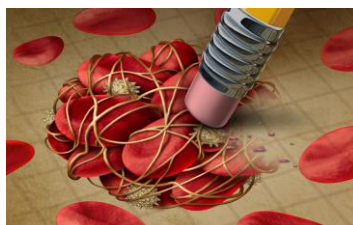




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΥΠΟ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ
ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ"**

υπό

ΔΗΜΗΤΡΑΣ- ΓΕΩΡΓΙΑΣ ΖΗΚΟΥΔΗ

Ειδικευμένης Εσωτερικής Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Γεώργιος Ντάιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γεώργιος Ντάιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Δημήτριος Σαγρής, Επιμελητής Β', Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
3. Ελένη Κορομπόκη, Παθολόγος, Επιμελήτρια Α', Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Κακαλέτσης, Παθολόγος, Επιμελητής Β', Β' Παθολογική Κλινική ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Μεταδιδακτορικός Ερευνητής Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients under oral anticoagulants and resumption of anticoagulation therapy after the acute phase

Ευχαριστίες

Πρωτίστως, πολλές ευχαριστίες οφείλω στον επιβλέποντα κ. Δημήτριο Σαγρή, Παθολόγο - Επιμελητή Β΄ της Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας για τις χρήσιμες συμβουλές, την άμεση ανταπόκριση, την άψογη συνεργασία και τις πολύτιμες διορθώσεις καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα για την έγκριση της συμμετοχής μου στο παρόν πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών, καθώς και όλους τους διδάσκοντες για την επιτυχή και ενδιαφέρουσα διεκπεραίωση του προγράμματος και την μετάδοση πολύτιμων εργαλείων για την καθημερινή κλινική πράξη.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την στήριξη σε όλη την επαγγελματική και εκπαιδευτική μου πορεία.

Περίληψη

Τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν ολόένα και μεγαλύτερο πρόβλημα για την παγκόσμια υγεία, με μεγάλο ποσοστό θνητότητας και μόνιμης αναπηρίας. Η ενδεδειγμένη θεραπεία στην οξεία φάση είναι η χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβολυτικής αγωγής και η μηχανική θρομβεκτομή, σε ασθενείς με απόφραξη μεγάλων αγγείων. Ωστόσο, σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή υπο αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή και να ελέγχονται επιμελώς οι προϋποθέσεις ασφαλούς θρομβόλυσης, προς αποφυγή αύξησης του αιμορραγικού κινδύνου.

Στην πρόιμη φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ και μετά τη θεραπεία επείγουσας επαναγγείωσης, ο κίνδυνος υποτροπής του εγκεφαλικού είναι ιδιαίτερα αυξημένος, ωστόσο αναλόγως του μεγέθους του ισχαιμικού ΑΕΕ, αυξάνεται και ο κίνδυνος αιμορραγικής μετατροπής, η οποία αποτελεί την πιο σοβαρή επιπλοκή, με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα. Βάσει αυτών είναι απαραίτητη η επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης, με προσεκτική συνεκτίμηση των κλινικών και επιδημιολογικών δεδομένων του εκάστοτε ασθενή και εξατομίκευση του χρόνου έναρξης της αγωγής. Στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των νεότερων δεδομένων σχετικά με την θρομβόλυση σε ασθενείς υπό από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, καθώς και την επανέναρξη αυτών μετά την οξεία φάση.

Λέξεις- Κλειδιά: Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρομβόλυση, αντιπηκτική αγωγή, αντιπηκτική αγωγή

Abstract

Ischemic stroke is a major arising problem for public health, with high rate of mortality and disability. Primary and secondary prevention is of extreme importance as well as acute management, in order to reduce those factors. According to the recent guidelines, thrombolysis with intravenous alteplase is the recommended treatment alongside with thrombectomy in patients with large vessel occlusion. During the early phases of the ischemic stroke and after the hyperacute treatment the risk of stroke recurrence is significantly high, pointing towards to the early initiation of anticoagulation therapy. Nevertheless, during this phase, patients especially with large ischemic core lesions, experience a high risk of hemorrhagic transformation, usually with detrimental effects for the patients. In terms of resumption of antithrombotic treatment, that is critical for the secondary prevention, the specific clinical and epidemiological characteristics of the patient should be taken into consideration, in order to avoid hemorrhagic transformation and other major bleedings. The aim of this systematic review is to identify all the current evidence regarding intravenous thrombolysis in patients treated with oral anticoagulants and their resumption after the acute phase.

Key words: Ischemic stroke, thrombolysis, anticoagulant treatment, anticoagulation treatment, anticoagulation resumption

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....

1.1 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

1.2 Ενδοφλέβια θρομβόλυση

1.3 Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή

1.4 Επανεναρξη αγωγής μετά την οξεία φάση

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....

2.1 Στόχος της ανασκόπησης

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

2.4 Ορισμοί

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....

.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....

Σύνοψη Διατριβής.....

Βιβλιογραφία

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για την παγκόσμια υγεία, με συνεχώς αυξανόμενη ετήσια επίπτωση. Αποτελούν την δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως και την τρίτη αιτία μόνιμης αναπηρίας⁽¹⁾. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το 2019 καταγράφηκαν 12,2 εκατομμύρια νέα περιστατικά, και 6,5 εκατομμύρια θάνατοι λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου⁽²⁾. Λαμβάνοντας υπόψη ότι μεγάλο ποσοστό των ασθενών θα εμφανίσει μόνιμη αναπηρία ⁽³⁾ , γίνονται εύκολα αντιληπτές οι επιπτώσεις της νόσου, τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικο- οικονομικό επίπεδο.

Παρά την συνεχή πρόοδο της επιστήμης ως προς την ενημέρωση και την πρόληψη των αγγειακών παθήσεων, η επίπτωση των ΑΕΕ παραμένει σε υψηλά επίπεδα ⁽⁴⁾ , ενώ αναμένεται να αυξηθεί ακόμα περισσότερο, καθώς αυξάνονται η μέση ηλικία επιβίωσης, η οποία σε συνδυασμό με τον σύγχρονο τρόπο ζωής, έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Οι κύριες κατηγορίες των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι τα ισχαιμικά ΑΕΕ (που θα αποτελέσουν και το κύριο θέμα της παρούσας διατριβής), οι ενδοκράνιες αιμορραγίες και οι υπαραχνοειδείς αιμορραγίες⁽⁵⁾. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ προκαλούνται από ισχαιμία μιας περιοχής του εγκεφάλου, συνήθως λόγω απόφραξης του αγγείου που αιματώνει την εκάστοτε περιοχή ή λόγω μειωμένης αιματικής ροής (π.χ. λόγω υπότασης) . Το αποτέλεσμα της ισχαιμίας γίνεται αντιληπτό κλινικά με την αιφνίδια εμφάνιση νευρολογικού ελλείμματος, ανάλογα με την περιοχή προσβολής, που μπορεί να κυμαίνεται από ήπια διαταραχή της αισθητικότητας (προσβολή του φλοιού) έως και κώμα (προσβολή του στελέχους)⁽⁶⁾.

1.2 Ενδοφλέβια θρομβόλυση

Η ενδοφλέβια θρομβόλυση σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη θεραπευτική παρέμβαση στην υπερξεία φάση (<4.5 ώρες). Εισήχθη στη θεραπευτική φαρέτρα των ιατρών για την αντιμετώπιση των ισχαιμικών εγκεφαλικών από την δεκαετία του 1990 και έχει μειώσει σημαντικά την θνητότητα και το ποσοστό της αναπηρίας μετά το εγκεφαλικό ⁽⁷⁾ .

Για την διαδικασία της θρομβόλυσης χρησιμοποιείται κυρίως η αλτεπλάση, η οποία αποτελεί έναν ανασυνδυασμένο ενεργοποιητή του πλαμινογόνου, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την άυξηση της δράσης της πλασμίνης με αποτέλεσμα την έναρξη της διαδικασίας λύσης του θρόμβου⁽⁸⁾. Η δόση εξαρτάται από το βάρος σώματος του ασθενή: υπολογίζεται συνολική δόση 0,9mg/kg βάρους σώματος (με μέγιστη δόση τα 90mg), με το 10% της συνολικής δραστικής ουσίας να χορηγείται σε μία bolus έγχυση, και το υπόλοιπο της δόσης να χορηγείται σε στάγδην έγχυση μιας ώρας. Εναλλακτική και νεότερη δραστική ουσία που έχει χρησιμοποιηθεί είναι η τενεκτεπλάση. Η δράση της είναι αντίστοιχη με αυτήν της αλτεπλάσης, και χρησιμοποιείται κυρίως σε ασθενείς με απόφραξη μεγάλου αγγείου που πρόκειται στην πορεία να υποβληθούν σε μηχανική θρομβεκτομή, ιδίως σε όσους πρόκειται να μεταφερθούν, λόγω της άπαξ bolus χορήγησης της⁽⁹⁾.

Με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές, το ενδεχόμενο πιθανής θρομβόλυσης θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή η συμπτωματολογία του οποίου άρχεται εντός 4,5 ωρών, ενώ όσο μικρότερο το διάστημα χορήγησης της θρομβολυτικής αγωγής από την έναρξη της συμπτωματολογίας, τόσο καλύτερα αναμένονται τα αποτελέσματα αυτής⁽¹⁰⁾. Σημειώνεται δε, ότι μετά το διάστημα των 3 ωρών παρατηρήθηκε ήπια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, χωρίς ωστόσο να επηρεάζεται η συνολική έκβαση⁽¹¹⁾. Επιπλέον, αν υπάρχει δυνατότητα απεικονιστικού ελέγχου με μαγνητική τομογραφία, το χρονικό παράθυρο της θρομβόλυσης μπορεί να επεκταθεί έως και 9 ώρες μετά την έναρξη της συμπτωματολογίας, σε ειδικά επιλεγμένους ασθενείς^{(12), (13), (14)}.

Η σημαντικότερη από τις επιπλοκές τη ενδοφλέβιας θρομβόλυσης είναι η εμφάνιση αιμορραγίας, με πιο επικίνδυνη την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτή εμφανίζεται τις πρώτες 24- 36 ώρες μετά τη χορήγηση της αλτεπλάσης⁽¹⁵⁾, η οποία μπορεί να συνδυάζεται με νευρολογική επιδείνωση ή να μη σχετίζεται με περαιτέρω επιδείνωση, αλλά να εντοπίζεται μόνο μέσω απεικονιστικών μεθόδων⁽¹⁵⁾.

