageorgiou», Thessaloniki, Greece

³ 1st Neurology Department, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

⁴ Internal Medicine Department, G.H. «Agios Pavlos», Thessaloniki, Greece

Abstract

Stroke is one of the main causes of death and disability globally. Its prevention and effective therapeutic approach are compelling. Intravenous thrombolysis is an effective treatment for the acute ischemic stroke cases fulfilling specific criteria. Currently, the treatment is typically offered in 3rd-grade Hospitals of Greece. We present herein a clinical protocol that is based on the Irish model of 2015, adjusted to the National Organization for Medicines and the updated guidelines for the management of acute ischemic

stroke of 2018. It aims to sum up all the necessary information for the medical and nursing personnel, such as inclusion-exclusion criteria, clinical assessment scales, weight-based dosing charts, and guidelines for further monitoring and management of possible complications. Since it is widely accepted that “Time is Brain”, a short clinical protocol in Greek language might assist the non-specialized physician, the resident and the General Practitioner (GP) to accelerate the diagnostic procedures and guide patients in the Emergency Department timely, aiming to “save the brain”.

Key words: acute Ischemic Stroke, Intravenous Thrombolysis, Guidelines

Εισαγωγή

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παραμένει μια από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως. Η πρόληψη αυτού καθώς και η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση είναι σήμερα πιο επιτακτική από ποτέ. Η θεραπευτική προσέγγιση του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΙΑΕΕ) με την ενδοφλέβια θρομβόλυση ερευνηθήκε ήδη πριν από 30 χρόνια [1]. Η εφαρμογή της όμως, αφορά την τελευταία εικοσαετία [2-6]. Στην Ελλάδα δε, μόλις την τελευταία δεκαετία άρχισαν να οργανώνονται μονάδες ΑΕΕ και οι νευρολόγοι να εκπαιδεύονται στην σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση αυτών.

Τα κλινικά και ερευνητικά δεδομένα πάνω στην πρόληψη και την θεραπευτική αντιμετώπιση των ΑΕΕ αποτελούν το επίκεντρο του παγκόσμιου ιατρικού ενδιαφέροντος με συνεχή ανανέωση των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών σχεδόν ανά διετία και μετάφραση αυτών στα ελληνικά [7], και με, επί του παρόντος, ισχύουσα την έκδοση του 2018 [8]. Οι μεταβολές των οδηγιών από έτος σε έτος βασίζονται σε πολλαπλές μελέτες και μετα-αναλύσεις ώστε να τεκμηριώσουν το όφελος σε σχέση με τον κίνδυνο και ίσως να ανανεώνουν δεδομένα που αποτελούσαν «κόκκινες σημαίες», όπως η ηλικία >80 έτη, η συνύπαρξη ιστορικού παλαιότερου ΑΕΕ και ΣΔ, τα ήπιας βαρύτητας ΑΕΕ, η λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής κ.ο.κ. [9,10]. Ωστόσο, αν και διεθνώς πολλοί παράμετροι που αφορούν την αντιμετώπιση των ΑΕΕ θεωρούνται δεδομένοι, στην ελληνική πραγματικότητα είναι ακόμη υπό οργάνωση και προπαρασκευή. Υπάρχει έλλειψη οργανωμένων μονάδων ΑΕΕ, ενώ οι υπάρχουσες συχνά διαθέτουν περιορισμένες, δυνατότητες (π.χ. απουσία δυνατότητας μηχανικής θρομβεκτομής στις περισσότερες διαθέσιμες μονάδες της χώρας). Υπάρχει επίσης έλλειψη 24ωρων πανελλαδικών κέντρων αναφοράς όπου εκπαιδευμένος Νευρολόγος να μπορεί να καθοδηγεί τους συναδέλφους στα επαρκή νοσοκομεία ώστε να αρχίζει η θεραπεία όσο το δυνατόν νωρίτερα μέσω της δυνατότητας της τηλε-ιατρικής, δεδομένης της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας της ΕΘ στο χρονικό παράθυρο της «χρυσής ώρας» [11]. Παρόλη αυτή τη ζοφερή πραγματικότητα στην Ελλάδα, υπάρχει μια συνεχή προσπάθεια, με επίτευξη άλλωστε μικρών και άλλωστε μεγαλύτερων στόχων, με τη συνεργασία τόσο μεταξύ διαφόρων ειδικοτήτων όπως νευρολόγων, επεμβατικών νευρακτινολόγων, νευρο-

χειρουργών, παθολόγων, όσο και με τη συμμετοχή σε πολυκεντρικές μελέτες, τη δημοσίευση δεδομένων από τη ελληνική κλινική εμπειρία και την καταγραφή των ΑΕΕ σε διεθνή μητρώα όπως το SITS Registry [12] για τη βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών και την τεκμηρίωση αυτών [13-15].

Το κλινικό θεραπευτικό πρωτόκολλο της θρομβόλυσης που παρουσιάζεται εδώ, είναι βασισμένο στο Ιρλανδικό πρωτόκολλο του 2015 [16], προσαρμοσμένο καταρχήν στην ελληνική γλώσσα και στις φαρμακευτικές επιλογές της ελληνικής αγοράς βάσει του ΕΟΦ, καθώς και ανανεωμένο βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών αντιμετώπισης του οξέος ΙΑΕΕ του 2018 [8].

Σύμφωνα με την ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών προϊόντος της αλτεπλάσης από τον ΕΟΦ (αναθεώρηση κειμένου 17.1.2019), υπάρχουν κάποιες διαφοροποιήσεις συγκριτικά με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, σε σχέση με τη χορήγηση του φαρμάκου. Βάσει αυτών, υπάρχει ένδειξη χορήγησης αυτού και σε εφήβους ≥ 16 ετών με δοσολογικό σχήμα ανάλογο των ενηλίκων, ενώ, μεταξύ άλλων, αποτελούν σαφείς αντενδείξεις η γνωστή αλλεργία στη γενταμικίνη, η οξεία παγκρεατίτιδα, το ιστορικό ΙΑΕΕ και συνακόλουθου Σακχαρώδη Διαβήτη και το πολύ μεγάλης βαρύτητας ΙΑΕΕ (NIHSS > 25), ανεξαρτήτου του χρόνου έναρξης των συμπτωμάτων. Επίσης αναφέρεται ότι σε ασθενείς υπό γνωστή αντιπηκτική αγωγή, η χρήση της αλτεπλάσης μπορεί να ληφθεί υπόψη αν η δόση ή ο χρόνος από την τελευταία λήψη της αντιπηκτικής αγωγής δεν επιτρέπει την επιβεβαίωση της κατάλοιπης αποτελεσματικότητας αυτής (π.χ. INR ≤ 1.3 , για ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ή και άλλη σχετική δοκιμασία για άλλα από του στόματος αντιπηκτικά να είναι εντός του αντίστοιχου φυσιολογικού ορίου). Αναφέρεται επίσης ότι αν απαιτείται χορήγηση ηπαρίνης για άλλες ενδείξεις (προφύλαξη για ΕΒΦΘ) εντός του πρώτου 24ώρου μετά τη θρομβόλυση, παρά το γεγονός ότι δε συστήνεται, η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 10.000IU/24ωρο, χορηγούμενη υποδορίως. Τέλος, υπογραμμίζεται ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αγγειοοιδήματος σε ασθενείς με ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ. Το αναθεωρημένο κείμενο συμπεριλαμβάνει στις ενδείξεις του ασθενούς >80 ετών, σε συμφωνία με τις ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [17].

Ο στόχος του παρόντος πρωτοκόλλου είναι μέσα

σε λίγες σελίδες να συνοψίσει και να παρέχει βασικές οδηγίες προς τον γιατρό που εφημερεύει σε κάθε πόλη και θα παραλάβει το περιστατικό, παρέχοντας του συγκεντρωμένα κριτήρια ένταξης-αποκλεισμού, τις κλίμακες κλινικής αξιολόγησης, το δοσολογικό πίνακα του φαρμάκου, το πρωτόκολλο παρακολούθησης που πρέπει να ακολουθηθεί καθώς και τις άμεσες ενέργειες τόσο του ιατρικού όσο και του νοσηλευτικού προσωπικού για την αντιμετώπιση δυνητικών επιπλοκών της θεραπείας. Ακολουθεί επίσης ενδεικτική φόρμα πληροφόρησης/συγκατάθεσης σχετικά με τη θεραπεία ώστε ο γιατρός να μη χάνει χρόνο στη

σύνταξη και αναζήτηση διαδικτυακά όλων αυτών των δεδομένων καθώς και επιλεγμένων βιβλιογραφικών δεδομένων βάσει των οποίων να μπορεί να ενημερώσει τον ασθενή και το περιβάλλον του.

