



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής Δαρδιώτης Ευθύμιος

Διδακτορική Διατριβή

**«ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΔΙΠΛΩΝ ΤΥΦΛΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ
ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ»**

υπό

ΜΙΧΑΛΗ ΚΩΔΟΥΝΗ

Βιοχημικού-Βιοτεχνολόγου και

Ιατρού, Ειδικευόμενου Νευρολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2020

© 2020 ΜΙΧΑΛΗΣ ΚΩΔΟΥΝΗΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (13^η/22-07-2020 ΓΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** **Δαρδιώτης Ευθύμιος**
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας.
- 2^{ος} Εξεταστής** **Ξηρομερήσιου Γεωργία**
Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας.
- 3^{ος} Εξεταστής** **Ζιντζαράς Ηλίας**
Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 4^{ος} Εξεταστής** **Πατεράκης Κωνσταντίνος**
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 5^{ος} Εξεταστής** **Ανδρούδη Σοφία**
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 6^{ος} Εξεταστής** **Σακελλαρίδη Νικόλαο**
Καθηγητή Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 7^{ος} Εξεταστής** **Μπόγδανο Δημήτριο**
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατά τη χρονική περίοδο 07/2016 – 07/2020. Τα δύο πρώτα έτη, η επίβλεψη της πραγματοποιήθηκε από τον κύριο Γεώργιο Χατζηγεωργίου, Καθηγητή Νευρολογίας, ενώ τα δύο επόμενα έτη, την επίβλεψη της ανέλαβε ο κύριος Ευθύμιος Δαρδιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας. Είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων και στους δύο για την ευκαιρία που μου έδωσαν και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν, αναθέτοντάς μου αυτή τη διδακτορική διατριβή.

Θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και στα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής Αξιολόγησης για την βοήθεια και την καθοδήγηση που μου προσέφεραν σε όλα τα στάδια της διατριβής. Συγκεκριμένα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Ηλία Ζιντζαρά, Καθηγητή Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, του τμήματος Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και την κυρία Γεωργία Ξηρομερήσιου, Επίκουρο Καθηγήτρια Νευρολογίας, του τμήματος Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Ευχαριστώ θερμά τον Θεόδωρο Κωνσταντινίδη, ιδιώτη ιατρό και πρόεδρο της Ελληνικής Νευροφυσιολογικής Εταιρείας, για την πολύτιμη βοήθεια στη στατιστική ανάλυση της διατριβής και για τις εύστοχες παρατηρήσεις καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης.

Ευχαριστώ, επίσης, τον Ιωάννη Λιάμπα, ιατρό, ειδικευόμενο Νευρολογίας, για την πολύτιμη βοήθειά του στη διεθνή δημοσίευση της διατριβής, καθώς και στην στατιστική επεξεργασία της διατριβής.

Τέλος, ευχαριστώ τις κυρίες Αργυρώ Βλάχου και Κατερίνα Σατήρα, για την άμεση και συνεχή βοήθεια στη γραμματειακή διεκπεραίωση της διατριβής.

Μιχάλης Κωδούνης

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

CURRICULUM VITAE



ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο **Μιχάλης Κωδούνης**
Διεύθυνση **Γούναρη 35Γ, Αγία Παρασκευή Αττικής, ΤΚ. 15343**
Κινητό Τηλέφωνο **6973600069**
Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο **kodounis@gmail.com**
Υπηκοότητα **Ελληνική - Γαλλική**
Ημερομηνία γέννησης **9 Ιουλίου 1989**

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

12/08/2019 – Σήμερα **Ειδικότητα Νευρολογίας** στο Γ.Ν. Παίδων Πεντέλης
11/07/2018 – 10/06/2019 **Υπηρεσία Υπαίθρου** στο Π.Π.Ι. Αλοννήσου, ως σπλίτης ιατρός έως Ιανουάριο 2019 και ως πολίτης μέχρι την ολοκλήρωση του
30 /03/ 2018 – 09/07/2018 **Ειδικότητα Ψυχιατρικής** στο 251 Γενικό Νοσοκομείο της Αεροπορίας
26/02/2018 – 30/03/2018 Παρακολούθηση του Κέντρου Εκπαίδευσης Υγειονομικού Προσωπικού Αεροπορίας (ΚΕΥΠΑ) και τοποθέτηση στον **Παθολογικό Τομέα** του 251 Γενικού Νοσοκομείου της Αεροπορίας
Ιανουάριος 2018 Έναρξη 12μηνιαίας Στρατιωτικής Θητείας στην Πολεμική Αεροπορία
Οκτώβριος 2017 **Πτυχίο Ιατρικής** στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας με βαθμό 7,24