Παράγοντες που σχετίζονται με δυσμενή έκβαση της θρομβόλυσης και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας είναι οι ακραίες τιμές γλυκόζης αίματος (>400mg/dl ή <60mg/dl), η σοβαρή υπέρταση (ΣΑΠ>180mmHg, ή ΔΑΠ>110mmHg), και η μεγάλη βαρύτητα του επεισοδίου⁽¹⁶⁾. Για τον καθορισμό της βαρύτητας αλλά και την εκτίμηση της μεταβολής της νευρολογικής εικόνας έχει καθιερωθεί η κλίμακα National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)^{(17), (18)}. Η κλίμακα αυτή χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση του νευρολογικού ελλείμματος των ασθενών, αποτελούμενη από 11 κατηγορίες (επίπεδο συνείδησης, προσήλωση βλέμματος, οπτικά πεδία, παράλυση προσώπου, κινητικότητα άνω και κάτω άκρων, εκτίμηση της οπίσθιας κυκλοφορίας του εγκεφάλου, αισθητικότητα, λόγος, δυσarthρία, αγνωσία) και βαθμολογείται με αύξουσα βαθμολογία (ελάχιστη τιμή: 0, μέγιστη τιμή: 42). Έτσι, όσο μεγαλύτερη

η βαθμολογία, τόσο μεγαλύτερο είναι το νευρολογικό έλλειμμα του ασθενή και κατ' επέκταση τόσο μεγαλύτερη είναι και η βαρύτητα του εγκεφαλικού επεισοδίου⁽¹⁸⁾. Με βάση την βιβλιογραφία, ασθενείς με NIHSS>20 ή 25, θεωρείται ότι έχουν βαριά κλινική εικόνα και δυσμενή πρόγνωση. Παρά την αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, φαίνεται ότι η συνολική έκβαση ήταν καλύτερη με τη χορήγηση αλτεπλάσης. Ομοίως, ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο αυξημένης βαρύτητας, φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερο όφελος από την χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής σε σχέση με τους ασθενείς με επεισόδιο χαμηλότερης κλίμακας NIHSS⁽¹⁸⁾. Έτσι, οι τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές δεν αποκλείουν ασθενείς που έχουν τους παραπάνω παράγοντες, από την διενέργεια θρομβόλυσης, ενώ σχετικά με τις τιμές της γλυκόζης⁽¹⁹⁾ και της αρτηριακής πίεσης⁽²⁰⁾, συνιστάται πρωτίστως η διόρθωσή τους και στην πορεία η χορήγηση της αγωγής.

Πέραν των ανωτέρω σχετικών αντενδείξεων, απόλυτη αντένδειξη για τη διενέργεια ενδοφλέβιας θρομβόλυσης αποτελούν η ενεργός ενδοαεγκεφαλική αιμορραγία, υπαραχνοειδής αιμορραγία, πρόσφατο χειρουργείο, αιμορραγική διάθεση (αιμορροφιλίες), θρομβοπενία (Plt<100.000/μλ), πρόσφατες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, μη ρυθμιζόμενη υπέρταση, μη βελτιούμενη υπογλυκαιμία⁽²¹⁾.

Στις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, ειδική αναφορά γίνεται στην προηγούμενη χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής. Σε ότι αφορά την αντιαιμοπεταλική αγωγή, είτε πρόκειται για μονή αγωγή είτε για συνδυασμό 2 θεραπευτικών παραγόντων, δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την έκβαση των ασθενών και επομένως δεν αποτελεί αντένδειξη για την διενέργεια θρομβόλυσης⁽²¹⁾. Από την άλλη πλευρά, η λήψη αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής⁽²¹⁾. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με μη σχετιζόμενους με τη βιταμίνη Κ αναστολείς των παραγόντων 2 και 10 εντός των τελευταίων 48 ωρών από την έναρξη της συμπτωματολογίας, η λήψη ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ όταν αυτή συνδυάζεται με μέτρηση INR>1,7, καθώς και η λήψη θεραπευτικής δόσης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους αποτελούν αντενδείξεις για τη διενέργεια ενδοφλέβιας θρομβόλυσης⁽²¹⁾.

Πολλοί από τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή δεν πληρούν τα παραπάνω κριτήρια ώστε να λάβουν θρομβολυτική αγωγή. Παρ' όλα αυτά, ενδεχομένως ένα μερίδιο των ασθενών αυτών να δύναται να επωφεληθεί από την διενέργεια θρομβόλυσης. Γίνεται λοιπόν προσπάθεια ανεύρεσης δεικτών που θα διαχωρίσουν αυτούς τους ασθενείς, όπως για παράδειγμα η μέτρηση της αντι-Χα δραστηριότητας σε ασθενείς με προηγούμενη λήψη ριβαροξαμπάνης ή απιξαμπάνης⁽²¹⁾. Ωστόσο, οι συστάσεις αυτές βασίζονται σε μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων και όπως είναι λογικό χρειάζονται περαιτέρω δεδομένα ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Επιπλέον, με την πρόοδο της φαρμακολογίας εισήχθη στην κλινική πράξη η χορήγηση αντιδότην για τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα. Συγκεκριμένα, το μονοκλωνικό αντίσωμα

idarucizumab, το οποίο εμφανίζει μεγάλη συγγένεια με την νταμπιγκαντράνη, έχει ως αποτέλεσμα την άμεση αναστροφή της δράσης της και έχει προταθεί για την αντιμετώπιση ασθενών που χρήζουν θριομβολυτικής αγωγής ενώ έχουν λάβει νταμπιγκατράνη εντός 48 ωρών από την έναρξη της συμπτωματολογίας⁽²¹⁾. Αντίστοιχη αναστροφή της δράσης των αναστολέων του παράγοντα 10 επιτυγχάνεται με ένα νεότερο μόριο το Adexanet Alfa⁽²²⁾, ωστόσο τα δεδομένα για τη χρήση του σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ είναι ιδιαίτερος περιορισμένα.

Παρακάτω, θα αναλυθούν μελέτες που έχουν σχεδιαστεί ώστε όσο το δυνατόν περισσότεροι ασθενείς να μπορέσουν να επωφεληθούν από την ενδοφλέβια θρομβόλυση, χωρίς αυτό να αποτελεί κίνδυνο για την μετέπειτα έκβαση της υγείας τους.

1.3 Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή

Η πρώτη κατηγορία από του στόματος αντιπηκτικών που χρησιμοποιήθηκε ήταν οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Δρουν ανταγωνιζόμενοι την δράση της βιταμίνης Κ, αναστέλλοντας έτσι της λειτουργικότητα των παραγόντων 2, 7, 9 και 10 και των πρωτεϊνών C και S. Με αυτόν τον τρόπο, παρεμποδίζουν τον καταρράκτη της πήξης⁽²³⁾. Μεγάλο πλεονέκτημα αποτελεί η δυνατότητα ελέγχου της δραστηριότητας και τιτλοποίησης της δόσης βάσει των τιμών του INR, με σημαντική υπεροχή σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού νεφρική βλάβη (όπου αντενδείκνυται η χρήση νεότερων αντιπηκτικών). Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί σημαντικό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, με σημαντικότερες τις απειλητικές για την ζωή αιμορραγίες (κυρίως γαστρεντερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος). Έτσι, η χρήση τους έχει πλέον περιοριστεί σημαντικά, με απόλυτη ένδειξη την ύπαρξη μεταλλικών καρδιακών βαλβίδων⁽²⁴⁾ και μερικές ειδικές υπερπηκτικές καταστάσεις όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο^{(25),(26)}.

Με την πρόοδο της φαρμακολογίας, έγινε όλο και πιο διαδεδομένη η χρήση των άμεσων αναστολέων των παραγόντων 10 και 2. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει την απιξαμπάνη, την ριβαροξαμπάνη και την εντοξαμπάνη (μη διαθέσιμη στην Ελλάδα). Οι παράγοντες αυτοί δρουν εξαιρετικά εκλεκτικά, αναστέλλοντας απευθείας τον ενεργοποιημένο παράγοντα 10, ενώ δεν έχουν καμία επίδραση στους λοιπούς παράγοντες πήξης⁽²³⁾. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει την νταμπιγκαντράνη, η οποία έχει απευθείας δράση στον ενεργοποιημένο παράγοντα 2⁽²³⁾. Λόγω του προβλεπόμενου αντιπηκτικού αποτελέσματος με σταθερή δόση του φαρμάκου η χρήση των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών έχει μειώσει σημαντικά τα ποσοστά αιμορραγιών σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, και αποτελεί πλέον πρώτη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση⁽²⁶⁾. Παράγοντες που περιορίζουν σημαντικά

την χρήση τους είναι η σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και η ύπαρξη μεταλλικής καρδιακής βαλβίδας.

Ωστόσο, παρά τα ενθαρρυντικά δεδομένα δεν είναι λίγοι οι ασθενείς που παρά την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή θα εμφανίσουν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Προκύπτει λοιπόν το ερώτημα θρομβόλυσης σε τέτοιους ασθενείς. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να συνοψίσει τις υπάρχουσες μελέτες σχετικά με την χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και προηγούμενη από του στόματος λήψη αντιπηκτικής αγωγής.

1.4 Διαχείριση αντιπηκτικών μετά από οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η διαχείριση των ασθενών μετά την οξεία φάση ενός εγκεφαλικού επεισοδίου αποτελεί των ακρογωνιαίο λίθο για την πρόληψη ενός επόμενου επεισοδίου, αλλά και για την αποφυγή εμφάνισης επιπλοκών, με κυριότερη την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Μάλιστα, όταν έχει προηγηθεί ενδοφλέβια θρομβόλυση, η ισορροπία γίνεται ακόμα πιο εύθραυστη.

Η επιλογή της μετέπειτα αντιθρομβωτικής αγωγής εξαρτάται από τον αιτιολογικό παράγοντα του επεισοδίου. Για παράδειγμα, ασθενείς με ισχαιμικό επεισόδιο αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας οφείλουν να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, εν αντιθέσει με τους ασθενείς με ισχαιμικό επεισόδιο καρδιοεμβολικής αιτιολογίας, οι οποίοι πρέπει να τεθούν σε αντιπηκτική αγωγή⁽²⁷⁾. Εκτός από την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, η επόμενη πρόκληση είναι ο κατάλληλος χρόνος έναρξης της αγωγής^{(28),(29)}. Στην παρούσα ανασκόπηση, θα συζητηθεί ο χρόνος επανέναρξης αντιπηκτικής αγωγής (σε ασθενείς που ελάμβαναν και προηγουμένως), μετά την διενέργεια θρομβόλυσης.

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η διαχείριση των ασθενών με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι οποίοι ελάμβαναν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό, τόσο για την οξεία φάση (με το δίλημμα της θρομβόλυσης ή όχι), όσο και για τον σχεδιασμό του μετέπειτα θεραπευτικού πλάνου. Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής

ανασκόπησης είναι η παρουσίαση και ο σχολιασμός μελετών που συνέκριναν την έκβαση των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση, υπό προηγούμενη αντιπηκτική αγωγή, όπως επίσης και μελετών σχετικά με την επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής μετά την οξεία φάση.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Για την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, έγινε αναζήτηση στην επιστημονική βάση δεδομένων pubmed χρησιμοποιώντας της εξής λέξεις κλειδιά: thrombolysis AND stroke σε ξεχωριστούς συνδυασμούς με τις εξής παραμέτρους: anticoagulant, warfarin, apixaban, rivaroxaban, dabigatran. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας άρχισε από το 1995 και έπειτα, οπότε και εισήχθη στην κλινική πράξη η διαδικασία της θρομβόλυσης. Ωστόσο, τονίζεται ότι όλες οι μελέτες που αφορούν την θρομβόλυση υπό αντιπηκτική αγωγή πραγματοποιήθηκαν μετά το 2010. Επίσης, μετά την ανεύρεση των αρχικών άρθρων, έγινε επιπλέον ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αυτών, ώστε να ανευρεθούν επιπλέον χρήσιμες δημοσιεύσεις που διέφυγαν της αρχικής αναζήτησης.

Μετά την ολοκλήρωση της παραπάνω διαδικασίας, επιλέχθηκαν δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα, που αφορούσαν ενήλικους ασθενείς ενήλικες ασθενείς, με συμπτωματολογία και απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι οποίοι ελάμβαναν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και υπεβλήθησαν σε ενδοφλέβια θρομβόλυση με αλτεπλάση, με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

Από την ανασκόπηση αποκλείστηκαν δημοσιεύσεις που αφορούσαν παρουσίαση περιστατικών, καθώς και μελέτες στις οποίες διενεργήθηκαν επιπλέον παρεμβάσεις πέραν της θρομβόλυσης (π.χ. μηχανική θρομβεκτομή).