Επειδή «ο χρόνος είναι εγκέφαλος», η τυποποίηση ενός πρωτοκόλλου στα ελληνικά, άμεσα διαθέσιμου, δεδομένου ότι δεν υπάρχει κάτι ανάλογο όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφική αναζήτηση που προηγήθηκε, θα βοηθήσει και τον μη εξειδικευμένο ειδικό, τον ειδικευόμενο αλλήλ και τον οικογενειακό γιατρό να επισπεύσει τις διαδικασίες και να σώσει εγκεφαλικό παρέγχυμα [18].

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗΣ ΓΙΑ ΙΑΕΕ

«Ο ΧΡΟΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ»

Όνοματεπώνυμο		Ημερομηνία		Ώρα Αιμοληψίας	
Ημερομηνία Γέννησης		Ώρα έναρξης		Ώρα CT	
A.M. Ασθενούς		Ώρα προσέλευσης		Ώρα έναρξης rt-PA	

Κατά την προσέλευση στα ΤΕΠ	
Αν ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων είναι < 4,5 ώρες. Επείγουσα αιμοληψία (γ/α, β/χ (urea, Cr, Na, K), πήξη INR, aPTT, Τροπονίνη), Stick σακχάρου.	[]
Ενημέρωση υπεύθυνου Νευρολόγου συμβούλου.	[]
Καταγραφή σημειολογίας - έναρξη συνεχούς monitoring (ΑΠ, σφύξεις, SPO ₂ , ΗΚΓ).	[]
Μέσα στα πρώτα 30'	
Επιβεβαίωση ακριβούς ώρας έναρξης	[]
Σύσταση για επιβεβαίωση πληροφοριών από τρίτο πρόσωπο – διασώστες ΕΚΑΒ.	[]
Επιβεβαίωση εξασφάλισης συγκατάθεσης από τον ίδιο ή επί διαταραχής λόγου από συγγενή 1 ^{ου} βαθμού.	[]
Επιβεβαίωση διαθεσιμότητας φαρμάκου rt-PA.	[]
Τοποθέτηση 2 φλεβικών γραμμών στα άνω άκρα 18G.	[]
Διενέργεια επείγουσας Αξονικής Τομογραφίας Εγκεφάλου (CT).	[]
Μέσα στα πρώτα 45'	
Λήψη των εργαστηριακών αποτελεσμάτων.	[]
Καταγραφή NIHSS, προ-AEE Rankin κλίμακες.	[]
Επιβεβαίωση κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού στην ενδοφλέβια θρομβόλυση.	[]
Υπολογισμός δόσης σύμφωνα με τα κιλά (ακριβή ή υπολογιζόμενα) - Διάγραμμα κιλών-δόσης (βλέπε σελ. 10).	[]
Μετά τη έναρξη της χορήγησης	
Συμπλήρωση λεπτομερειών, NIH-Rankin scores.	[]
Καταγραφή του ονόματος του γιατρού που έλαβε τη συγκατάθεση.	[]
Καταγραφή του γιατρού που γνωμάτευσε τη CT.	[]
Τη δοσολογία του rt-PA.	[]
Επείγουσα ενδοκράνια ή/και εξωκράνια CT αγγειογραφία συστήνεται αν είναι διαθέσιμη, εκτός αν είναι σοβαρά επηρεασμένη η νεφρική λειτουργία ή υπάρχει γνωστό ιστορικό αλλεργίας.	[]

IV Θρομβόλυση με rt-PA: κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού**Κριτήρια Ένταξης - Όλα τα κριτήρια ένταξης πρέπει να ισχύουν****ΝΑΙ ΟΧΙ**

		ΝΑΙ	ΟΧΙ
1.	Κλινική διάγνωση ισχαιμικού ΑΕΕ σε ενήλικα ασθενή, >18 ετών (Νευρολογικό έλλειμμα αιφνίδιας εγκατάστασης το οποίο δύναται κλινικά να διαφοροδιαγνωσθεί από μια κρίση «Ε», μια ημικρανική κρίση ή ένα συγκοπτικό επεισόδιο).		
2.	Χρονικό διάστημα που μεσοδιαβεί από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων μέχρι την έναρξη της θρομβόλυσης μικρότερο ή ίσο των 4.5 ωρών* (ασθενείς που ξύπνησαν με συμπτωματολογία ΑΕΕ ή στους οποίους δεν γνωρίζουμε το χρόνο εγκατάστασης της συμπτωματολογίας τους εξαιρούνται της θρομβόλυσης).		
3.	CT συμβατή με οξύ ΙΑΕΕ** / φυσιολογική. Απουσία ενδοκράνιας αιμορραγίας στη CT εγκεφάλου.		
4.	Ενημέρωση ασθενούς ή συγγενούς για τα οφέλη και τον κίνδυνο της θεραπείας.		

* Το παράθυρο 3-4,5 ωρών ισχύει για ασθενείς <80 ετών, χωρίς ιστορικό ΣΔ και ΑΕΕ, NIHSS ≤25, χωρίς ιστορικό λήψης OACs και χωρίς εικόνα εμφράκτου >1/3 της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

** Υπόπυκνη περιοχή/ Συμπίεση χώρων του ENY/Mn διάκριση ορίων φαιάς και λευκής ουσίας.

Κριτήρια Αποκλεισμού - απόλυτη αντένδειξη η ύπαρξη έστω και ενός από τα παρακάτω**ΝΑΙ ΟΧΙ**

1.	Χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 4.5 ωρών από την εγκατάσταση της συμπτωματολογίας ή άγνωστο το χρονικό σημείο εγκατάστασης της νευρολογικής συμπτωματολογίας.		
2.	Ενεργό έλκος του Γαστρεντερικού Σωλήνα της τελευταίους 3 μήνες, κίρσοι οισοφάγου, εκτεταμένη αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία.		
3.	Ιστορικό σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας (πυλαία υπέρταση, κίρρωση, κίρσοι οισοφάγου) ή ενεργού ηπατίτιδας.		
4.	Συστολική αρτηριακή πίεση >185mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 110 mmHg πριν από την έναρξη της θεραπείας. Επί αντιμετώπισης αυτής προχωράμε στην θρομβόλυση.		
5.	Κλινική σημειολογία συμβατή με υπαραχνοειδή αιμορραγία (ή που θέτει την υπόνοια της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας) και απουσία αίματος στη CT εγκεφάλου.		
6.	Πρόσφατη (<7 ημέρες) διενέργεια ΟΝΠ, φυσιολογικού τοκετού ή καισαρικής τομής ή τοποθέτηση υποκλινιδίου ή σφαγιτιδικού καθετήρα.		
7.	Ιστορικό χειρουργείου στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κρανιακή Κοιλότητα και Σπονδυλική Στήλη) <3 μήνες.		
8.	Σοβαρή ΚΕΚ το τελευταίο τρίμηνο.		
9.	Σάκχαρο αίματος > 400 mg/dl ή <50 mg/dl. Επί αντιμετώπισης του προχωράμε στη θρομβόλυση.		
10.	Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα.		
11.	Ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης στο rt-PA ή στα συστατικά του.		
12.	Αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία.		
13.	Υποψία διαχωρισμού αορτικού τόξου.		
14.	Ενδοκράνιο ενδοπαρεγχυματικό νεόπλασμα.		
15.	Πρόσφατη αιμορραγία (<21 ημέρες) γαστρεντερικού ή ουρογεννητικού συστήματος.		
16.	Γνωστό μη ραγέν/μη αντιμετωπισμένο ενδοκράνιο ανεύρυσμα >10 mm.		
17.	Ιστορικό ΙΑΕΕ εντός τελευταίου τριμήνου.		

Αιμορραγικός κίνδυνος

18.	Συγγενής ή επίκτητη αιμορραγική προδιάθεση (INR> 1.7, παράταση aPTT)		
19.	Αιμοπετάλια <100.000/mm ³ *		
20.	Χορήγηση κλασσικής ηπαρίνης τις προηγούμενες 48 ώρες και τιμή aPTT που υπερβαίνει την ανώτερη φυσιολογική τιμή του εργαστηρίου, ή θεραπευτική δόση ΗΧΜΒ τις τελευταίες 24 ώρες**.		
21.	Λήψη νεότερων αντιπηκτικών (NOACs) εντός 48 ωρών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (περισσότερο χρόνο με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία), ή μη φυσιολογικές τιμές Ecarin (ECT), PT, PTT, antiXa		
22.	Θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά p.os., εκτός αν INR<1.7 (αν INR 1.4-1.7 προσεκτική αξιολόγηση).		