Ιούλιος 2016	Έναρξη εκπόνησης Διδακτορικής διατριβής με θέμα: «Ποιοτική ανάλυση των διπλών τυφλών κλινικών μελετών στα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια» στον τομέα Νευρολογίας και Αισθητηρίων Οργάνων του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας , με επιβλέποντα τον Γ. Χατζηγεωργίου, Καθηγητή Νευρολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Ιανουάριος 2015	Μεταπτυχιακό “Μοριακή Ιατρική” του τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό 9,14
Φεβρουάριος 2013	Εισαγωγή στο τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας , με κατατακτήριες εξετάσεις, στο 4ο εξάμηνο
Σεπτέμβριος 2012	Εκπόνηση Διπλωματικής εργασίας στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού προγράμματος “ Μοριακή Ιατρική ”, στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), στο εργαστήριο Αναπτυξιακής Νευροβιολογίας και Νευροχημείας, με θέμα «Ρύθμιση και αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ισομορφών της PKC κατά τη νευρωνική διαφοροποίηση στην κυτταρική σειρά φαιοχρωμοκυττώματος PC12», υπό την επίβλεψη της Δρ. Δήμητρας Μάγκουρα, Ερευνήτρια Α’
Οκτώβριος 2011	Εισαγωγή στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών “Μοριακή Ιατρική” , του τμήματος Ιατρικής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, με κατεύθυνση “Νευροβιολογία”
Οκτώβριος 2011	Πτυχίο Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας με βαθμό 7,35
Οκτώβριος 2010 – Μάιος 2011	Εκπόνηση διπλωματικής Εργασίας στο Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας στο Εργαστήριο Λειτουργικής και Δομικής Βιοχημείας με τίτλο: “Ρύθμιση μεταγραφικής δραστηριότητας του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών από τον μεταγραφικό παράγοντα Ptx1”, υπό την επίβλεψη της Επικούρου Καθηγήτριας Βιοχημείας Άννας – Μαρίας Ψαρρά
Σεπτέμβριος 2007	Εισαγωγή στο Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Ιούνιος 2007	Απολυτήριο Λυκείου , με βαθμό 18/20

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Kodounis, M., Liampas, I.N., Constantinidis, T.S., Siokas, V., Mentis, A.-F.A., Aloizou, A.-M., Xiromerisiou, G., Zintzaras, E., Hadjigeorgiou, G.M., Dardiotis, E. Assessment of the reporting quality of double-blind RCTs for ischemic stroke based on the CONSORT statement. [published online ahead of print, 2020 May 27]. J Neurol Sci. 2020; 415:116938.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Σεπτέμβριος 2020
(Προφορική Ανακοίνωση)

“Appearance of two de novo mutations of the Spinal Muscular Atrophy gene in a family”. Gkougka D., Rizonaki, K., Kodounis M., Paraskevoulakos E., Kotsalis C. 31st National e-Conference of the Hellenic Neurological Society. 3th- 6th September, 2020.

Ιούνιος 2020
(Προφορική Ανακοίνωση)

“Plexiform neurofibroma of uterus and bladder confirms the diagnosis of neurofibromatosis type 1 in a 3-year-old child”. Kodounis M., Gkougka D., Rizou C., Paraskevoulakos E., Kotsalis C. Neurology Day. From pathogenesis to therapy. Hellenic Neurological Society. 27th June, 2020.

Δεκέμβριος 2013
(Αναρτημένη Ανακοίνωση)

“Cell type specific regulation of glucocorticoid receptor transcriptional activity by Prox1”. M. Charalambous, M. Kodounis, V. Gorgogietas, P. Politis, A.-M. Psarra. 64th Congress of the Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, 6th-8th December, 2013.

Νοέμβριος 2013
(Αναρτημένη Ανακοίνωση)

“Inter-regulation of PKC isoforms during neuronal differentiation in the Pheochromocytoma PC12”. M. Kodounis, D. Mangoura. 26th Meeting of the Hellenic Society for Neuroscience, November 29th -December 1st, 2013.