Σημειώνεται ότι λόγω των ιδιαιτεροτήτων του ιού SARS-COV2 και της συνεχούς ανανέωσης των δεδομένων σχετικά με αυτόν, ασθενείς με επιβεβαιωμένη νόσο Covid-19 δεν συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Κριτήρια ένταξης	Κριτήρια αποκλεισμού
1.Πρωτότυπες δημοσιεύσεις σχετικά με ασθενείς που ελάμβαναν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, υπέστησαν οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και υπεβλήθησαν σε ενδοφλέβια θρομβόλυση με αλτεπλάση	1.Δημοσιεύσεις που αφορούσαν παρουσίαση περιστατικού 2.Δημοσιεύσεις στις οποίες διενεργήθηκαν και παρεμβάσεις πέραν της θρομβόλυσης 3.Δημοσιεύσεις σχετικά με ασθενείς με

2.Αποκλειστικά ενήλικος πληθυσμός	Covid- 19
3.Δημοσιεύσεις αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα	
4.Χρονολογία δημοσίευσης: από το 1995 και έπειτα	

Πίνακας 1: Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Από την αρχική αναζήτηση προέκυψαν 987 άρθρα. Από αυτά αποκλείστηκαν 455 καθ'ότι ήταν επαναλαμβανόμενες δημοσιεύσεις. Από τις 532 που απέμειναν, κατόπιν ανάγνωσης του τίτλου και της περίληψης, αποκλείστηκαν άλλες 400 ως περιεχόμενο μη σχετιζόμενο με το θέμα της ανασκόπησης. Έπειτα από την μελέτη του κυρίως κειμένου, απορρίφθηκαν ακόμα 104, οπότε και απέμειναν 28 συνολικά δημοσιεύσεις σχετικά με το θέμα, οι οποίες θα παρουσιαστούν παρακάτω.

987 αρχικές δημοσιεύσεις

- 455 αποκλείστηκαν λόγω επαναλαμβανόμενου περιεχομένου

532 δημοσιεύσεις ελέγχθηκαν με βάση τον τίτλο και την περίληψη

- 400 απορρίφθηκαν λόγω μη σχετιζόμενου περιεχομένου

132 δημοσιεύσεις προς ανάγνωση του πλήρους κειμένου

- 29 άρθρα πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης

Πίνακας 2: Στρατηγική αναζήτησης μελετών (τεχνική Prisma)

2.4 Ορισμοί

Οι περισσότερες από τις μελέτες που θα αναλυθούν παρακάτω συνέκριναν την έκβαση των ασθενών με εγκεφαλικό έπειτα από χορήγηση ατλεπλάσης, λαμβάνοντας υπόψιν κατά κύριο λόγο την εμφάνιση ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας. Για την περιγραφή της ενδοπαρεγχυματικής

αιμορραγίας μετά από την διενέργεια θρομβόλυσης έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί, από τους οποίους ο επικρατέστερος είναι αυτός της συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (symptomatic Intracerebral Hemorrhage) και αναφέρεται σε απεικονιστικά ευρήματα αιμορραγίας που δεν προϋπήρχαν σε προηγούμενους ελέγχους σε συνδυασμό με επιδείνωση της νευρολογικής σημειολογίας.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης K

Από την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν συνολικά 8 δημοσιεύσεις σχετικά με την χορήγηση αλτεπλάσης σε ασθενείς που ελάμβαναν προηγουμένως αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά (πίνακας 3).

Το βασικότερο ερώτημα όλων των δημοσιεύσεων ήταν η ασφάλεια χορήγησης ενδοφλέβιας θρομβόλυσης υπό αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά, εξετάζοντας κατά βάση την εμφάνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Σε 3 από τις μελέτες ανεδείχθη αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας στην ομάδα των αντιπηκτικών έναντι της ομάδας ελέγχου^{(30),(31),(32)}, ενώ σε 2 από τις μελέτες ο κίνδυνος μεταξύ των δύο ομάδων αποδείχθηκε παρόμοιος^{(33),(34)}. Ακόμα, σε μία μελέτη φάνηκε διπλάσιος ο κίνδυνος θανάτου στους ασθενείς που ελάμβαναν προηγουμένως αντιπηκτική αγωγή, χωρίς ωστόσο να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας⁽³⁵⁾. Μία μελέτη ανέδειξε καλύτερη συνολική έκβαση των ασθενών που ελάμβαναν ασενοκουμαρόλη και είχαν $INR > 1,5$, χωρίς ωστόσο να φανούν διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν θρομβόλυση και σε εκείνους που δεν έλαβαν⁽³⁶⁾. Τέλος, σε μία δημοσίευση μελετήθηκε η ασφάλεια χορήγησης συμπλέγματος παραγόντων προθρομβίνης και βιταμίνης K προ της χορήγησης ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς που ελάμβαναν κουμαρινικά αντιπηκτικά, με $INR > 1,7$ ⁽³⁷⁾. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά καθώς δεν προέκυψε καμία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ενώ ένας μόνο ασθενής εμφάνισε μείζονα αιμορραγία και χρειάστηκε να μεταγγιστεί. Τονίζεται, ωστόσο, ο μικρός αριθμός των ασθενών που συμμετείχε στην μελέτη.

3.2 Άμεσοι αναστολείς παραγόντων 2 και 10

Από την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, προέκυψαν 7 δημοσιεύσεις σχετικά με την χορήγηση θρομβόλυσης σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (όλες οι κατηγορίες, πίνακας 4) και επιπλέον άλλες 8 δημοσιεύσεις που αφορούν την χορήγηση αλτεπλάσης σε ασθενείς με προηγούμενη λήψη νταμπικαντράνης (πίνακας 5).

Από τις δημοσιεύσεις που αφορούν την θρομβόλυση των ασθενών υπό νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, οι 3 πρώτες κατά χρονολογική ^{(38),(39),(40)} σειρά είχαν αρκετά μικρό αριθμό ασθενών, με αποτέλεσμα την αδυναμία εξαγωγής στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, μια από αυτές τις μελέτες ⁽³⁸⁾ απέδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με τον έλεγχο των επιπέδων ριβαροξαμπάνης προ της χορήγησης αλτεπλάσης σε ασθενείς που έλαβαν τελευταία δόση φαρμάκου εντός 48ωρου: φαίνεται ότι επωφελήθηκαν περίπου 1/3 των ασθενών που σε διαφορετική περίπτωση θα αποκλειόταν από την διαδικασία της θρομβόλυσης. Στις μεγαλύτερες μελέτες που δημοσιεύθηκαν τα επόμενα χρόνια φάνηκε να μην υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ανεξαρτήτως λήψης αντιπηκτικής αγωγής (είτε βαρφαρίνης, είτε νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών) ή όχι. Ακόμα, μια δημοσίευση ⁽⁴¹⁾ μελέτησε την πραγματοποίηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς που έλαβαν τελευταία δόση νεότερου από του στόματος αντιπηκτικού εντός 24ώρου, και η οποία φάνηκε να γίνεται καλά ανεκτή από τους ασθενείς, χωρίς εμφάνιση απειλητικών για την ζωή αιμορραγιών. Στην ίδια μελέτη, αντιστροφή της δράσης της νταμπικαντράνης με idarucizumab φάνηκε να έχει καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με την απευθείας θρομβόλυση. Μία άλλη σημαντική δημοσίευση ⁽⁴²⁾ μελέτησε την ασφάλεια χορήγησης χαμηλής δόσης αλτεπλάσης σε ασθενείς που έλαβαν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή εντός 24ώρου. Τα αποτελέσματα ήταν επίσης ενθαρρυντικά καθώς δεν φάνηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας μεταξύ των 2 ομάδων. Τέλος, συμπεριλήφθησαν δυο μεγάλες μεταanalύσεις ^{(43),(44)}, στις οποίες δεν φάνηκε αύξηση του κινδύνου ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας στην ομάδα των αντιπηκτικών. Παράλληλα, η μία από αυτές εξέτασε την τελική έκβαση των ασθενών (ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες και συνολική θνητότητα) υπό προηγούμενη αγωγή με νταμπικαντράνη που έλαβαν idarucizumab προ της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης, χωρίς να αναδειχθούν σημαντικές διαφορές ανεξαρτήτως αναστροφής της δράσης του αντιπηκτικού ή όχι.

Περνώντας στις δημοσιεύσεις σχετικά με τη χορήγηση θρομβόλυσης αποκλειστικά σε ασθενείς με προηγούμενη λήψη νταμπικαντράνης, οι περισσότερες από αυτές μελέτησαν την ασφάλεια χορήγησης idarucizumab για την αναστροφή της δράσης της νταμπικαντράνης προ της χορήγησης

αλτεπλάσης. Οι 5 από αυτές είχαν μικρό αριθμό συμμετεχόντων^{(45),(46),(47),(48),(49)}, με αποτέλεσμα την αδυναμία εξαγωγής σημαντικών αποτελεσμάτων. Σε μία μελέτη⁽⁵⁰⁾ φάνηκε σημαντική βελτίωση των ασθενών που έλαβαν idarucizumab και ακολούθως αλτεπλάση, καθώς στις 90 ημέρες οι 5 από τους 6 ασθενείς κατάφεραν να επιστρέψουν στην οικεία τους, με τους 4 από αυτούς να είναι πλήρως αυτοεξυπηρετούμενοι. Σε μία μεγαλύτερη μελέτη⁽⁵¹⁾, φάνηκε να μην υπάρχει διαφορά στην εμφάνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ανεξαρτήτως της λήψης idarucizumab, αλλά φάνηκε να αυξάνεται ο χρόνος από την προσέλευση των ασθενών μέχρι την πραγματοποίηση της θρομβόλυσης. Τέλος, δημοσιεύτηκε μια μελέτη⁽⁵²⁾ σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης idarucizumab, που ανέδειξε σημαντική βελτίωση της νευρολογικής σημειολογίας των ασθενών με βάση την κλίμακα NIHSS, κατά 7 μονάδες.

3.3 Επανάναρξη αγωγής μετά την οξεία φάση

Από την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν 6 δημοσιεύσεις σχετικά με τον χρόνο επανέναρξης της αντιθρομβωτικής αγωγής μετά την οξεία φάση (πίνακας 6).