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

** Ολική ηπαρίνη και φυσιολογική τιμή aPTT – δεν αποτελεί αντένδειξη.

ΗΧΜΒ σε προφυλακτική δόση πριν από 12 ώρες – δεν αποτελεί αντένδειξη.

ΗΧΜΒ σε θεραπευτική δόση με ή χωρίς παράταση του aPTT εντός 24 ωρών: Αναστολή του παράγοντα Χα μπορεί να είναι ενεργή.

Συμβουλευτείτε αιματολόγο για θεραπευτική επιλογή- διαφορετικά η θρομβόλυση αντενδείκνυται.

ΝΑΙ ΟΧΙ

Σχετικές Αντενδείξεις		
1.	Έλασσον νευρολογικό έλλειμμα (NIHSS ≤ 4) (μπορεί να υπάρχει όφελος σε μεμονωμένες περιπτώσεις με αφασικές διαταραχές, ημιανοψία, διαταραχή ήπιας κινητικότητας).	
2.	Γρήγορη βελτίωση σημειολογίας (>50% NIHSS) έως πλήρη εξάλειψη αυτής. Μπορεί να υπάρχει όφελος αν η CTA/MRA δείχνουν απόφραξη μεγάλου αγγείου.	
3.	Ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας ειδικά αν το αίτιο δεν έχει αντιμετωπιστεί.	
4.	Ιστορικό ΣΔ και ΑΕΕ στο παράθυρο 3-4,5 ώρες.	
5.	Προ-εγκεφαλικού Rankin Scale (mRS) score ≥ 4 .	
6.	Επιληπτική κρίση κατά την έναρξη της συμπτωματολογίας.	
7.	Σοβαρός πρόσφατος τραυματισμός (πλην ΚΕΚ)/ πρόσφατη μείζονα χειρουργική επέμβαση εντός 14 ημερών.	
8.	Ενδοκράνιος αρτηριακός διαχωρισμός. Σε εξωκράνιο διαχωρισμό επιτρέπεται η θρομβόλυση.	
9.	Μη ραγέν γνωστό ενδοκράνιο ανεύρυσμα <10 mm.	
10.	Μη αιμορραγίσα αγγειακή δυσπλασία εγκεφάλου.	
11.	Ιστορικό εγκεφαλικών μικρο-αιμορραγιών ≥ 10 απεικονισμένες σε προηγούμενη Μαγνητική Τομογραφία (T2 GRE, SWI).	
12.	Πρόσφατο OEM του AP προσθίου τοιχώματος (STEMI) <3 μήνες. Σε OEM non-STEMI ή ΔΕΞ STEMI < 3 μήνες δεν αποτελεί αντένδειξη.	
13.	Συστηματική κακοήθεια. Προσδόκιμο ζωής <6 μήνες.	
14.	Εγκυμοσύνη, Λοχεία <14 ημερών από τον τοκετό.	
15.	Ιστορικό ενεργών μηνορραγιών.	
16.	ΙΑΕΕ και ινοελάστωμα καρδιάς (ίδια των θηλώδεις).	
17.	ΙΑΕΕ κατά τη διενέργεια αγγειογραφίας εγκεφάλου ή στεφανιογραφίας.	
18.	ΙΑΕΕ και αιμορραγική κατάσταση οφθαλμού.	
19.	ΙΑΕΕ και ινοελάστωμα καρδιάς (ίδια των θηλώδεις).	

Σημειώσεις- Ειδικές περιπτώσεις

- Πρώτερη χρήση αντιαιμοπεταλιακών ή συνδυασμού αυτών **δεν** αποτελεί αντένδειξη θρομβόλυσης.
- ΧΝΝ χωρίς παράταση του aPTT δεν αποτελεί αντένδειξη θρομβόλυσης.
- Η δρεπανοκυτταρική αναιμία δεν αποτελεί αντένδειξη θρομβόλυσης.
- Η έμμηνος ρύση δεν αποτελεί αντένδειξη θρομβόλυσης.
- Σε σύγχρονη εμφάνιση ΙΑΕΕ και OEM δίνουμε τις δόσεις θρομβολυτικού παράγοντα αντιμετώπισης του ΙΑΕΕ.
- ΙΑΕΕ και θρόμβος στις ΑΡ καρδιακές κοιλοότητες δεν αποτελούν αντένδειξη θρομβόλυσης.
- ΙΑΕΕ σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών δεν αποτελεί αντένδειξη θρομβόλυσης αν αποκλειστεί η σηπτική ενδοκαρδίτιδα.
- Η διενέργεια θρομβόλυσης σε καταστάσεις που μιμούνται ΙΑΕΕ δεν θεωρείται επιζήμια για τον ασθενή.
- Δεν συν χορηγείται rt-PA και αντιαιμοπεταλιακό εντός του πρώτου 24ωρου.

Κλίμακα Αξιολόγησης ΑΕΕ του NIH (NIHSS)

Χρόνος αξιολόγησης: [] εισαγωγή, [] 2 ώρες μετά τη θεραπεία, [] 24 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ± 20 λεπτά, [] 7-10 ημέρες, [] 3 μήνες [] άλλο _____

Εξεταστής: _____ **Ώρα:** _____ : _____ [] π.μ. [] μ.μ.

Οδηγία	Διευκρινήσεις κλίμακας	Βαθμοί
1α. Επίπεδο Συνείδησης	0 = Εγρήγορη 1 = Υπνηλία 2 = Λήθαργος 3 = Κώμα	_____
1β. Προσανατολισμός: Ο ασθενής ερωτάται για το μήνα και την ηλικία του.	0 = 2 ορθές απαντήσεις 1 = 1 ορθή απάντηση 2 = 2 λανθασμένες απαντήσεις	_____
1γ. Εκτέλεση Εντολών: Ζητείται από τον ασθενή να ανοίξει και να κλείσει τα μάτια, να σφίξει και να χαλαρώσει το μη παρετικό χέρι (σφίξε-άφησε χέρι).	0 = Σωστή εκτέλεση 2 εντολών 1 = Σωστή εκτέλεση 1 εντολής 2 = Καμία σωστή εκτέλεση	_____
2. Βλέμμα-Οφθαλμοκινητικότητα: Ελέγχονται μόνο οι οριζόντιες οφθαλμικές κινήσεις. Εκούσιες ή αντανakηστικές (οφθαλμοκεφαλικό αντ.) οφθαλμικές κινήσεις βαθμοποιούνται.	0 = Φυσιολογική 1 = Μερική 2 = Πλήρης	_____
3. Οπτικά Πεδία	0 = Φυσιολογικά 1 = Μερική ημιανοψία 2 = Πλήρη ημιανοψία 3 = Αμφοτερόπλευρη ημιανοψία (φλοιϊκή τύφλωση). Πλήρης ανοψία	_____
4. Προσωπικό νεύρο - Κινητικότητα προσώπου	0 = Φυσιολογική 1 = Ήπια 2 = Μερική 3 = Πλήρης	_____
5. Κινητικότητα Άνω Άκρων 5α. Δεξιό άνω άκρο. 5β. Αριστερό άνω άκρο. Η βαθμοποίηση γίνεται χωριστά για κάθε χέρι και αθροίζουμε.	0 = Καμία πτώση 1 = Μερική πτώση (10 sec) 2 = Πλήρης πτώση εντός 10 sec 3 = Καμία αντιβαρική κίνηση: 4 = Καμία κίνηση. ΑΕ = Αδυναμία εξέτασης _____ (αιτία)	_____
6. Κινητικότητα κάτω άκρων. 6α. Δεξιό κάτω άκρο. 6β. Αριστερό κάτω άκρο. Η βαθμοποίηση γίνεται χωριστά για κάθε πόδι και αθροίζουμε.	0 = Καμία πτώση 1 = Μερική πτώση (5 sec) 2 = Πλήρης πτώση εντός 5 sec 3 = Καμία αντιβαρική κίνηση 4 = Καμία κίνηση ΑΕ = Αδυναμία εξέτασης _____ (αιτία)	_____