Σεπτέμβριος 2010
(Αναρτημένη Ανακοίνωση)

“Systemic lupus erythematosus after a 10-year treatment with carbamazepine”. M. Maltezou, D. Naoumis, E. Kouremenos, N. Arnaoutoglou, K. Politou, A. Paraskevopoulou, M. Kodounis, A. Kodounis. 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) 25th-28th, 2010.

ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

PHTLS (PreHospital Trauma Life Support): 23 Ιανουαρίου 2019

ATLS (Advanced Trauma Life Support): 18 Μαρτίου 2019

NIH Stroke Scale Training: 19 Μαρτίου 2019

PANSS Scale Rater TM: 2 Νοεμβρίου 2019

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

“Εγκέφαλος και Ψυχική Υγεία” διάρκειας 35 ωρών που διοργάνωσε η Α΄ Ψυχιατρική Κλινική του ΕΚΠΑ: 18 Μαρτίου – 28 Ιουνίου 2013

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Πτυχία Ξένων Γλωσσών

Αγγλικά, Γαλλικά

Αγγλικά: [επίπεδο: C2 (άριστη γνώση): Proficiency Michigan State University, 2009]

Γαλλικά: [επίπεδο: B2 (καλή γνώση): DELF 1^{er} degré, 2005]

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ
ΚΑΙ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ

Εργαστηριακές Τεχνικές

Χειρισμός ζώων Εργαστηρίου, Κυτταρικές καλλιέργειες, Western Blot, Χρήση μικροσκοπίων, Ανοσοκυτταροχημεία, Ανοσοκατακρήμνιση πρωτεϊνών, PCR, Ηλεκτροφόρηση σε αгарόζη

Ηλεκτρονικοί Υπολογιστές

Άριστη γνώση χειρισμού Ηλεκτρονικών Υπολογιστών και προγραμμάτων Office Microsoft

Πτυχία Microsoft

Microsoft Office Specialist (2008): Word 2003, Excel 2003, Outlook 2003

Αφιερώνεται στους γονείς μου, που με
στηρίζουν με όλες τους τις δυνάμεις...

... και στα θύματα της πανδημίας της
νόσου του Κορονοϊού, COVID-19

**«ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΔΙΠΛΩΝ ΤΥΦΛΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ
ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ»**

ΜΙΧΑΛΗΣ ΚΩΔΟΥΝΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δαρδιώτης Ευθύμιος (Επιβλέπων)

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Ξηρομερήσιου Γεωργία

Επίκουρο Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Ζιντζαράς Ηλίας

Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Επιστημονική Δημοσίευση από την παρούσα διδακτορική διατριβή

Kodounis, M., Liampas, I.N., Constantinidis, T.S., Siokas, V., Mentis, A.-F.A., Aloizou, A.-M., Xiromerisiou, G., Zintzaras, E., Hadjigeorgiou, G.M., Dardiotis, E. Assessment of the reporting quality of double-blind RCTs for ischemic stroke based on the CONSORT statement. [published online ahead of print, 2020 May 27]. J Neurol Sci. 2020; 415:116938.

Περίληψη

Υπόβαθρο: Το πρωτόκολλο CONSORT ιδρύθηκε το 1996 και συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών (RCTs).

Σκοπός: Η αξιολόγηση των Διπλών Τυφλών RCTs που περιλαμβάνουν ασθενείς με Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο με βάση το πρωτόκολλο CONSORT την τελευταία 20ετία.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση των RCTs στην αγγλική γλώσσα στο Pubmed. Επιλέχθηκαν οι διπλές τυφλές RCTs που περιλαμβάνουν ασθενείς με Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο που υποβλήθηκαν σε 2 τουλάχιστον θεραπευτικές παρεμβάσεις. Μελετήθηκε η 20ετία 2000-2019 και η ανάλυση της ποιότητας τους πραγματοποιήθηκε με χρήση της λίστας του CONSORT-38 σημείων. Επιπλέον, διενεργήθηκε αξιολόγηση των μελετών για πιθανή συσχέτιση της ποιότητας με την πάροδο του χρόνου, με τη χρηματοδότηση από φαρμακευτική εταιρεία, με το μέγεθος δείγματος και με τον συντελεστή απήχησης - Impact Factor - των διεθνών περιοδικών που επιλέγονται για δημοσίευση των αποτελεσμάτων τους.