Οι 2 από τις δημοσιεύσεις^{(53), (54)} μελέτησαν την ασφάλεια πρώιμης έναρξης ασπιρίνης μετά την θρομβόλυση, και ανέδειξαν αυξημένη συχνότητα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας αλλά και αυξημένη θνητότητα ως αποτέλεσμα αιμορραγίας. Ακόμα, σε μια δημοσίευση⁽⁵⁵⁾ καταγράφηκε η έκβαση των ασθενών που μετά την πραγματοποίηση θρομβόλυσης τέθηκαν σε αγωγή με rivaroxaban ή dabigatran: 2 εβδομάδες μετά την έναρξης της αγωγής δεν εμφανίστηκε καμία συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ανεξαρτήτως του χρόνου έναρξης της αγωγής. Μάλιστα, δεν υπήρχε καμία επιδείνωση ακόμα και σε ασθενείς που είχαν γνωστή μικρή αιμορραγική μετατροπή προ της έναρξης της αγωγής. Δημοσιεύτηκε επίσης μία μελέτη⁽⁵⁶⁾ κατά την οποία συγκρίθηκε η έκβαση των ασθενών που μετά την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου τέθηκαν σε αγωγή με βαρφαρίνη έναντι νεότερων από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Τα αποτελέσματα για τις δύο ομάδες στο σύνολο των ασθενών δεν είχαν διαφορές. Ωστόσο, για τους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση, η επιλογή των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ανέδειξε καλύτερα αποτελέσματα, με εμφάνιση λιγότερων ισχαιμικών και αιμορραγικών επεισοδίων. Τονίζεται παρ'όλαυτα ότι η διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Σε μια άλλη μελέτη⁽⁵⁷⁾, διερευνήθηκε η ασφάλεια πρώιμης έναρξης αντιπηκτικής αγωγής με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, εντός 1- 7 ημερών από την διενέργεια θρομβόλυσης, από την οποία φάνηκε αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητης συνολικής έκβασης στους ασθενείς που κατά το οξύ επεισόδιο είχαν κλίμακα NIHSS>10, με την μεγάλη ηλικία να παίζει επίσης αρνητικό ρόλο. Ωστόσο, δεν φάνηκε να

αυξάνεται ο κίνδυνος ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Τέλος, σε μια μελέτη ⁽⁵⁸⁾ καταγράφηκε ο χρόνος έναρξης νταμπιγκατράνης σε ασθενείς που έλαβαν αλτεπλάση μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Φάνηκε λοιπόν ότι 83% των ασθενών άρχισαν την νέα αγωγή εντός 14 ημερών μετά το οξύ επεισόδιο, ενώ μόνο 2,2% των ασθενών εμφάνισαν νέο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό ή αιμορραγικό) εντός 3 μηνών από την έναρξη της αγωγής. Μάλιστα, η εμφάνιση νέου επεισοδίου δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον χρόνο έναρξης της αγωγής.

Όνομα συγγραφέα, χρονολογία	Σκοπός της μελέτης	Πληθυσμός υπό μελέτη	Σημαντικότερα αποτελέσματα
Prabhakaran 2010	Εμφάνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, μετά από θρομβόλυση υπό βαρφαρίνη με $\text{inr} < 1,7$	107 ασθενείς με αεε έλαβαν αλτεπλάση	Συχνότερη η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, υπό βαρφαρίνη (30,8% έναντι 3,2% για την ομάδα ελέγχου)
Seet 2011	Παράγοντες κινδύνου, τύποι αεε και έκβαση μετά από θρομβόλυση υπό βαρφαρίνη, με $\text{inr} < 1.7$	212 ασθενείς με αεε- 14 υπό αγωγή με βαρφαρίνη	Συχνότερη η εμφάνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας υπό βαρφαρίνη (36% έναντι 6% για την ομάδα ελέγχου)
Matute 2012	Διερεύνηση ασφάλειας χορήγησης αλτεπλάσης σε ασθενείς υπό αντιπηκτική (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και από του στόματος) αγωγή	1482 ασθενείς με ισχαιμικό αεε έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση (70 από του στόματος αντιπηκτική αγωγή)	Διπλασιασμός του κινδύνου για θάνατο σε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (ανεξαρτήτως της τιμής του INR) Χωρίς αύξηση του κινδύνου ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας
Ruecker 2012	Ποσοτικοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας μετά από ισχαιμικό αεε, υπό βαρφαρίνη, με $\text{INR} < 1,7$	548 ασθενείς με αεε έλαβαν αλτεπλάση- 15 υπό βαρφαρίνη	Σημαντικά συχνότερη εμφάνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, υπό βαρφαρίνη (OR: 4.1 [CI:95%, 1.0-16], $p:0.044$)
Xian 2012	Εμφάνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας έπειτα από ενδοφλέβια θρομβόλυση, υπό βαρφαρίνη και συσχέτιση έκβασης με το inr	23437 ασθενείς με αεε έλαβαν αλτεπλάση	Συγκρίσιμη εμφάνιση αιμορραγίας σε ασθενείς υπό βαρφαρίνη και στην ομάδα ελέγχου (OD:1.01, [95% CI:0.82-1.25])
Mazya 2013	Διερεύνηση της ασφάλειας και της	45074 ασθενείς με ισχαιμικό	Χωρίς σημαντική διαφορά στην

		έκβασης των ασθενών υπό αεε (768 υπό βαρφαρίνη, 318 χωρίς γνωστά δεδομένα, 43651 χωρίς αντιπηκτική αγωγή)	εμφάνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (OR:1,23, 95%CI: 0,72- 2.11)
			Χωρίς να επηρεάζεται η θνητότητα από την λήψη βαρφαρίνης (OR: 1.05, 95%CI: 0.83-1.35)
Ililan- Galla 2016	Διερεύνηση της επίδρασης της αντιπηκτικής αγωγής με ασενοκουμαρόλη στην βαρύτητα του αεε, στην έκβαση μετά από θρομβολυση και στην συνολική έκβαση	475 ασθενείς με αεε υπό ασενοκουμαρόλη έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση με αλτεπλάση	Καλύτερη έκβαση αεε αν inr>1.5 (OR:2.109, 95%CI: 1.17-3.78) Χωρίς διαφορές στην έκβαση σε αυτούς που έλαβαν θρομβόλυση
Chausson 2018	Επίδραση χορήγησης 4FPCC και βιταμίνης Κ σε ασθενείς με inr>1,7 που πρόκειται να υποβληθούν σε ινανδοφλέβια θρομβόλυση	26 Ασθενείς με αεε και λήψη κουμαρινικών αντιπηκτικών, με inr>1,7	Χωρίς συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία- 1 μείζονα αιμορραγία που χρειάστηκε μετάγγιση

Πίνακας 3: Μελέτες που αφορούν την χορήγηση θρομβόλυσης σε ασθενείς υπό αγωγή με βαρφαρίνη

Όνομα συγγραφέα, Χρονολογία	Σκοπός της μελέτης	Πληθυσμός υπό μελέτη	Σημαντικότερα αποτελέσματα
Cappellari, 2015	Μελέτη παρατήρησης- χορήγηση θρομβόλυσης σε ασθενείς υπό νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά	28 συνολικά ασθενείς υπό νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έλαβαν αλτεπλάση	2 ασθενείς εμφάνισαν ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και ακόμα 2 εμφάνισαν συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία
Chen, 2017	Σύγκριση της έκβασης των ασθενών που έλαβαν θρομβόλυση υπό rivaroxaban και υπό	28 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (19 υπό rivaroxaban, 9 υπο βαρφαρίνη)	Συγκρίσιμη συχνότητα εμφάνισης απειλητικής αιμορραγίας

ανταγωνιστές βιτ. Κ				
Seiffge 2017	Καθορισμός επιπέδων ριβαροξαμπάνης προ της χορήγησης θρομβόλυσης	63 ασθενείς με αεε υπό ριβαροξαμπάνη- 18 έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση έπειτα από μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου	1/3 των ασθενών που θα αποκλειόταν από την διαδικασία της θρομβόλυσης έλαβαν τελικά ελταπλάση, χωρίς εμφάνιση απειλητικής για την ζωή αιμορραγίας	
Xian 2017	Μετανάλυση- Διερεύνηση της ασφάλειας χορήγησης αλτεπλάσης σε ασθενείς υπό νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά	42887 ασθενείς με αεε (251 υπό poacs, 1500 υπό βραφαρίνη, 41136 άνευ αντιπηκτικής) έλαβαν ενδοφλέβια αλτεπλάση	Χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την εμφάνιση συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (για poacs: OR:0.92, 95%CI:0.51-1.65- για βαρφαρίνη: OR:0.85, 95%CI: 0.66-1.10)	
Jin 2018	Μελέτη της ασφάλειας χορήγησης αλτεπλάσης σε ασθενείς υπό νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, σε συνάρτηση με τον χρόνο λήψης της αγωγής	492 ασθενείς (181 υπό νταμπικατράνη, 215 υπό ριβαροξαμπάνη, 40 υπό απιξαμπάνη, 56 αδιευκρίνιστος παράγοντας) έλαβαν αγωγή με αλτεπλάση Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν τελευταία δόση του εκάστοτε φαρμάκου εντός 24 ωρών 152 υπό νταμπικαντράνη έλαβαν idarucizumab	Καλά ανεκτή η θρομβόλυση ακόμα και εντός 24ωρου από την τελευταία λήψη Χωρίς απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες Αντιστροφή της δράσης νταμπικατράνης ανέδειξε καλύτερα αποτελέσματα	
Shahjouei 2020	Μετανάλυση- Μελέτη της ασφάλειας χορήγησης θρομβόλυσης υπό νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, έναντι βαρφαρίνης και έναντι άνευ αντιπηκτικής αγωγής	52823 ασθενείς έλαβαν αλτεπλάση (366 υπό νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, 2133 υπό βαρφαρίνη, 503241 άνευ αγωγής)	Χωρίς αύξηση της εμφάνισης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας υπό νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά εντός 48ωρου από την τελευταία λήψη Χωρίς αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας ή θνητότητας ανεξαρτήτως της χορήγησης idarucizumab προ της θρομβόλυσης	
Okada 2022	Μελέτη της ασφάλειας χορήγησης low-dose (0,6mg/kg) αλτεπλάσης σε λήψη νεότερου από του στόματος αντιπηκτικού εντός 24ωρου έναντι εκείνων που δεν έλαβαν αγωγή εντός 48ώρου	915 ασθενείς έλαβαν ivt (6 dabigatran, 8 rivaroxaban, 16 apixaban, 10edoxaban, 753 άνευ αντιπηκτικής αγωγής εντός 48ώρου)	Χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (2,50% για την ομάδα των αντιπηκτικών έναντι 2,4% για την ομάδα ελέγχου) Συγκρίσιμη συνολική έκβαση μεταξύ των ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή	

Πίνακας 4: Μελέτες που αφορούν την χορήγηση θρομβόλυσης σε ασθενείς υπό αγωγή με άμεσους αναστολείς των παραγόντων 2 και 10