Οδηγία	Διευκρινήσεις κλίμακας	Βαθμοί
7. Αταξία Άκρων	0 = Απούσα 1 = αταξία 1 άκρου 2 = αταξία 2 άκρων ΑΕ = Αδυναμία εξέτασης _____ (αιτία)	_____
8. Αισθητικότητα	0 = Φυσιολογική 1 = Ήπια απώλεια 2 = Σοβαρή	_____
9. Αφασία - Κατονομαστική αφασία - Ομιλία	0 = Φυσιολογική 1 = Ήπια αφασία 2 = Σοβαρή αφασία 3 = Αλλολία- σφαιρική αφασία	_____
10. Δυσαρθρία	0 = Φυσιολογική 1 = Ήπια 2 = Σοβαρή ΑΕ = Αδυναμία εξέτασης _____ (αιτία)	_____
11. Αδιαφορία - Απόσβεση Ερεθίσματος (οπτική, ακτική, ακουστική, χωρική ή προσωπική)	0 = Απουσία 1 = ελαφριά (1 είδους) αγνωσία 2 = Σοβαρή ημιαγνωσία (>2 είδη)	_____

Modified Rankin Scale

Βαθμοί	Περιγραφή
0	Χωρίς συμπτώματα
1	Όχι σημαντική αναπηρία παρά την παρουσία συμπτωμάτων, ικανός για καθημερινές δραστηριότητες/υποχρεώσεις
2	Ήπια αναπηρία. Αδύνατο να διεκπεραιώσει παλαιότερες δραστηριότητες-αυτοεξυπηρετείται
3	Μέτρια αναπηρία- χρήζει βοήθειας, Περπατάει ανεξάρτητος
4	Μέτρια/σοβαρή αναπηρία. Ανίκανος να περπατά χωρίς βοήθεια, αδυνατεί να αυτοεξυπηρετηθεί χωρίς βοήθεια για τις φυσικές του ανάγκες.
5	Σοβαρή αναπηρία. Κλινήρης, χωρίς έλεγχο σφιγκτήρων χρήζει συνεχούς νοσηλευτικής φροντίδας
6	Νεκρός

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

Δόση Φαρμάκου και χορήγηση

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΥΠΟ ΣΥΝΕΧΕΣ MONITORING ΠΡΙΝ, ΚΑΤΑ, ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ, και για τουλάχιστον 24 ώρες μετά.

1. Ολική δόση: 0,9mg/Kg.
Η μέγιστη δόση είναι 90 mg (βλέπε πίνακα αντιστοίχισης)
2. 10% της πλήρους δόσης I.V. σε περίπου 1 min. Υποχρεωτική επίβλεψη από εκπαιδευμένο ιατρό.
3. Χορήγηση του υπόλοιπου 90% σε 60 λεπτά μέσω αντλίας.
4. Παρατήρηση ασθενούς για οποιαδήποτε επιδείνωση κατά την έγχυση.

Σωματικό Βάρος (Kg)	Συνολική δόση (mg)	Δόση Εφόδου (mg)	Δόση στάγδην έγχυσης σε 60 λεπτά (mg)
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

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΖΩΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**Καρδιακός ρυθμός (HR), Αρτηριακή πίεση (BP), SPO₂, Θερμοκρασία, Κλίμακα Γλασκώβης (GCS)**

Όλα τα ΑΕΕ	Κάθε 15 λεπτά την πρώτη ώρα Ωρισία μέτρηση για 4 ώρες Κάθε 4 ώρες μέτρηση για 24 ώρες
Κατά την έγχυση rt-PA	Κάθε 15 λεπτά
Μετά την έγχυση rt-PA	Κάθε 15 λεπτά για την πρώτη ώρα Κάθε 30 λεπτά για 6 ώρες Κάθε ώρα για 16 ώρες
Μέτρηση Γλυκόζης με Stick	
Κατά την εισαγωγή και κάθε 4 ώρες αν είναι παθολογική ή υπάρχει γνωστό ιστορικό ΣΔ Κάθε 12 ώρες αν είναι σε φυσιολογικά επίπεδα χωρίς ιστορικό ΣΔ	
ΗΚΓ	
Συνεχής ΗΚΓγραφική καταγραφή	

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΠΡΙΝ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ rt-PA**(Προσαρμοσμένη στα σκευάσματα που υπάρχουν στην Ελλάδα)**

** Αν ΣΑΠ>185mmHg και ΔΑΠ >110 mmHg, Στόχος ΣΑΠ <160 mmHg.
Labetalol 10 mg IV σε 1-2 λεπτά. Μπορεί να επαναληφθεί κάθε 10 λεπτά μέχρι το max 300 mg. Μπορεί να χορηγηθεί και σε συνεχή έγχυση με ρυθμό 2 mg/λεπτό.
Nicardipine 5 mg/h IV, τιτλοποίηση με 2.5 mg/h κάθε 5-15 λεπτά, μέγιστη δόση 15 mg/h.
Glyceryl trinitrate IV 1 mg/ώρα έως τη μέγιστη δόση 10 mg/ώρα.
Sodium Nitroprusside 0.5 mcg/Kg/min σε συνεχή έγχυση και μέγιστη δόση 8 mcg/kg/min.
Esmolol* 0.5-1 mg/Kg bolus IV και 50 -300 µg/kg/min IV.

* Προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία [19] για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε επείγουσες καταστάσεις.

ΣΥΣΤΑΣΗ ΑΠΟΦΥΓΗΣ

- Αρτηριοκέντηση (π.χ. Αέρια Αρτηριακού Αίματος), ή τοποθέτηση ΚΦΚ για 24 ώρες.
- ΙΜ ένεση εκτός αν πρόκειται για καταστάσεις που απειλούν τη ζωή.
- Φλεβοκέντηση για 12 ώρες εκτός αν έχει απόλυτη ένδειξη.
- Αναρρόφηση.
- Τοποθέτηση ρινογαστρικού (Levin) καθετήρα ή ουροκαθετήρα (Foley) για 24 ώρες. Αν κρίνεται απαραίτητο να προηγηθεί της θρομβόλυσης.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ

- Οξυμετρία – διατήρηση $SpO_2 > 94\%$.
- Διατήρηση θερμοκρασίας σώματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Χρήση παρακεταμόλης $>38^\circ C$.
- Γλυκόζη αίματος: διατήρηση σακχάρου αίματος 140-180mg/dl ακόμη και με IV ινσουλίνη αν είναι απαραίτητο.
- Προφύλαξη ΕΒΦ- ιδεατά με συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης.
- Κινητοποίηση μετά τις πρώτες 24 ώρες αν είναι ανεκτό.
- Ο κίνδυνος και το όφελος όλων των επεμβατικών διαδικασιών πρέπει να αξιολογείται μεμονωμένα.
- Όχι τοποθέτηση ουροκαθετήρα για τουλάχιστον μία ώρα μετά την έγχυση.
- Εκτίμηση κινδύνου πτώσεων και λήψη προληπτικών μέτρων.
- Όχι χορήγηση αντιαμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών για 24 ώρες.
- Ενυδάτωση/Σίτιση.

Αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαστικό πρέπει να διενεργείται 24 ώρες μετά τη θρομβόλυση σε όλους τους ασθενείς. Αν δεν υπάρχει αιμορραγία, η χορήγηση της ασπιρίνης μπορεί να ξεκινήσει.

ΔΙΑΚΟΠΗ ΕΓΧΥΣΗΣ rt-PA AN

- Αναφυλαξία.
- ΣΑΠ <100 mmHg.
- ΑΠ $> 180/105$ mmHg που εμμένει πάνω από 5 λεπτά, ή σχετίζεται με νευρολογική επιδείνωση.
- Μείζων συστηματική αιμορραγία.
- Νευρολογική επιδείνωση ίση με έκπτωση 2 βαθμών από την κλίμακα Γλασκόβης.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ (CT)

- Σημεία και συμπτώματα **ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ή εγκεφαλικού οιδήματος**.
 - Εμφάνιση σοβαρής κεφαλαλγίας ή επιδείνωση αυτής.
 - Οξεία υπερτασική αιχμή.
 - Ναυτία και Έμετος.
 - Διέγερση.
 - Επιληπτική κρίση
- Νευρολογική επιδείνωση.
 - Πτώση GCS κατά 2 βαθμούς.
 - Αύξηση NIHSS κατά 4 βαθμούς.
 - Νέα κινητική σημειολογία ετερόπλευρα του εγκεφαλικού.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**1. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ**

- Το rt-PA απομακρύνεται γρήγορα από το πλάσμα.
- Η πτώση των επιπέδων του ινωδογόνου φθάνει $<40\%$ του φυσιολογικού στις 4 ώρες μετά την έγχυση.
- Τα επίπεδα του ινωδογόνου επανέρχεται στο 80% 24 ώρες μετά την έγχυση.
- Αιμορραγία μετά από 36 ώρες σπάνια οφείλεται στη χορήγηση του rt-PA.
- Η νευρολογική επιδείνωση μετά από χορήγηση rt-PA δεν οφείλεται πάντα σε αιμορραγία. Η νευρολογική επιδείνωση μπορεί να είναι λόγω του κυτταροτοξικού οιδήματος του εμφράκτου με ή χωρίς την παρουσία μικρής αιμορραγίας.
- Η επιδείνωση μερικών ασθενών που θα αιμορραγήσουν μετά από χορήγηση rt-PA, είναι τόσο δραματική που είναι λιγότερο πιθανή η αναστροφή της τελικής έκβασης.
- Είναι δυνατό η αιμορραγία να βρεθεί μόνο κατά την επαναληπτική CT, 24 ώρες μετά, χωρίς αντίστοιχη κλινική επιδείνωση (ασυμπτωματική αιμορραγική μετατροπή).