Αποτελέσματα: Συνολικά, 197 RCTs θεωρήθηκαν επιλέξιμες, 143 δημοσιεύτηκαν μετά και 54 πριν από το 2000. Η συμμόρφωσή τους στο πρωτόκολλο CONSORT ήταν $68.11\% \pm 11.56\%$ (τυπική απόκλιση) και $55.65\% \pm 11.57\%$, αντίστοιχα. Μεταξύ των ανακτηθέντων RCTs 56/143 (39.16%) και 1/54 (1.85%) βαθμολογήθηκαν ως καλής ποιότητας αναφοράς, αντίστοιχα [$p < 0.001$, OR= 34.15, 95% CI= (4.586, 253.762)]. Η δοκιμασία McNemar ήταν ενδεικτική της συνέπειας σχετικά με τα επαρκώς / ανεπαρκώς αναφερόμενα στοιχεία πριν και μετά την αναθεώρηση CONSORT του 2010 ($p = 1.00$). Με μονομεταβλητή ανάλυση αναδείχθηκαν δύο σημαντικές συσχετίσεις με την ποιότητα αναφοράς: α) ο υψηλός συντελεστής απήχησης των περιοδικών δημοσίευσης (IF) [υψηλού / μέτριου: $p = 0.007$, OR= 3.521, 95% CI= (1.396, 8.879), υψηλού έναντι χαμηλού: $p < 0.001$, OR= 7.583, 95% CI= (3.063, 18.762), μέτριου έναντι χαμηλού: $p = 0.078$, OR= 2.154, 95% CI= (0.911, 5.093)] και β) το μέγεθος του

δείγματος των RCTs [$p < 0.001$, OR= 4.279, 95% CI = (2.081, 8.874)]. Η περίοδος δημοσίευσης ($p = 0.742$) και η χρηματοδότηση ($p = 0.280$) δεν συσχετίστηκαν με την ποιότητα αναφοράς. Στην πολυμεταβλητή ανάλυση η συσχέτιση του μεγέθους του δείγματος των RCTs με την ποιότητα αναφοράς ήταν στατιστικά ασήμαντη, ενώ η επίδραση του υψηλού συντελεστή απήχησης παρέμεινε σημαντική [μέτριου έναντι υψηλού: $p = 0.029$, OR= 0.337, 95% CI= (0.127, 0.895), χαμηλού έναντι υψηλού. $p = 0.012$, OR= 0.99, 95% CI= (0.057, 0.699)]. Μια διερευνητική ανάλυση ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική, αδύναμη έως μέτριας ισχύος, γραμμική συσχέτιση μεταξύ της ποιότητας αναφοράς και του συντελεστή απήχησης [Pearson's $r = 0.418$, $p < 0.001$].

Συμπεράσματα: Η ποιότητα δεν είναι ικανοποιητική στις RCTs που περιλαμβάνουν ασθενείς με Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο την τελευταία 20ετία. Ο μόνος παράγοντας που βρέθηκε να συμβάλλει στη βελτίωση τους, τόσο με μονομεταβλητή, όσο και με πολυμεταβλητή ανάλυση είναι η δημοσίευση τους σε περιοδικά υψηλού συντελεστή απήχησης. Είναι απαραίτητη η εξέλιξη αυτών των δοκιμών, για να συμβάλλουν στην ενίσχυση των διαθέσιμων θεραπειών και μεθοδολογιών στη συγκεκριμένη ασθένεια.

Abstract

Background-Purpose: It is critical that randomized controlled trials (RCTs) present complete and transparent reporting. The present study aims to determine the reporting quality of double-blind RCTs for medicinal interventions in patients with ischemic stroke, based on the 2010 CONSORT-statement.