Όνομα συγγραφέα, χρονολογία	Σκοπός της μελέτης	Πληθυσμός υπό μελέτη	Σημαντικότερα αποτελέσματα
Pikijia 2017	Μελέτη χορήγησης ατεπλάσης έπειτα από αναστολή της δράσης του dabigatran με idarucizumab	21 ασθενείς υπό dabigatran υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση μετά από χορήγηση idarucizumab	1 θάνατος από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, 2 ασθενείς με αύξηση της NIHSS, 1 ασθενής με υποτροπή αεε
Tse 2017	Μελέτη αποτελεσματικότητας χορήγησης idarucizumab προ της θρομβόλυσης σε ασθενείς υπό dabigatran	276 ασθενείς έλαβαν ατεπλάση, 6 έλαβαν idarucizumab	Στην ομάδα του dabigatran: 1 συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, 1 θάνατος Στις 90 ημέρες, 5 ασθενείς κατοίκον, με τους 4 από αυτούς να είναι αυτοεξυπηρετούμενοι
Fang 2018	Μελέτη ασφάλειας χορήγησης θρομβόλυσης σε ασθενείς από την Ταϊβάν, υπό dabigatran 110mg, μετά από αναστροφή της δράσης με χορήγηση idarucizumab	Συμπεριλήφθηκαν 10 ασθενείς	Βελτίωση NIHSS μετά τη θρομβόλυση, 2 ασυμπτωματικές ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες 1 συμπτωματική που οδήγησε σε θάνατο
Giannandrea 2018	Μελέτη χορήγησης θρομβόλυσης μετά από αναστροφή της δράσης dabigatran με χορήγηση idarucizumab	Συμπεριλήφθηκαν 55 ασθενείς	Ικανοποιητική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
Sanak 2018	Μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας χορήγησης idarucizumab προ της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς υπό dabigatran 150mg x2	Συμπεριλήφθηκαν 13 ασθενείς	2 ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες και 1 συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία Χωρίς αιμορραγίες από λοιπά συστήματα 76% είχαν καλή αποκατάσταση στους 3 μήνες
Pretnar 2019	Μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας χορήγησης	Συμπεριλήφθηκαν 11 ασθενείς	2 θάνατοι από συμπτωματική

	idarucizumab προ της ενδοφλέβιας ασθενείς θρομβόλυσης σε ασθενείς υπό dabigatran		ενδοεγκεφαλική αιμορραγία 9 ασθενείς με mRS<3
Barber 2020	Επιπλοκές και αποτελεσματικότητα χορήγησης idarucizumab προ της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς υπό αγωγή με dabigatran	1336 ασθενείς έλαβαν αλτεπλάση, εκ των οποίων 51 χορηγήθηκε πρωτίστως idarucizumab	Παρόμοια συχνότητα εμφάνισης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε ασθενείς που έλαβαν idarucizumab σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (3.9% έναντι 3,8% για την ομάδα ελέγχου) Μεγαλύτερος χρόνος από την προσέλευση μέχρι της χορήγηση αλτεπλάσης στους ασθενείς που έλαβαν idarucizumab (83 λεπτά έναντι 61 για την ομάδα κινδύνου, p:0.0006)
Kermer 2020	Μελέτη της αποτελεσματικότητας χορήγησης idarucizumab σε ασθενείς με αεε υπό προηγούμενη αγωγή με dabigatran	120 ασθενείς με αεε (80 με ισχαιμικό, 40 με αιμορραγικό)	78% των ασθενών που έλαβαν idarucizumab εμφάνισαν βελτίωση κλίμακας NIHSS κατά 7 μονάδες

Πίνακας 5: Μελέτες που αφορούν την χορήγηση θρομβόλυσης σε ασθενείς υπό αγωγή με dabigatran

Όνομα συγγραφέα, χρονολογία	Σκοπός της μελέτης	Πληθυσμός υπό μελέτη	Σημαντικότερα αποτελέσματα
Zinkstok 2012	Μελέτη της ασφάλειας της πρώιμης έναρξης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έπειτα από θρομβόλυση	642 συνολικά ασθενείς, εκ των οποίων 320 έλαβαν μόνο ivt και 322 έλαβαν ivt+ ασπιρίνη	Αύξηση της συχνότητας εμφάνισης συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας στην πρώιμη έναρξη ασπιρίνης (4,3% έναντι 1,6% για την ομάδα ελέγχου)
Zinkstok 2014	Μελέτη τα επίδρασης της πρώιμης χορήγησης ασπιρίνης σε ασθενείς με πρώιμη επιδείνωση μετά την ενδοφλέβια θρομβόλυση	640 ασθενείς που έλαβαν αλτεπλάση- 31 εκ των οποίων είχαν άμεση επιδείνωση	Αύξηση του κινδύνου άμεσης επιδείνωσης και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας με την πρώιμη χορήγηση ασπιρίνης (OR:3.73, 95%CI:1.03- 13.49)
Ritzenthaler 2015	Μελέτη της έκβασης μετά από έναρξη rivaroxaban ή dabigatran μετά από διενέργεια ενδοφλέβιας θρομβόλυσης	41 ασθενείς με αεε, και ενδοφλέβια θρομβόλυση, και επακόλουθη έναρξη νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (34 από τους	Χωρίς ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή υποτροπή αεε σε διάστημα 2 εβδομάδων μετά την έναρξη της αγωγής, ανεξάρτητα του χρόνου έναρξης της αγωγής

		ασθενείς άρχισαν την αγωγή εντός 2 εβδομάδων μετά την θρομβόλυση)	
Saji 2016	Σύγκριση της έκβασης χορήγησης βαρφαρίνης και νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών, σε ασθενείς μετά από αεε, με ή χωρίς ενδοφλέβια θρομβόλυση	235 ασθενείς συνολικά, 73 εκ των οποίων έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση	Χαμηλότερη θνητότητα στην ομάδα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών σε σύγκριση με την ομάδα της βαρφαρίνης (0% έναντι 4,2%) Μικρότερη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικών ή αιμορραγικών αεε μετά από θρομβόλυση στην ομάδα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών
Cappellari 2018	Μελέτη της έκβασης της πρώιμης έναρξης νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών εντός 1-7 ημερών από την εμφάνιση αεε	344 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θρομβόλυση, με επακόλουθη έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής εντός 1-7 ημερών από την διενέργεια θρομβόλυσης	Κίνδυνος ανεπιθύμητης έκβασης με την έναρξη της αγωγής εντός 7ημέρων σε ασθενείς με NIHSS>10 και μεγάλη ηλικία Χωρίς αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας
Matinez 2020	Μελέτη του χρόνου έναρξης αντιπηκτικών μετά την ivt και της έκβασης των ασθενών	1240 ασθενείς μετά την θρομβόλυση τέθηκαν σε αγωγή με dabigatran	Έναρξη αγωγής εντός 14 ημερών στο 82% των ασθενών 2,2% εμφάνισαν θρομβωτικό ή αιμορραγικό συμβάν 3 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, χωρίς εμφανή συσχέτιση με τον χρόνο έναρξης της αγωγής

Πίνακας 6: μελέτες που αφορούν την επανέναρξη αγωγής μετά την οξεία φάση

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζει τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα χορήγησης θρομβολυτικής αγωγής με αλτεπλάση σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και προηγούμενη λήψη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής, καθώς και τον προσδιορισμό του χρόνου επανέναρξης της αντιθρομβωτικής αγωγής. Για την ευκολότερη κατανόηση

των αποτελεσμάτων, έγινε διαχωρισμός των μελετών ανάλογα με το είδος της αντιπηκτικής αγωγής που λάμβαναν οι ασθενείς προ της εμφάνισης του επεισοδίου.

4.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης K

Ξεκινώντας από τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, οι περισσότερες δημοσιεύσεις μελέτησαν τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας μετά από χορήγηση θρομβόλυσης ή την συνολική έκβαση των ασθενών. Οι αρχικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν ανέδειξαν^(30,31) αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή προηγουμένως, ο οποίος μάλιστα ήταν ανεξάρτητος της τιμής του INR. Τα αποτελέσματα αυτά έθεσαν το ερώτημα συνέργειας της βαρφαρίνης με την αλτεπλάση, καθώς επίσης και πιθανής αναστολής επιπλέον μηχανισμών πήξης από τη βαρφαρίνη, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμορραγιών. Τονίζεται, ωστόσο, ο σχετικά μικρός αριθμός συμμετεχόντων στις συγκεκριμένες μελέτες, γεγονός που ενδεχομένως οδήγησε σε μη ασφαλή συμπεράσματα.

Σε μεταγενέστερες μελέτες, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών^(32,34), παρουσιάστηκαν περισσότερες αιμορραγίες στην ομάδα των αντιπηκτικών. Ωστόσο, οι ασθενείς της ομάδας αυτής είχαν περισσότερους παράγοντες κινδύνου (απορρύθμιση σακχάρου, αυξημένη ηλικία, δυσλιπιδαιμία, αυξημένη βαρύτητα εγκεφαλικού βάσει NIHSS). Έτσι, μετά από στάθμιση των παραγόντων αυτών, ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας ανεδείχθη παρόμοιος μεταξύ των δύο ομάδων. Σημειώνεται, δε, ότι οι ασθενείς που λάμβαναν αντιπηκτικά εμφάνισαν κατά κύριο λόγο καρδιοεμβολικής αιτιολογίας ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, που όπως είναι γνωστό έχουν εκ των πραγμάτων αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικής μετατροπής, ανεξαρτήτως χορήγησης ή όχι θρομβολυτικής αγωγής (πιθανά λόγω της αυξημένης βαρύτητας).

Σε μια άλλη δημοσίευση που μελέτησε την ασφάλεια χορήγησης αλτεπλάσης⁽³⁵⁾, ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας στις δυο ομάδες δεν είχε διαφορές. Φάνηκε όμως αυξημένος κίνδυνος θανάτου για την ομάδα των ασθενών που λάμβαναν βαρφαρίνη, ο οποίος δεν συσχετίστηκε με την τιμή του INR και προφανώς δεν οφείλονταν σε εμφάνιση αιμορραγιών. Όπως και στις προηγούμενες μελέτες, η ομάδα της βαρφαρίνης είχε περισσότερους παράγοντες κακής πρόγνωσης, ενώ η χορήγηση αλτεπλάσης καθυστέρησε περισσότερο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, γεγονός που αποδόθηκε στην αναμονή αποτελεσμάτων σχετικά με τον μηχανισμό πήξης. Αντίθετα, σε μια διαφορετική μελέτη⁽³⁶⁾ αναδείχθηκε καλύτερη συνολική έκβαση των ασθενών υπό βαρφαρίνη, όταν η τιμή του INR ήταν μεγαλύτερη του 1,5 (ανεξαρτήτως χορήγησης θρομβολυτικής αγωγής). Απ' ότι φαίνεται, η αντιθρομβωτική δράση της βαρφαρίνης όταν δεν αποτρέπει πλήρως την δημιουργία θρόμβων, συντελεί στον σχηματισμό μικρότερων θρόμβων, γεγονός που οδηγεί σε καλύτερη μικροκυκλοφορία πέριξ της θρομβωμένης εγκεφαλικής περιοχής. Όσον αφορά την χορήγηση αλτεπλάσης, αυτή δεν φάνηκε να επηρεάζει την εμφάνιση αιμορραγιών ή την συνολική έκβαση των ασθενών.

Ακόμα, μια μελέτη⁽³³⁾ προσπάθησε να συσχετίσει τον κίνδυνο αιμορραγίας με την τιμή του INR. Ο κίνδυνος αυξήθηκε ραγδαία σε τιμές >1,7, όπως ήταν αναμενόμενο βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών, ενώ σε τιμές <1,7 ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας ήταν ίδιος μεταξύ των δύο ομάδων. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι

σημαντικός αριθμός ασθενών υπό βαρφαρίνη που πληρούσε κριτήρια χορήγησης αλτεπλάσης, δεν έλαβε τελικά την ενδεδειγμένη αγωγή. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει τους προβληματισμούς των γιατρών σχετικά με την διενέργεια θρομβόλυσης, που θα πρέπει να ξεπεραστούν, καθώς η τεχνική εφαρμόζεται ολοένα και περισσότερο στην κλινική πράξη.

Τέλος, δημοσιεύτηκε μία μελέτη⁽³⁷⁾ σχετικά με την αναστροφή της δράσης της βαρφαρίνης σε ασθενείς με $INR > 1,7$, προ της θρομβόλυσης. Οι παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το σύμπλεγμα προθρομβωτικών παραγόντων (4FPPC) καθώς και η βιταμίνη Κ. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, καθώς δεν αναδείχθηκε καμία συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ενώ παρατηρήθηκε μια μόνο κριτική αιμορραγία (οφειλόμενη σε γνωστή αιμορροϊδοπάθεια), που ελέγχθηκε άμεσα με την χορήγηση 2 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν παρατηρήθηκε κανένα θρομβωτικό επεισόδιο τις επόμενες 72 ώρες των χειρισμών, γεγονός που συμβάλει υπέρ της ασφάλειας της αναστροφής της δράσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Συνεπώς, ακόμα περισσότεροι ασθενείς θα μπορούσαν να επωφεληθούν με την διενέργεια θρομβόλυσης, μετά την διόρθωση των χρόνων πήξης. Καθώς ο αριθμός των συμμετεχόντων στην συγκεκριμένη μελέτη ήταν αρκετά μικρός, αναμένεται να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα από μεγαλύτερες μελέτες.