α. Ενδοκράνια Αιμορραγία

Οι προτεινόμενοι ορισμοί της κλινικά σημαντικής ενδοκράνιας αιμορραγίας ποικίλλουν βιβλιογραφικά. Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι ορισμοί αυτοί. Αναφέρεται μάλιστα ότι οι δύο τελευταίοι (ECASS 2 και mSITS-MOST) που συνδυάζουν κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα μπορούν να προσδιορίσουν εκείνες τις αιμορραγίες που θα επηρεάσουν μακροχρόνια την έκβαση του ασθενούς [20].

	Κλινικά ευρήματα	Απεικονιστικά ευρήματα
Ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία	Κανένα	Ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία
Μελέτη NINDS	Οποιαδήποτε επιδείνωση	Οποιαδήποτε ενδοκράνια αιμορραγία
Μελέτη ECASS 2	Επιδείνωση ≥ 4 βαθμών NIHSS	Οποιαδήποτε ενδοκράνια αιμορραγία
Μελέτη mSITS-MOST	Επιδείνωση ≥ 4 βαθμών NIHSS	Ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία

Συμβαίνει σε 1 στους 14 ασθενείς ~6%

Να θορυβηθούμε αν εμφανιστεί

- Οξεία ή επιδεινούμενη σοβαρή κεφαλαλγία.
- Αιφνίδια υπερτασική αιχμή >180 mmHg ΣΑΠ, ή >105 mmHg ΔΑΠ.
- Ναυτία και έμετος.
- Επιληπτική κρίση.
- Πτώση της κλίμακας Γλασκόβης >2 βαθμούς.
- Αύξηση της NIHSS >4 βαθμούς.
- Νέα κινητικά σημεία ετερόπλευρα του εγκεφαλικού.

Νοσηλευτικές ενέργειες:

- Διακοπή έγχυσης rt-PA.
- Άμεση ενημέρωση του θεράποντος ιατρού.

Άμεση Ιατρική εκτίμηση

- Εκτίμηση: αεραγωγού, αναπνοής, κυκλοφορίας (ABC).
- Νευρολογική εκτίμηση (D).
- Εργαστηριακός έλεγχος (γεν. αίματος, PT, aPTT, ινωδογόνο), διασταύρωση αίματος.
- Άμεση διενέργεια επείγουσας CT.
- Ενημέρωση εξειδικευμένου στα εγκεφαλικά Νευρολόγου.

Αν επιβεβαιωθεί η ενδοκράνια αιμορραγία [21,22]:

Άμεση εκτίμηση απεικόνισης από εφημερεύοντα Νευροχειρουργό.

Χορηγούμε:

- Χορηγούμε 10 μονάδες κρυσταλλικού ορού* (10 μονάδες κρυσταλλικού ορού αυξάνουν το ινωδογόνο κατά 70 mg/dL σε ασθενή με ΒΣ 70 kg) ±ακολουθώς 6-8 μονάδες αιμοπεταλίων**.
- Εκτίμηση από νευροχειρουργό και ειδοποίηση της ΜΕΘ.
- Εκτίμηση από αιματολόγο και επαγρύπνηση για την παρούσα κατάσταση του πηκτικού μηχανισμού.
- Χορήγηση Ε-αμινοκαπροϊκού οξέος* 4-5 gr IV σε μία ώρα ακολουθούμενο από 1 gr PO ή IV/ώρα μέχρι να επέλθει ικανοποιητικός έλεγχος της αιμορραγίας. Ή
- Τρανεξαμικό οξύ* (1g bolus IV σε 10 λεπτά, και στη συνέχεια 1g IV σε 30 λεπτά) – μετά από αιματολογική εκτίμηση, σε κρίσιμες καταστάσεις και εφόσον η χορήγηση γίνει γρήγορα (εντός της μίας ώρας από την έναρξη της αιμορραγίας). Έναρξη δράσης σε 3 ώρες.

- Τα επίπεδα του ινωδογόνου πρέπει να ελέγχονται κάθε 4 ώρες και να χορηγείται κρυσταλλικό ορό, αν χρειάζεται, ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα του ινωδογόνου >150 mg/dL.
- Έλεγχος αρτηριακής πίεσης κάθε 15 λεπτά.
- Περιοδικός εργαστηριακός έλεγχος (Γενική αίματος, PT/PTT), για την αξιολόγηση του πηκτικού μηχανισμού και την εκτίμηση της ανάγκης μετάγγισης.
- Επανάληψη CT εγκεφάλου προς εκτίμηση της έκτασης/επέκτασης της αιμορραγίας.
- Συλλογική εκτίμηση για την απόφαση της περαιτέρω αντιμετώπισης χειρουργική ή μη.

β. Εξωκράνια Αιμορραγία

Νοσηλευτικές ενέργειες:

- Διακοπή χορήγησης rt-PA.
- Καταγραφή όλων των ζωτικών σημείων.
- Χορήγηση O₂ με μάσκα μη-επανεισπνοής.
- Ανύψωση κάτω άκρων αν η ΣΑΠ<100 mmHg.
- Άμεση ενημέρωση του θεράποντος ιατρού.

Άμεσες Ιατρικές ενέργειες:

- Εκτίμηση: αεραγωγού, αναπνοής, κυκλοφορίας (ABC).
- Άμεση πίεση σε εξωτερικές αιμορραγικές εστίες.
- Εξασφάλιση δύο μεγάλων φλεβικών γραμμών.
- Εργαστηριακός έλεγχος με γεν. αίματος, ουρία – κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, PT, aPTT, ινωδογόνο, διασταύρωση αίματος.
- Χορήγηση 4 μονάδων συμπιεσμένων ερυθρών σε μεγάλη αιμορραγία.

Αν υπάρχει αιμορραγία που θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς:

- Άμεση χορήγηση μονάδων συμπιεσμένων ερυθρών (4 μονάδες ΜΣΕ).
- 30 mg/Kg ΒΣ πλάσματος (FFP)[21] ή 10 μονάδες κρυσταλλικού ορού ± 6 μονάδες συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων**.
- Τρανεξαμικό οξύ (1g bolus IV σε 10 λεπτά, και στη συνέχεια 1g IV σε 30 λεπτά) – μετά από αιματολογική εκτίμηση, σε κρίσιμες καταστάσεις και εφόσον η χορήγηση γίνει γρήγορα (εντός της μίας ώρας από την έναρξη της αιμορραγίας). Έναρξη δράσης σε 3 ώρες.

2. ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑ

Πιθανή αν εμφανιστεί:

- Αιφνίδια υπόταση.
- Κνιδωτικό εξάνθημα (ταχέως επεκτεινόμενο, θερμό, ερυθρό, ελαφρώς επηρμένο).
- Οίδημα σε γλώσσα, χείλη ή στόμα, πρωτοεμφανιζόμενος συριγμός ή δύσπνοια.

Νοσηλευτικές ενέργειες:

Διακοπή χορήγησης rt-PA

* Οι παραπάνω παράγοντες δεν είναι άμεσα διαθέσιμοι σε όλα τα νοσοκομεία/σταθμούς αιμοδοσίας.

** Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν τη χρησιμότητα της μετάγγισης των αιμοπεταλίων, υπάρχουν όμως εργαστηριακές ενδείξεις για την πιθανή δυσλειτουργία αυτών (μείωση έκφρασης GPIIb, GPIIIa) [21, 23]. Στις οδηγίες του 2018 δεν αποτελείουν επίσημη σύσταση.

Εκτίμηση και διαφύλαξη αεραγωγού
Ανύψωση κάτω άκρων
Χορήγηση O_2 στα 15L με μάσκα μη-επαναεισπνοής
Άμεση ενημέρωση του θεράποντος εξειδικευμένου ιατρού

Άμεσες Ιατρικές ενέργειες:

- Άμεση ενδοφλέβια χορήγηση chlorphenamine 10mg IV ή εναλλακτικά αντίστοιχη δόση άλλου H1- αντισταμινικού π.χ. 4mg μηλεϊνικής διμεθιν-δένης- Fenistil.
- Άμεση ενδοφλέβια χορήγηση hydrocortisone (solucortef) 100-200 mg IV.
- Κρυσταλλοειδή διαλύματα (N/S 0.9% IV bolus σε υψηλή ροή).
- Επί αιμοδυναμικής αστάθειας ή αρχόμενης απόφραξης αεραγωγού, άμεση χορήγηση αδρεναλίνης (διάλυμα 1/1000).
- α. 5 ml διαλύματος ως εισπνεόμενο διάλυμα με νεφελοποίηση με συνοδό 100% ροή οξυγόνου.
- β. 0,5-1 ml (0.5-1 mg) διαλύματος, ενδομυϊκά.
- Άμεση ενημέρωση του εφημερεύοντος αναισθησιολόγου και αξιολόγηση αεραγωγού αλλαγή και αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς.

*****Στοματο-γλωσσικό αγγειοοίδημα**

Είναι διαφορετική κατάσταση από την αναφυλακτική αντίδραση, σπάνια απειλητική για τη ζωή. Χαρακτηρίζεται από το οίδημα στη γλώσσα και τα χείλη χωρίς όμως την υπόταση και το εξάνθημα. Η αντίδραση είναι συνήθως ετερόπλευρα του ισχαιμου ημισφαιρίου. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors) και σε ισχαιμία του μετωπιαίου φλοιού και της νήσου του Reil [24,25].

Αν δεν υπάρχει άλλη ένδειξη αναφυλακτικής αντίδρασης η έγχυση του rt-PA συνεχίζεται με πιο στενή παρακολούθηση

3. ΥΠΟΤΑΣΗ

Πιο συχνή από την αναφυλακτική αντίδραση και συνήθως είναι παροδική

Νοσηλευτικές ενέργειες

- Ανύψωση κάτω άκρων
- Χορήγηση O_2 στα 15L με μάσκα μη-επαναεισπνοής

Άμεσες Ιατρικές ενέργειες:

- Εκτίμηση: αεραγωγού, αναπνοής, κυκλοφορίας (ABC).
- Σε περίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής – έλεγχος και διά της ψηλάφησης – ΗΚΓ.
- Εργαστηριακός έλεγχος με γεν. αίματος, ουρία – κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, PT, aPTT, ινωδογόνο, διασταύρωση αίματος.

- Εκτίμηση άλλων φαρμακευτικών επιδράσεων.
- Κρυσταλλοειδή διαλύματα (N/S 0.9% IV bolus σε υψηλή ροή)- και μέτρηση ΑΠ κάθε 5 λεπτά.

4. ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Βλέπετε οδηγίες σελ.7

5. ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ

- Άμεση αντιμετώπιση κρίσης - ανάνηψη.
- Διακοπή έγχυσης.
- Επανάληψη CT – αν δεν υπάρχει αιμορραγία- εκτίμηση από εξειδικευμένο στα εγκεφαλικά νευρολόγο για τη συνέχιση ή μη της έγχυσης.
- Δεν συστήνεται προφυλακτική αντιεπιληπτική αγωγή [8].

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ Ή ΑΥΞΗΣΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΠΙΕΣΗΣ (ICP)

Χωροκατακτιτικό εγκεφαλικό οίδημα είναι η κύρια αιτία της πρώιμης επιδείνωσης και θανάτου σε ασθενείς με μεγάλα υπερασκηνίδια έμφρακτα. Το απειλητικό για τη ζωή εγκεφαλικό οίδημα αναπτύσσεται κυρίως το 2° με 5° 24ωρο από την έναρξη του εγκεφαλικού. Περίπου το 1/3 των ασθενών μπορεί να έχουν νευρολογική επιδείνωση στις πρώτες 24 ώρες.

Κακόηθες έμφρακτο Μέσης Εγκεφαλικής Αρτηρίας

Τα μεγάλα έμφρακτα κατανομής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί να προκαλέσουν χωροκατακτιτικό εγκεφαλικό οίδημα, προκαλώντας μετατόπιση των δομών της μέσης γραμμής, αύξηση της ενδοκρανιακής εγκεφαλικής πίεσης και εγχολεασμό. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς <70 ετών. Η θνησιμότητα αυτών είναι 50-80%. Συνίσταται ο έγκαιρος προσδιορισμός των ασθενών υψηλού κινδύνου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να αρχίζει πριν εμφανιστούν τα σημεία του εγχολεασμού. Οι ασθενείς με έμφρακτα του επικρατητικού ημισφαιρίου μπορεί να παραμείνουν σοβαρά αphasικοί. Ενημέρωση της οικογένειας για την ποιότητα ζωής μετά το εγκεφαλικό συγκριτικά με το θάνατο.

Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες μετά από έμφρακτο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας

Θήλυ φύλο, καρδιακή ανεπάρκεια, αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων κατά την εισαγωγή, κώμα κατά την εισαγωγή, ναυτία, έμετος, συστολική αρτηριακή πίεση >180mmHg εντός του πρώτου 24ώρου, υψηλό NIHSS score [26–28].

Ιατρική Παρέμβαση

- Τοποθέτηση κεφαλής στις 30° για να βελτιωθεί η φλεβική απορροή.

- Αναλγησία, αποφυγή επώδυνων παρεμβάσεων, χορήγηση οξυγόνου, διατήρηση φυσιολογικής θερμοκρασίας σώματος
- Χρήση ωσμωτικών παραγόντων π.χ. μαννιτόλη 20%. Χορήγηση 0,5-1gr/kg bolus, ακολούθως 0.25gr/kg σε διάστημα 20-30 λεπτών. Έλεγχος ωσμωτικότητας ορού κάθε 12 ώρες και επανάληψη 0.25gr/kg κάθε έξι ώρες αν είναι απαραίτητο μέχρι τις 24 ώρες. Μέγιστη δόση 2gr/Kg/24ωρο (Class IIa; Level of Evidence C) [29].
- Αν η ωσμωτικότητα ορού είναι $>320\text{mOsm/kg}$, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί ή να μειωθεί η δόση μέχρι αυτή να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα. Αν η χορήγηση μαννιτόλης είναι απαραίτητη πιο τακτικά από 3-4 ώρες, η ωσμωτικότητα του ορού αυξάνει $>320\text{mOsm}$, αλλά η ενδοκράνια πίεση παραμένει υψηλή, η επιπλέον χορήγηση μαννιτόλης μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και θάνατο, και γι' αυτό πρέπει να διακόπτεται.
- Η χρήση κατά τη χορήγηση της μαννιτόλης ενός 5micron φίλτρου στη φλεβική γραμμή συστήνεται καθώς αυτή κρυσταλλοποιείται σε χαμηλή θερμοκρασία ενώ επαναδιαλύεται με τη θερμότητα. Μέγιστη μείωση της ενδοκράνιας πίεσης συμβαίνει μέσα σε 60-90 λεπτά, και διαρκεί περίπου 8 ώρες. Υποτροπή του οιδήματος μπορεί να εμφανιστεί ωστόσο εντός 12 ωρών.
- Υπέρτονος φυσιολογικός ορός σε μορφή bolus έγχυσης: 250 ml δ/τος N/S 3% σε 30 λεπτά ή 30ml-60ml δ/τος N/S 24.3% σε 2-20 λεπτά. Η χορήγηση μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 4 ώρες εκτός αν το Νάτριο ορού είναι $>160\text{mEq/L}$. Απαιτείται κεντρική φλεβική γραμμή [30].
- Μεταφορά στη ΜΕΘ, καταστολή, μηχανική υποστήριξη αναπνοής με ήπιο υπεραερισμό (PCO_2 32-35 mmHg).
- Thiopental σε bolus έγχυση δρα άμεσα, μειώνει σημαντικά την ενδοκράνια πίεση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε οξείες καταστάσεις.
- Δεξαμεθαζόνη ή άλλα κορτικοστεροειδή είναι αναποτελεσματικά και πρέπει να αποφεύγονται.
- Υποτονικά και διαλύματα γλυκόζης πρέπει να αποφεύγονται.