4.2 Άμεσοι αναστολείς παραγόντων 2 και 10

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την θρομβόλυση υπό αγωγή με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά ανέδειξε ποικιλία αποτελεσμάτων, που αφορούσαν πρωτίστως την ασφάλεια, με καταληκτικό σημείο την εμφάνιση συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Συγκεκριμένα, στην πρώτη κατά χρονολογική σειρά μελέτη που δημοσιεύτηκε⁽³⁹⁾ με μικρό αριθμό ασθενών, αναδείχθηκαν περισσότερες αιμορραγίες στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν βαρφαρίνη, έναντι εκείνων που ελάμβαναν άμεσους αναστολείς, χωρίς αυτές οι διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές, δίνοντας τα πρώτα σημάδια ότι η χορήγηση αλτεπλάσης σε ασθενείς υπό νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά είναι μάλλον ασφαλέστερη σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό βαρφαρίνη. Συμπληρωματικά, σε μια επόμενη δημοσίευση με επίσης μικρό αριθμό ασθενών⁽⁴⁰⁾, συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της θρομβόλυσης, μεταξύ ασθενών που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη και ασθενών που ελάμβαναν βαρφαρίνη. Τα αποτελέσματα ως προς την εμφάνιση απειλητικών για την ζωή αιμορραγιών ήταν συγκρίσιμα, ωστόσο σημειώνεται από τους συγγραφείς ότι ένας μεγαλύτερος αριθμός ασθενών ίσως να οδηγούσε σε διαφορετικά αποτελέσματα. Έτσι, σε μια σημαντικά μεγαλύτερη μελέτη⁽⁴³⁾, στα αρχικά αποτελέσματα φάνηκε αριθμητικά μεγαλύτερος αριθμός συμπτωματικών ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών στην ομάδα των νεότερων αντιπηκτικών. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτής της ομάδας είχαν μεγαλύτερη ηλικία, ενώ η κλινική τους εικόνα ήταν σαφώς βαρύτερη βάσει NIHSS. Το γεγονός αυτό ήταν αναμενόμενο, καθώς επρόκειτο κυρίως για καρδιοεμβολικά επεισόδια που προέκυψαν από την διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής (είτε έπειτα από ιατρικές οδηγίες, προκειμένου να προγραμματιστούν παρεμβατικές ιατρικές πράξεις, είτε λόγω παράλειψης δόσεις). Έτσι, όταν υπολογίστηκε ο κίνδυνος έπειτα

από στάθμιση των παραγόντων αυτών, οι διαφορές που προέκυψαν δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, ενώ τονίζεται η καλύτερη συνολική έκβαση των ασθενών που τελικά έλαβαν θρομβόλυση.

Ένας άλλος παράγοντας που μελετήθηκε ήταν ο προσδιορισμός ενός μέτρου ελέγχου της δραστηριότητας των νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων, όταν δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος τελευταίας λήψης της αγωγής (βάσει του οποίου καθορίζεται η δυνατότητα χορήγησης αλτεπλάσης ή όχι, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες), καθώς το πρόβλημα αυτό προκύπτει πολλές φορές στην καθημερινή κλινική πράξη. Στόχος ήταν φυσικά η ασφαλής ένταξη περισσότερων ασθενών στην διαδικασία της θρομβόλυσης, ώστε να επωφεληθούν, χωρίς όμως να τίθεται σε κίνδυνο η έκβασή τους. Αντίθετα με την περίπτωση της βαρφαρίνης, όπου η δυνατότητα χορήγησης αλτεπλάσης διερευνάται με βάση το INR, στην περίπτωση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών, προτείνεται μόνο η μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό του ασθενούς, καθώς η τιμή του aPTT που έχει προταθεί, επηρεάζεται επίσης και από την δραστηριότητα του παράγοντα VIII (που αυξάνεται λόγω της συνυπάρχουσας ισχαιμίας) και έτσι δεν είναι απόλυτα ασφαλής η διενέργεια θρομβόλυσης. Το γεγονός αυτό, επιβεβαιώθηκε κλινικά, καθώς σε μια μελέτη (cappellari) ένας από τους ασθενείς που εμφάνισε αιμορραγία μετά την θρομβόλυση, είχε λάβει την αγωγή του εντός δώρου, αλλά στον εργαστηριακό έλεγχο ανεδείχθη φυσιολογική τιμή aPTT. Τονίζεται, ωστόσο, από τους συγγραφείς ότι αν δεν είναι δυνατό να προσδιοριστούν τα επίπεδα του φαρμάκου σε ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran χωρίς να είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος τελευταίας λήψης του φαρμάκου και ενώ το aPTT προσδιορίζεται εντός των φυσιολογικών ορίων, τότε ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας (και άρα η απόφαση διενέργειας θρομβόλυσης) θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το ατομικό αναμνηστικό του εκάστοτε ασθενή. Παρόμοια, σε μια άλλη μελέτη⁽³⁸⁾, διαπιστώθηκε ότι η μέτρηση των επιπέδων της ριβαροξαμπάνης σε ασθενείς που δεν ήταν ακριβής ο χρόνος λήψης της τελευταίας δόσης του φαρμάκου, οδήγησε επιτυχώς σε θρομβόλυση περισσότερους ασθενείς, που υπό διαφορετικές συνθήκες θα αποκλειόταν από την διαδικασία, ενισχύοντας ακόμα περισσότερο την παραπάνω τοποθέτηση. Μεταγενέστερη δημοσίευση με σημαντικό αριθμό ασθενών⁽⁴¹⁾, μελέτησε την μέτρηση επιπέδων του χρόνου θρομβίνης καθώς και την μέτρηση anti-Xa, με σκοπό την κατάδειξη ασθενών που μπορούν να λάβουν με ασφάλεια αλτεπλάση, έχοντας λάβει τελευταία δόση φαρμάκου εντός 24ώρου. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, καθώς δεν εμφανίστηκε καμία απειλητική για την ζωή αιμορραγία, αυξάνοντας σημαντικά τον αριθμό των ασθενών που μελλοντικά θα επωφεληθούν από την διαδικασία της θρομβόλυσης.

Σε μια σημαντική μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε⁽⁴⁴⁾, μελετήθηκε η ασφάλεια χορήγησης αλτεπλάσης σε 52823 ασθενείς, οι οποίοι είτε ελάμβαναν ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, είτε άμεσους αναστολείς παραγόντων 2 και 10, είτε δεν ελάμβαναν καμία αντιπηκτική αγωγή. Το σημαντικότερο επιχείρημα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι ο μέσος χρόνος λήψης τελευταίας δόσης νεότερων αντιπηκτικών ήταν περίπου 15 ώρες, παρά τις διαφορετικές συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών. Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά, καθώς δεν παρατηρήθηκε αύξηση των αιμορραγιών σε ασθενείς με τελευταία λήψη αγωγής εντός 48ώρου, γεγονός που ίσως θα μπορούσε να συμβάλει στην τροποποίηση των τρεχουσών κατευθυντήριων οδηγιών.

Τέλος, πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια μελέτη σε ασθενείς από την Ταϊβάν⁽⁴²⁾, όπου μελετήθηκε η χορήγηση χαμηλότερης δόσης αλτεπλάσης, σε δόση 0,6mg/kg σε ασθενείς που έλαβαν τελευταία δόση νεότερου από του στόματος αντιπηκτικού εντός 24ώρου έναντι της ομάδας ελέγχου, στην οποία η ασθενείς είχαν λάβει τελευταία δόση προ τουλάχιστον 48 ωρών. Η μέθοδος κρίθηκε μη κατώτερη, καθώς η συνολική έκβαση ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ η ασφάλεια ήταν επαρκής, με την εμφάνιση αιμορραγιών να παρουσιάζει παρόμοια ποσοστά στις δυο ομάδες. Ωστόσο, σίγουρα θα πρέπει να προγραμματιστούν περισσότερες αντίστοιχες μελέτες προκειμένου να καθιερωθεί η συγκεκριμένη δοσολογία στην καθημερινή κλινική πράξη.

Ειδικότερα, σχετικά με την χορήγηση αλτεπλάσης σε ασθενείς υπό προηγούμενη λήψη νταμπικαντράνης, έχει μελετηθεί η αναστροφή της δράσης του φαρμάκου μέσω της χορήγησης idarucizumab προ της θρομβολυτικής θεραπείας. Σημειώνεται ότι οι περισσότερες από τις μελέτες είχαν μικρό αριθμό συμμετεχόντων και ως εκ τούτου δεν θεωρήθηκε ασφαλής η διεξαγωγή συμπερασμάτων κατά την αρχική περίοδο.

Στην πρώτη κατά χρονολογική σειρά μελέτη⁽⁴⁵⁾, χορηγήθηκε αντίδοτο σε 21 ασθενείς και ακολούθως μελετήθηκε η κλινική τους πορεία. Τα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά για τους 18 ασθενείς, ενώ παρατηρήθηκε 1 θάνατος σχετιζόμενος με εν τω βάθει φλαβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή και αμφοτερόπλευρη πνευμονία, και 1 θάνατος σχετιζόμενος με επιδείνωση της νευρολογικής σημειολογίας εντός του 1^{ου} 24ωρου. Σχετικά με τα δημογραφικά δεδομένα, σημειώνεται ότι το μέσο NIHSS score των ασθενών ήταν σχετικά χαμηλό (10), ενώ ο χρόνος από την τελευταία δόση νταμπικαντράνης κυμαινόταν από 45 λεπτά έως 17 ώρες. Επίσης ευνοϊκά αποτελέσματα φάνηκαν σε μία επόμενη μελέτη⁽⁵⁰⁾, όπου καταγράφηκαν τα αποτελέσματα της χορήγησης idarucizumab σε 7 ασθενείς που προηγουμένως ελάμβαναν νταμπικαντράνη. Παρατηρήθηκε 1 θάνατος και 1 συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Ωστόσο, σε επανέλεγχο στις 90 ημέρες από το συμβάν, 4 από τους 5 υπόλοιπους ασθενείς κατάφεραν να επιστέψουν στην οικία τους, με τους 2 από αυτούς να είναι πλήρως αυτοεξυπηρετούμενοι. Σαφώς, το μικρό δείγμα ασθενών δεν επιτρέπει την διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Παρομοίως, σε μία άλλη δημοσίευση⁽⁴⁷⁾ με περισσότερους ασθενείς, καταγράφηκαν ανεπιθύμητες εκδηλώσεις στο 10,9% των ασθενών που έλαβαν idarucizumab προ της θρομβόλυσης. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται 4 θάνατοι, 2 ασθενείς με επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας και 1 ασθενής με επέκταση της ισχαιμίας 30 ώρες μετά την διενέργεια θρομβόλυσης. Ωστόσο, οι ασθενείς με δυσμενή εξέλιξη είχαν εξαρχής παράγοντες κακής πρόγνωσης (όπως απόφραξη μεγάλου αγγειακού κλάδου και αυξημένη ηλικία). Συμπερασματικά, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η συνολική έκβαση των ασθενών απέβη καλύτερη. Παράλληλα, σε μια επόμενη μελέτη⁽⁴⁸⁾, χορηγήθηκε idazucizumab και ακολούθως αλτεπλάση σε 13 ασθενείς, υπό προηγούμενη λήψη νταμπικαντράνης. Παρατηρήθηκαν 3 ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες, με τις 2 να είναι ασυμπτωματικές και 3 θάνατοι, ενώ το 76,9% είχαν καλή κλινική έκβαση στον επανέλεγχο 3 μήνες μετά την θρομβόλυση. Βάσει αυτού, οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι παρά τον μικρό αριθμό ασθενών, η μελέτη ανέδειξε θετικά αποτελέσματα και ότι η αναστροφή της δράσης της νταμπικαντράνης προ της θρομβόλυσης αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική προσέγγιση. Παρόμοια

αποτελέσματα φάνηκαν και σε μία ακόμα δημοσίευση⁽⁴⁹⁾ με 11 ασθενείς που έλαβαν τον παραπάνω συνδυασμό, όπου παρατηρήθηκαν 2 θάνατοι, ενώ οι υπόλοιποι 9 ασθενείς είχαν ευνοϊκή εξέλιξη με σημαντική βελτίωση της κλίμακας Modified Ranking. Μάλιστα, οι θάνατοι φαίνεται να συσχετίζονται με λήψη χαμηλής δόσης νταμπιγκαντράνης, γεγονός που ίσως σχετίζεται με βαρύτερης κλίμακας ισχαιμικό επεισόδιο. Επομένως, η διαδικασία θεωρήθηκε από τους συγγραφείς ασφαλής και αποτελεσματική.