Χειρουργική αποσυμπίεση

Χειρουργική αποσυμπίεση προτείνεται εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων σε ασθενείς ≤ 60 ετών με εξελισσόμενο κακόνθεσ έμφρακτο μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (Class IIa, level A) παρά τη φαρμακευτική αγωγή. Φαίνεται ότι μειώνει τη θνησιμότητα κατά περίπου 50%, με το 55% αυτών να επιτυγχάνει μέτρια αναπηρία (ικανός για βάδιση) ή και καλύτερο αποτέλεσμα (mRS score 2 ή 3) και 18% αυτών να επιτυγχάνει πλήρη αυτοεξυπηρέτηση (mRS score = 2) στους 12 μήνες [31-36].

Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις οφέλους ως προς το επίπεδο αποκατάστασης σε ασθενείς >60 ετών [33,34,37-39]. Σύσταση για εξατομικευμένη προσέγγιση

Η αποσυμπιεστική υπνιδιακή κρανιοτομή συστήνεται σε ασθενείς με έμφρακτο παρεγκεφαλίδας που δίνει σημειολογία από πίεση επί του στελέχους παρά τη φαρμακευτική αγωγή. Μπορεί να εφαρμοστεί παράλληλα με κοιλιοστομία επί αποφρακτικού υδροκεφάλου (Class I Level B) [32,40,41].

Κριτήρια Χειρουργικής Αποσυμπίεσης ή ημικρανιοτομής

- Ηλικία <60 ετών.
- NIHSS >15 .
- Σημεία μεγέθους εμφράκτου στην αξονική $>50\%$ της κατανομής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ή 145cm^3 όγκος εμφράκτου στις ακολουθίες διάχυσης στην MRI.
- <48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.
- $>7,5\text{mm}$ μετατόπιση μέσης γραμμής, $>4\text{mm}$ μετατόπιση μέσης γραμμής και λήθαργου.

Αποτελεσματικότητα θρομβολυτικής θεραπείας σε IAE με αριθμούς

Numbers needed to treat (NNT)		
Θεραπεία αν χορηγηθεί εντός 90'	4-5	
Θεραπεία αν χορηγηθεί εντός 3 ωρών	9	[42,43]
Θεραπεία αν χορηγηθεί εντός 4.5 ωρών	14	
Για αποκομιδή κάποιου οφέλους	2-3	
Numbers needed to harm (NNH)		
Επιδεινωση	35	
Θάνατος ή μόνιμη αναπηρία	100	[44]

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ/ΣΥΝΟΔΟ - ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

Σκοπός του εντύπου

Να σας υπενθυμίσει τις πληροφορίες που σας έχει ήδη πει ο γιατρός σας, με σκοπό να σας βοηθήσει να αποφασίσετε την εφαρμογή ή όχι της θρομβόλυσης.

Ποια είναι η πάθησή σας/του συγγενή σας;

Έχετε πάθει ένα οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο από απόφραξη μιας αρτηρίας του εγκεφάλου. Ενδέχεται να μείνετε με μόνιμη αναπηρία, ίσως και με αδυναμία να εξυπηρετήσετε τον εαυτό σας. Στις πρώτες ώρες μετά την εγκατάσταση των συμπτωμάτων του εγκεφαλικού επεισοδίου υπάρχει η δυνατότητα εφαρμογής μας ειδι-

κής θεραπείας, που λέγεται ενδοφλέβια θρομβόλυση με το φάρμακο alteplase.

Τι είναι η αλτεπλάση (rt-PA) και πως δρα;

Η αλτεπλάση είναι ένα φάρμακο που διαλύει τους θρόμβους του αίματος που διακόπτουν την κυκλοφορία του αίματος. Χρησιμοποιείται κατά κόρον στα οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα τελευταία χρόνια έχει φανεί αποτελεσματική και στη θεραπεία των οξέων ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Το συντομότερο, από την έναρξη των συμπτωμάτων, ξεκινά η θεραπεία, η μεγαλύτερη πιθανότητα ενός καλού θεραπευτικού αποτελέσματος. Θα πρέπει να εφαρμοστεί το πολύ 4.5 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Το φάρμακο χορηγείται ενδοφλεβίως από το άνω άκρο. Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θρομβόλυση παρακολουθούνται στενά και υποβάλλονται σε νέα αξονική τομογραφία εγκεφάλου 24 ώρες μετά την έγχυση. Διαφορετικά η αντιμετώπιση είναι η ίδια με όλους τους υπόλοιπους ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για θρομβόλυση.

Το 1/3 των ασθενών θα έχουν κάποια βελτίωση μετά τη θρομβόλυση και το 1/8 θα έχουν εντυπωσιακή βελτίωση. Το 1/35 των ασθενών θα επιδεινωθεί μετά την έγχυση και 1 /100 θα πεθάνει ή θα μείνει ανάπηρος μόνιμα ως αποτέλεσμα της θεραπείας ή σε συνδυασμό με το υποκείμενο εγκεφαλικό.

Πότε η αλτεπλάση δεν πρέπει να χορηγείται

Αν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό αν ισχύει για τον ασθενή κάτι από τα παρακάτω

- Σοβαρή ηπατική νόσος.
- Διαβήτης με πενιχρή όραση.
- Καρκίνος.
- Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.
- Οξεία παγκρεατίτιδα.
- Πρόσφατη σοβαρή αιμορραγία.
- Έλκη στομάχου ή δωδεκαδακτύλου τους τελευταίους 3 μήνες.
- Οποιαδήποτε επεμβατική ιατρική πράξη τις τελευταίες 10 ημέρες.
- Οποιαδήποτε κατάσταση που καθιστά τον ασθενή επιρρεπή σε αιμορραγία.
- Μείζον χειρουργείο ή τραύμα τους τελευταίους 3 μήνες.
- Λήψη φαρμάκων που αραιώνουν το αίμα (κουμαρινικά αντιπηκτικά, ηπαρίνη κ.λπ.).

Υπάρχουν Παρενέργειες;

Τα περισσότερα φάρμακα έχουν παρενέργειες. Η αλτεπλάση μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, πυρετό, υπόταση, ναυτία και έμετο. Σπάνια μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις.

Περιστασιακά, μπορεί να εμφανιστεί ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μετά από ένα εγκεφαλικό λόγω της βλάβης των αγγείων από το εγκεφαλικό. Αυτό μπορεί να προκαλέσει **επέκταση της εγκεφαλικής βλάβης ή ακόμη και θάνατο**. Αυτή η αιμορραγία είναι συχνότερη όταν χορηγείται η θεραπεία με αλτεπλάση. Με άλλα λόγια, **η αλτεπλάση αυξάνει τον κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας βραχυπρόθεσμα αλλά αυξάνει τις πιθανότητες πλήρους αποκατάστασης μακροπρόθεσμα. Η αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί στο νωτιαίο μυελό ή και σε άλλα όργανα.**

Πως μπορώ να μάθω περισσότερα;

Για περισσότερες πληροφορίες, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Αποδέχομαι τη θεραπεία: **ΝΑΙ** _____ **ΟΧΙ** _____

Ονοματεπώνυμο / Συγγένεια /
Υπογραφή / Ημερομηνία / Ώρα

Ονοματεπώνυμο Ιατρού που παρέχει τις πληροφορίες / Ημερομηνία / Ώρα

Συντομογραφίες

aPTT: Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης

ASPECT score: Alberta stroke program early CT score

Cr: Κρεατινίνη

CT: Αξονική τομογραφία

CTA: Αξονική Αγγειογραφία

INR: International Normalized Ratio/διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο

MRA: Μαγνητική Αγγειογραφία

Na: Νάτριο

Ur: Ουρία

AAA: Αέρια Αρτηριακού Αίματος

ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση

ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

ΕΒΦ: Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

ΕΟΦ: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΗΧΜΒ: Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους

ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

K: Κάλιο

ΚΕΚ: Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση

ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας

ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση

ΜΣΕ: Μονάδες Συμπυκνωμένων Ερυθρών

ΟΕΜ: Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου

ΟΝΠ: Οσφυονωτιαία παρακέντηση

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

Βιβλιογραφία

- Papadopoulos S.M., Chandler W.F., Salamat M.S., Topol E.J., Sackellares J.C. Recombinant human tissue-type plasminogen activator therapy in acute thromboembolic stroke. *J Neurosurg* 1987;67:394-8. doi:10.3171/jns.1987.67.3.0394.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C., von Kummer R., Davalos A., Meier D., et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* (London, England) 1998;352:1245-51.
- Clark W.M., Wissman S., Albers G.W., Jhamandas J.H., Madden K.P., Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventive Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019-26.
- Clark W.M., Albers G.W., Madden K.P., Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* 2000;31:811-6.
- Marler J.R., Tilley B.C., Lu M., Brott T.G., Lyden P.C., Grotta J.C., et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000;55:1649-55.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-8. doi:10.1056/NEJM199512143332401.
- Τσιβγούλης Γ., Μήτσογλου Α., Φλαμουρίδου Μ., Τσακαλίδης Σ., Νταλός Π., Χαραλαμπίδης Κ. Μπουτζώνη Σ., et al. ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ: ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΩΡΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ. *ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ* 2012;21:17-35.
- Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. 2018 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* 2018;49:e46-99. doi:10.1161/STR.0000000000000158.
- Tsivgoulis G., Kargiotis O., Alexandrov A. V. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a bridge between two centuries. *Expert Rev Neurother* 2017;17:819-37. doi:10.1080/14737175.2017.1347039.
- Tsivgoulis G., Goyal N., Kerro A., Katsanos A.H., Krishnan R., Malhotra K., et al. Dual antiplatelet therapy pretreatment in IV thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* 2018;91:e1067-76. doi:10.1212/WNL.0000000000006168.
- Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Kadlecová P, Czlonkowska A., Kobayashi A., Brozman M., et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke in the golden hour: propensity-matched analysis from the SITS-EAST registry. *J Neurol* 2017;264:912-20. doi:10.1007/s00415-017-8461-8.
- Tsivgoulis G., Kargiotis O., Rudolf J., Komnos A., Tavernarakis A., Karapanayiotides T., et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Greece: the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry 15-year experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:175628641878357. doi:10.1177/1756286418783578.
- Barreto A.D., Ford G.A., Shen L., Pedroza C., Tyson J., Cai C., et al. Randomized, Multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke* 2017;48:1608-16. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016720.
- Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Mavridis D., Gdovinova Z., Karliński M., Macleod M.J., et al. Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke Patients on Dual Antiplatelets. *Ann Neurol* 2018;84:89-97. doi:10.1002/ana.25269.
- Alexandrov A.V., Köhrmann M., Soinne L., Tsivgoulis G., Barreto A.D., Demchuk AM, et al. Safety and efficacy of sonothrombolysis for acute ischaemic stroke: a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019;18:338-47. doi:10.1016/S1474-4422(19)30026-2.
- Stroke Thrombolysis Guidelines Version 2.0 (March 2015). *Irish Hear Found* 2015;0:1-16.
- Actilyse ΕΟΦ SPC 17/1/2019 2019. <http://www.webcitation.org/77yc1sMpC>.
- Ντάιος Γ., Ανδρικόπουλος Γ., Αρναούτογλου Ε., Βαβουρανάκης Ε., Γεροτζάφας Γ., Κορομπόκη Ε., et al. Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. *Hell J Atheroscler* 2017;8:6-45.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Rao N.M., Levine S.R., Gornbein J.A., Saver J.L. Defining clinically relevant cerebral hemorrhage

- after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke tissue-type plasminogen activator trials. *Stroke* 2014;45:2728-33. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005135.
21. Frontera J.A., Lewin III J.J., Rabinstein A.A., Aisiku I.P., Alexandrov A.W., Cook A.M., et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016;24:6-46. doi:10.1007/s12028-015-0222-x.
 22. O'Carroll C.B., Aguilar M.I. Management of Post-thrombolysis Hemorrhagic and Orolingual Angioedema Complications. *The Neurohospitalist* 2015; 5:133-41. doi: 10.1177/19418744155876 80.
 23. Yaghi S., Eisenberger A., Willey J.Z. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol* 2014;71:1181-5. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1210.
 24. Myslimi F., Caparros F., Dequatre-Ponchelle N., Moulin S., Gautier S., Girardie P., et al. Orolingual Angioedema During or After Thrombolysis for Cerebral Ischemia. *Stroke* 2016;47:1825-30. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013334.
 25. Ottomeyer C., Hennerici M.G., Szabo K. Raising awareness of orolingual angioedema as a complication of thrombolysis in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:307-8. doi:10.1159/000201558.
 26. Jaramillo A., Góngora-Rivera F., Labreuche J., Hauw J.-J., Amarenco P. Predictors for malignant middle cerebral artery infarctions: a post-mortem analysis. *Neurology* 2006;66:815-20. doi:10.1212/01.wnl.0000203649.60211.0e.
 27. Huttner H.B., Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet Neurol* 2009;8:949-58. doi:10.1016/S1474-4422(09)70224-8.
 28. Godoy D., Piñero G., Cruz-Flores S., Alcalá Cerra G., Rabinstein A. Malignant hemispheric infarction of the middle cerebral artery. Diagnostic considerations and treatment options. *Neurol (English Ed)* 2016;31:332-43. doi:10.1016/J.NRLENG.2013.02.009.
 29. Wijdicks E.F.M., Sheth K.N., Carter B.S., Greer D.M., Kasner S.E., Kimberly W.T., et al. Recommendations for the Management of Cerebral and Cerebellar Infarction With Swelling. *Stroke* 2014;45:1222-38. doi:10.1161/01.str.0000441965.15164.d6.
 30. Fink M.E. Osmotherapy for Intracranial Hypertension. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2012;18:640-54. doi:10.1212/01.CON.0000415432.84147.1e.
 31. Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E., Vicaute E., George B., Algra A., et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-22. doi:10.1016/S1474-4422(07)70036-4.
 32. Agarwalla P.K., Stapleton C.J., Ogilvy C.S. Craniectomy in Acute Ischemic Stroke. *Neurosurgery* 2014;74:S151-62. doi:10.1227/NEU.0000000000.0000226.
 33. Maciel C.B., Sheth K.N. Malignant MCA Stroke: an Update on Surgical Decompression and Future Directions. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:40. doi:10.1007/s11883-015-0519-4.
 34. Yang M.-H., Lin H.-Y., Fu J., Roodrajeetsing G., Shi S.-L., Xiao S.-W. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: A systematic review and meta-analysis. *Surg* 2015;13:230-40. doi:10.1016/j.surge.2014.12.002.
 35. Jack C.R., Bernstein M.A., Fox N.C., Thompson P., Alexander G., Harvey D., et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:685-91. doi:10.1002/jmri.21049.
 36. Alexander P., Heels-Ansdell D., Siemieniuk R., Bhatnagar N., Chang Y., Fei Y., et al. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:14390. doi:10.1136/bmjopen-2016.
 37. [37] Jüttler E., Unterberg A., Woitzik J., Bösel J., Amiri H., Sakowitz O.W., et al. Hemicraniectomy in Older Patients with Extensive Middle-Cerebral-Artery Stroke. *N Engl J Med* 2014;370:1091-100. doi:10.1056/NEJMoa1311367.
 38. Sundseth J., Sundseth A., Jacobsen E.A., Pripp A.H., Sorteberg W., Altmann M., et al. Predictors of early in-hospital death after decompressive craniectomy in swollen middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159:301-6. doi:10.1007/s00701-016-3049-0.
 39. Yu J.W., Choi J.-H., Kim D.-H., Cha J.-K., Huh J.-T. Outcome Following Decompressive Craniectomy for Malignant Middle Cerebral Artery Infarction in Patients Older Than 70 Years Old. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2012;14:65. doi:10.7461/jcen.2012.14.2.65.
 40. Raco A., Caroli E., Isidori A., Salvati M. Management of acute cerebellar infarction: one institution's experience. *Neurosurgery* 2003;53:1061-5; discussion 1065-6.
 41. Mostofi K. Neurosurgical management of massive cerebellar infarct outcome in 53 patients. *Surg Neurol Int* 2013;4:28. doi:10.4103/2152-7806.107906.
 42. Saver J.L. Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and appli-

- cation to thrombolytic therapy for acute stroke. *Arch Neurol* 2004;61:1066-70. doi:10.1001/archneur.61.7.1066.
43. Saver J.L., Fonarow G.C., Smith E.E., Reeves M.J., Grau-Sepulveda M. V., Pan W., et al. Time to Treatment With Intravenous Tissue Plasminogen Activator and Outcome From Acute Ischemic Stroke. *JAMA* 2013;309:2480. doi:10.1001/jama.2013.6959.
44. Saver J.L. Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Stroke: The Clinically Relevant Number Needed to Harm. *Stroke* 2007;38:2279-83. doi:10.1161/STROKEAHA.107.487009.