Ακόμα, σε μία δημοσίευση⁽⁴⁶⁾ που συμπεριέλαβε 10 ασθενείς από την Ασία, σημειώθηκαν 3 ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες μετά την θρομβόλυση υπό προηγούμενη αναστροφή της δράσης της νταμπιγκαντράνης, με την 1 από αυτές να είναι συμπτωματική, ενώ οι υπόλοιποι 7 ασθενείς είχαν ευνοϊκή πορεία. Ωστόσο, σε αυτή την μελέτη σχολιάζεται ότι ίσως η χορήγηση χαμηλής δόσης αλτεπλάσης (0,6mg/kg) σε τέτοιους ασθενείς να είναι πιο ασφαλής, κάτι που μένει να διερευνηθεί σε επόμενο χρόνο.

Σε μια επόμενη μελέτη⁽⁵¹⁾ με 1336 ασθενείς που έλαβαν θρομβόλυση, συμπεριλήφθησαν 51 ασθενείς που έλαβαν πρωτίστως idarucizumab. Τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ενθαρρυντικά, καθώς η τεχνική ανεδείχθη μη κατώτερη με παρόμοια αποτελέσματα έκβασης μεταξύ των 2 ομάδων. Ωστόσο, τονίζεται από τους συγγραφείς ότι οι ασθενείς που έλαβαν το αντίδοτο είχαν μια καθυστέρηση 20 λεπτών ως προς την έναρξη της θρομβόλυσης, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη δημιουργίας εύχρηστων και άμεσα εφαρμόσιμων πρωτοκόλλων σχετικά με την διαδικασία.

Τέλος, ίσως η σημαντικότερη δημοσίευση⁽⁵²⁾ συμπεριέλαβε 120 ασθενείς που έλαβαν idarucizumab, εκ των οποίων οι 80 είχαν ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ οι 40 είχαν ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Στην ομάδα των ισχαιμικών συμβαμάτων, οι ασθενείς μετά την αναστροφή της δράσης της νταμπιγκαντράνης έλαβαν ενδοφλέβια αλτεπλάση, με πολύ καλά αποτελέσματα καθώς στο 78% των ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της κλίμακας NIHSS κατά 7 μονάδες, ενώ δεν εμφανίστηκε κανένα επεισόδιο αιμορραγίας μετά την θρομβόλυση. Επομένως, φάνηκε ότι η χορήγηση idarucizumab μάλλον μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγιών μετά την θρομβόλυση, ενώ παρεμπιπτόντως αναφέρεται καλύτερη έκβαση σε περίπτωση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.

4.3 Επανάναρξη μετά την οξεία φάση

Σχετικά με την επανάναρξη αντιθρομβωτικής αγωγής μετά την οξεία φάση, η πρώτη μελέτη που δημοσιεύτηκε^{(53),(54)} μελέτησε το ενδεχόμενο έναρξης ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε δόση 300mg, 90 λεπτά μετά την χορήγηση αλτεπλάσης. Η μελέτη σιμάτησε πρόωρα, καθώς όπως ήταν αναμενόμενο, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και αυξημένος κίνδυνος θανάτου.

Παράλληλα, σε μία άλλη μελέτη⁽⁵⁵⁾ διερευνήθηκε η ασφάλεια επανάναρξης ριβαροξαμπάνης ή νταμπιγκαντράνης σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ενδοφλέβια θρομβόλυση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου επί εδάφους κολπικής μαρμαρυγής. Το χρονικό περιθώριο επανάναρξης τέθηκε στις 2 εβδομάδες μετά την θρομβόλυση, και όπως φάνηκε δεν παρατηρήθηκε κανένα αιμορραγικό επεισόδιο

καθώς και καμία υποτροπή ισχαιμικής βλάβης. Επομένως, το χρονικό όριο των 14 ημερών κρίνεται ασφαλές, ωστόσο οι συγγραφείς συνιστούν ότι καλό θα ήταν να έχει προηγηθεί νέα απεικόνιση προ της έναρξης της αγωγής, καθώς και ότι ο χρόνος επανέναρξης θα μπορούσε να μεταβληθεί αναλόγως της βαρύτητας του επεισοδίου και των δημογραφικών παραγόντων του εκάστοτε ασθενούς. Σε μία προσπάθεια πρόβλεψης της έκβασης των ασθενών μετά από επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής μετά την διενέργεια θρομβόλυσης, δημοσιεύτηκε μια μελέτη⁽⁵⁷⁾, όπου η αντιπηκτική αγωγή χορηγήθηκε νωρίτερα από τις 7 ημέρες έπειτα από το επεισόδιο, και μελετήθηκε η έκβαση σε συνάρτηση με τους δημογραφικούς παράγοντες και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Φάνηκε, λοιπόν, ότι ασθενείς με αυξημένο score (>10) βάσει NHIS, αυξημένο μέγεθος εμφράκτου (βάσει απεικονιστικών ευρημάτων) και αυξημένη ηλικία (>80 ετών) είχαν δυσμενή πρόγνωση. Επομένως, οι παράμετροι αυτοί θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ώστε να καθοριστεί με ασφάλεια ο κατάλληλος χρόνος επανέναρξης αντιπηκτικής αγωγής.

Επιπλέον, σε μια δημοσίευση⁽⁵⁶⁾ συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα χορήγησης ανταγωνιστών βιταμίνης K και νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας, μετά από θρομβόλυση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σαφώς, οι άμεσοι αναστολείς παραγόντων 2 και 10 είχαν σημαντική υπεροχή, με εμφάνιση λιγότερων αιμορραγιών σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης K. Ακόμα, μελετήθηκε ο χρόνος έναρξης αντιπηκτικής αγωγής, με τους ασθενείς να καταλήγουν ότι η επανέναρξη άμεσων αναστολέων 3 ημέρες μετά από ήπιο εγκεφαλικό (βάσει NIHSS) και 6 ημέρες μετά από μέτριας βαρύτητας εγκεφαλικό, φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματικότερη σε σχέση με την πιο όψιμη έναρξη της αγωγής.

Τέλος, δημοσιεύτηκε μια μελέτη καταγραφής δεδομένων⁽⁵⁸⁾ σχετικά με ασθενείς που τέθηκαν σε αγωγή με νταμπιγκαντράνη μετά από θρομβόλυση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, στις περισσότερες περιπτώσεις η αγωγή άρχισε 14 ημέρες μετά το επεισόδιο. Ασθενείς που τέθηκαν σε αντιπηκτική αγωγή στις 7 ημέρες από το επεισόδιο είχαν χαμηλό NIHSS score (μέση τιμή: 8), ενώ εκείνοι στους οποίους η αγωγή άρχισε 28 ημέρες μετά το επεισόδιο είχαν μέση τιμή NIHSS score 15. Άλλοι παράγοντες που ελήφθησαν υπόψη για την καθυστέρηση της έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής ήταν η εμφάνιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, η βαρύτητα του επεισοδίου και το μέγεθος του εμφράκτου. Σημειώνεται ότι ελάχιστες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν (2,2%), αποδεικνύοντας έτσι ότι τα παραπάνω χρονικά περιθώρια ήταν ασφαλή.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει σκοπό να συνοψίσει τα μέχρι σήμερα δεδομένα σχετικά με την χορήγηση αλτεπλάσης σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο υπό προηγούμενη

χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής, κατηγοριοποιώντας τις μελέτες ανάλογα με το είδος της αγωγής που ελάμβαναν. Ακόμα, παρουσιάζονται μελέτες σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο επανέναρξης αγωγής μετά την οξεία φάση.

Ξεκινώντας από την ομάδα των κουμαρινικών αντιπηκτικών, τα αρχικά δεδομένα φαίνεται να αναδεικνύουν αύξηση της εμφάνισης των αιμορραγιών σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θρομβολυτική αγωγή ενώ προηγουμένως ελάμβαναν βαρφαρίνη. Ωστόσο, οι ασθενείς υπό βαρφαρίνη είχαν εξ αρχής περισσότερους παράγοντες κακής πρόγνωσης καθώς και αυξημένης βαρύτητας εγκεφαλικό επεισόδιο (συνηθέστερα καρδιοεμβολικής αιτιολογίας). Τονίζεται λοιπόν ότι μετά από στάθμιση των παραπάνω παραγόντων, η συνολική έκβαση των ασθενών που έλαβαν θρομβόλυση δεν ανεδείχθη κατώτερη της μη χορήγησης αλτεπλάσης. Παράλληλα, η συνολική έκβαση φαίνεται βελτιωμένη σε ασθενείς που η τιμή του INR ήταν μεγαλύτερη από 1,5 ανεξαρτήτως της χορήγησης θρομβόλυσης, ενώ στην περίπτωση χορήγησης αλτεπλάσης σε τιμή $INR > 1,5$ δεν φαίνεται να αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας. Αντίθετα, ο κίνδυνος αυξάνεται όταν η τιμή του INR ξεπερνάει το 1,7. Συμπερασματικά, μία τιμή μεταξύ 1,5 και 1,7 φαίνεται να είναι ιδανική για την έκβαση των ασθενών. Ακόμα, με τα νεότερα δεδομένα φαίνεται ότι η αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών (προ της θρομβόλυσης, σε ασθενείς με $INR > 1,7$) με την χορήγηση συμπλέγματος προθρομβίνης και βιταμίνης K φαίνεται τόσο ασφαλής όσο και αποτελεσματική, καθώς ούτε αυξήθηκαν τα αιμορραγικά επεισόδια ούτε εμφανίστηκαν θρομβωτικά επεισόδια, ενώ η συνολική έκβαση των ασθενών υπολογίζεται καλύτερη. Σε όλες τις παραπάνω παραμέτρους θα πρέπει να συμπεριληφθεί ο ενδιαφέρον των γιατρών σχετικά με την διενέργεια θρομβόλυσης υπό κουμαρινικά αντιπηκτικά. Γίνεται επομένως αντιληπτή η ανάγκη δημιουργίας εύχρηστων αλγορίθμων, με στόχο αφενός να ε διακρίνονται εύκολα οι ασθενείς που θα επωφεληθούν από την διαδικασία, αφετέρου να μειωθεί όσο το δυνατόν περισσότερο ο χρόνος από την αρχική αξιολόγηση του ασθενούς μέχρι της χορήγησης της αλτεπλάσης.

Όσον αφορά την χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης υπό προηγούμενη λήψη άμεσων αναστολέων των παραγόντων 2, 9 και 10, υπάρχουν σχετικά περιορισμένα δεδομένα, καθώς αποκλείονται από την διαδικασία όσοι έλαβαν τελευταία δόση του φαρμάκου εντός 48ώρου. Για τους υπόλοιπους ασθενείς η χορήγηση αλτεπλάσης φαίνεται ασφαλής καθώς δεν αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, με την συνολική έκβαση να είναι σαφώς βελτιωμένη. Αξίζει να τονιστεί ότι το χρονικό όριο των 48 ωρών θα μπορούσε να μην ληφθεί υπόψη ως παράγοντας αποκλεισμού, μόνο στην περίπτωση δυνατότητας προσδιορισμού των επιπέδων των φαρμάκων, κάτι που ωστόσο δεν είναι εύκολα διαθέσιμο σε πολλές από τις δομές υγείας της χώρας. Ακόμα ένα ενδεχόμενο που εξετάζεται είναι η χορήγηση χαμηλής δόσης αλτεπλάσης σε ασθενείς που έλαβαν την τελευταία δόση του φαρμάκου εντός 48ώρου, με τα μέχρι τώρα δεδομένα να είναι ενθαρρυντικά (από μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών ωστόσο). Εκτός από αυτό, μερικές μελέτες έχουν δημοσιευτεί σχετικά με την αναστροφή της δράσης της νταμπιγκαντράνης με την χορήγηση idarucizumab σε ασθενείς που έλαβαν την τελευταία δόση εντός του 48ώρου. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν σαφή υπεροχή, με σημαντική άμεση βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών (σε σχέση με εκείνους που δεν έλαβαν θρομβόλυση), αλλά και

μακροπρόθεσμη καλύτερη συνολική έκβαση. Με βάση τα παραπάνω γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι όλο και περισσότεροι ασθενείς θα μπορούν να ταξινομηθούν ως υποψήφιοι για θρομβολυτική θεραπεία.

Η έναρξη της αντιθρομβωτικής αγωγής έπεται από την αρχική αντιμετώπιση της οξείας φάσης διαδραματίζει ίσως τον κυριότερο ρόλο για την συνολική πορεία των ασθενών και την δευτερογενή πρόληψη ενός μεταγενέστερου επεισοδίου. Όπως είναι γνωστό, στα ισχαιμικά επεισόδια μη καρδιοεμβολικής αιτιολογίας, η δευτερογενής πρόληψη επιτυγχάνεται με την χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (πέραν της ρύθμισης των λοιπών καρδιαγγειακών κινδύνων). Ο χρόνος έναρξης έχει οριοθετηθεί στις 24 ώρες μετά την διενέργεια θρομβόλυσης, καθώς η πρόωπη χορήγηση έχει φανεί να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών. Από την άλλη πλευρά, στα επεισόδια καρδιοεμβολικής αιτιολογίας η δευτερογενής πρόληψη καθορίζεται από την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Η ανάλυση των μελετών δείχνει σαφή υπεροχή των άμεσων αναστολέων των παραγόντων 2, 9 και 10 έναντι των κουμαρινικών αντιπηκτικών, με εμφάνιση λιγότερων αιμορραγιών και καλύτερη συνολική έκβαση. Σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο έναρξης της αγωγής έχει φανεί ότι η έναρξη των νεότερων αντιπηκτικών εντός μια εβδομάδας από την εμφάνιση του επεισοδίου αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο και επιδεινώνει την συνολική πρόγνωση όταν η κλίμακα NIHSS είναι αυξημένη (>10). Καθώς ο ιδανικός χρόνος έναρξης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, γίνονται προσπάθειες καθιέρωσης κριτηρίων κατάταξης των ασθενών σε χαμηλού ή υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, με στόχο την εξατομικευμένη αντιμετώπιση. Επί του παρόντος, για την επανέναρξη της αγωγής θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενή, ώστε να επιτευχθεί το βέλτιστο κλινικό αποτέλεσμα.

Σύνοψη Διατριβής 6

Συνοψίζοντας, η χορήγηση αλτεπλάσης σε οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί ασφαλή και μερικές φορές σωτήρια επιλογή για την συνολική έκβαση του ασθενούς και η προηγούμενη λήψη αντιπηκτικής αγωγής δεν θα πρέπει να αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την διενέργεια θρομβόλυσης, αρκεί να ακολουθούνται πιστά οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται επίσης στην μετέπειτα διαχείριση των ασθενών, με στόχο αφενός την πρόληψη εμφάνισης ενός επόμενου επεισοδίου και αφετέρου την αποφυγή εμφάνισης απειλητικών για την ζωή αιμορραγικών εκδηλώσεων. Έτσι ο βέλτιστος χρόνος επανέναρξης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής να οριοθετείται στις 24 ώρες, ενώ αντίθετα, για την αντιπηκτική αγωγή ο βέλτιστος χρόνος δεν έχει σαφώς καθοριστεί και επί του παρόντος θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενή.

Βιβλιογραφία 7

1. **Saini, Vasu.** Global epidemiology of Stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology* . November 2021.
2. **Feigin, Valey L.** Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis of the GLObal Burden of Diseases Study 2019. *Lancet Neurology*. 2021.
3. **Organaization, World Stroke.** Global stroke fact sheet. 2022.
4. **Morotti, Andrea.** Acute Stroke. *Seminars in Neurology*. 2019.
5. **Campbell, B C V.** Stroke. *Lancet*. 2020.
6. **Langhorne, P.** Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurology*. 2009.
7. **Rucker, V.** Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates. *Stroke*. 2020.
8. **Campbell , B C V.** Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018.
9. **Fulton , RL .** VISTA Collaboration and ECASS, ATLANTIS, NINIDS and EPITHET Investigators. Selection for delayed intravenous alteplase treatment based on a prognostic score. *Int J Stroke*. 2015.
10. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of* . 1995.
11. **Fugate, J E.** Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *The Neurohospitalist*. 2015.
12. **Ma, H.** EXTEND Investigators. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med*. 2019.
13. **Rao, NM.** 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.
14. **Ringleb, P.** ECASS-4 Study Group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke*. 2019.
15. **Kasner , S E.** Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet Neurology*. 2006.
16. **Adams , H P.** Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. *Neurology*. 1999.

17. **Frank, B.** *Stroke*. 2013.
18. **Brott, T.** Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989.
19. **Berge, Eivind.** European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke . *European Stroke Journal*. 2021.
20. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA stroke trial. *Stroke* . 1998.
21. **Berge , B.** European Stroke Organization (ESO) Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008.
22. **Kustos, Stephanie.** Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal. *Medicines* . 2019.
23. **Harbrecht, Ursula.** Old and new anticoagulants. *Hämostaseologie*. 2011.
24. **Altioik, Ertunc.** Update on Anticoagulation With Vitamin K Antagonists and Non–Vitamin K–Dependent Oral. *Deutsches Ärzteblatt International* . 2018.
25. **Eikelboom, J W.** Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med*. 2013.
26. **Zirlik, Andreas.** Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs.direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2017.
27. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008.
28. **Chamorro, A.** Immediate Anticoagulation for Acute Stroke in Atrial Fibrillation: Yes. *Stroke*. 2006.
29. **Sandercock, P.** Immediate Anticoagulation for Acute Stroke in Atrial Fibrillation: No. *Stroke* . 2006.
30. **Prabhakaran, Shyam.** Symptomatic Intracerebral Hemorrhage Among Eligible Warfarin-Treated Patients Receiving Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *ARCH NEUROL*. 2010.
31. **Seet, Raymond.** Subtherapeutic International Normalized Ratio in Warfarin-Treated Patients Increases the Risk for Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2011.
32. **Ruecker, Michael.** Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012.
33. **Xian , Ying.** Risks of Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Receiving Warfarin and Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *JAMA*. 2012.
34. **Mazya, Michael.** Safety of Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke in Patients Treated with Warfarin. *ANN NEUROL*. 2013.

35. **Matute, María-Consuelo.** Safety and Outcomes following Thrombolytic Treatment in Stroke Patients Who Had Received Prior Treatment with Anticoagulants. *Cerebrovasc Dis*. 2012.
36. **Illan-Gala, Ignacio.** Effect of anticoagulation on cardioembolic stroke severity, outcomes and response to intravenous thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2016.
37. **Chausson, Nicolas.** Reversal of Vitamin K Antagonist Therapy Before Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018.
38. **Seiffge, David J.** Intravenous Thrombolysis in Patients with Stroke Taking Rivaroxaban Using Drug Specific Plasma Levels: Experience with a Standard Operation Procedure in Clinical Practice. *Journal of Stroke*. 2018.
39. **Cappellari, Manuel.** Intravenous thrombolysis for stroke in patients taking non-VKA oral anticoagulants: an update. *Thromb Haemost*. 2015.
40. **Chen, Sean T. .** Outcome of Patients Receiving Thrombolytic Therapy While on Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation (from Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atr. *The American Journal of Cardiology*. 2017.
41. **Jin, Chen.** Intravenous tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) in Patients With Acute Ischemic Stroke Taking Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Preceding Stroke. *Stroke*. 2018.
42. **Okada, Takishi.** Intravenous Thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg in Patients with Ischemic Stroke Taking Direct Oral Anticoagulants. *JAHA*. 2022.
43. **Xian, ying.** Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) Before Stroke. *Circulation*. 2017.
44. **Shahjouei, Shima .** Safety of Intravenous Thrombolysis Among Patients Taking Direct Oral Anticoagulants A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2019.
45. **Pikija, Slaven.** Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence. *CNS Drugs*. 2017.
46. **Fang, Chen-Wen.** Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke After Idarucizumab Reversal of Dabigatran Effect: Analysis of the Cases From Taiwan. *ournal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018.
47. **Giannandrea, David.** Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018.

48. **Šanák, Daniel.** Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018.
49. **Oblak, Janja Pretnar.** Intravenous Thrombolysis After Idarucizumab Application in Acute Stroke Patients—A Potentially Increased Sensitivity of Thrombi to Lysis? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019.
50. **Tse, Dominic M .** Intravenous alteplase and endovascular clot retrieval following reversal of dabigatran with idarucizumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017.
51. **Barber, Alan.** Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort. *Neurology*. 2020.
52. **Kermer, Pawel .** Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany—Updated series of 120 cases. *International Journal of Stroke*. 2020.
53. **Zinkstok , S M.** Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *The Lancet*. 2012.
54. **Zinkstok, S M.** Early Deterioration After Thrombolysis Plus Aspirin in Acute Stroke: A Post Hoc Analysis of the Antiplatelet Therapy in Combination With Recombinant t-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke Trial. *Stroke* . 2014.
55. **Ritzenthaler, T.** Safety of early initiation of rivaroxaban or dabigatran after thrombolysis in acute ischemic stroke. *Revue neurologique*. 2015.
56. **Saji, Naoki.** Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulant treatment compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation who develop acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a multicenter prospective cohort study (daVinci stud. *J Thromb Thrombolysis*. 2016.
57. **Cappellari, Manuel.** Introduction of direct oral anticoagulant within 7 days of stroke onset: a nomogram to predict the probability of 3-month modified Rankin Scale score > 2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018.
58. **Escudero-Martinez, Irene .** Dabigatran initiation in patients with non-valvular AF and first acute ischaemic stroke: a retrospective observational study from the SITS registry. *BMJ Open*. 2020.