Methodology: A search of RCTs was conducted in English language, in MEDLINE database. Double blind RCTs involving Ischemic Stroke patients who underwent at least 2 treatment interventions, were selected. A twenty years period (2000-2019) was studied, during which the publications were divided in 4 five-year-intervals. The qualitative analysis was conducted with the use of 38 items CONSORT list while compliance ≥ 75 was defined as good-adequate. Possible determinants were univariately and multivariately examined for associations. **Results:** Overall, 197 articles were considered eligible, 143 published after and 54 before 2000. CONSORT compliance was $68.11\% \pm 11.56\%$ (standard deviation) and $55.65\% \pm 11.57\%$ respectively. Among retrieved articles 56/143 (39.16%) and 1/54 (1.85%) were rated as of good reporting quality correspondingly [$p < 0.001$, OR= 34.115, 95% CI= (4.586, 253.762)]. McNemar's test was indicative of consistency regarding the adequately/inadequately reported items before and after the 2010 CONSORT-revision ($p = 1.00$). Univariate analysis revealed two significant associations with the reporting quality: high impact factor (IF) [high vs moderate; $p = 0.007$, OR= 3.521, 95% CI= (1.396, 8.879), high vs. low; $p < 0.001$, O= 7.583, 95% CI= (3.063, 18.762), moderate vs. low; $p = 0.078$, OR= 2,154, 95% CI= (0.911, 5.093)] and sample size [$p < 0.001$, OR= 4.297, 95% CI= (2.081, 8.874)]. Publication period ($p = 0.742$) and funding ($p = 0.280$) were not significantly associated. Multivariate analysis attenuated the impact of sample size providing insignificant results, whereas the effect of high IF remained significant [moderate vs high; $p = 0.029$, OR= 0.337, 95% CI= (0.127, 0.895), low vs. high; $p =$

0.012, OR= 0.199, 95% CI= (0.057, 0.699)]. An exploratory analysis demonstrated significant, weak to moderate, positive linear correlation between reporting quality and IF [Pearson's $r=0.418$, $p<0.001$].

Conclusions: Quality is not satisfactory in RCTs involving patients with Ischemic Stroke over the last 20 years and the only factor found in both univariate and multivariate analysis to contribute to their improvement is their publication in high-impact factor journals. Adherence to the CONSORT-statement needs to be further endorsed and incorporated in every journal's instructions-to-authors. It is important to remember that reporting quality does not always align with methodological quality. Complete reporting may even harbour considerable hazards in case of intentionally distorted, misleading reports.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	20
1.1 Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	21
1.1.1 Ορισμός	21
1.1.2 Επιδημιολογία	21
1.1.3 Ανατομία	22
1.1.3.1 Ανατομία Αρτηριών Εγκεφάλου	22
1.1.3.2 Καρωτιδικό Σύστημα	23
1.1.3.3 Σπονδυλοβασικό Σύστημα	24
1.1.3.4 Παράπλευρα Δίκτυα	25
1.1.4 Ακτινοδιαγνωστική - Διαφοροδιάγνωση	25
1.2 Ισχαμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	28
1.2.1 Ορισμός	28
1.2.2 Ταξινόμηση	28
1.2.3 Παθοφυσιολογία	30
1.2.4 Διάγνωση	31
1.2.4.1 Νευρολογική Εξέταση	32
1.2.4.2 Κλίμακες αξιολόγησης	33
1.2.4.3 Απεικονιστικές Μέθοδοι	34
1.2.4.4 Διαγνωστικά προβλήματα	37
1.2.6 Πρόληψη	38
1.2.7 Θεραπεία ΙΑΕΕ	39
1.2.8 Μελλοντικές προοπτικές και θεραπείες στο ΙΑΕΕ	43
1.3 Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές / Randomized Controlled Trials	45

1.3.1	Γενικά.....	45
1.3.2	Ιστορική Αναδρομή.....	46
1.3.3	Διαδικασία Τυχαιοποίησης	46
1.3.4	Ταξινόμηση RCTs.....	47
1.3.5	Πλεονεκτήματα των RCTs.....	50
1.3.6	Μειονεκτήματα των RCTs	50
1.4	CONSORT	52
1.4.1	Γενικά.....	52
1.4.2	Ιστορική Αναδρομή.....	52
1.4.3	Αναθεώρηση CONSORT 2010.....	54
1.4.4	Περιορισμοί του πρωτοκόλλου CONSORT	55
1.4.5	Κατάλογος Στοιχείων CONSORT	55
1.4.5	Διάγραμμα Ροής Συμμετεχόντων στις RCTs	60
1.4.6	Επεκτάσεις του πρωτοκόλλου CONSORT	61
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	63
2.	Σκοπός.....	64
3.	Μέθοδοι.....	65
3.1	Αναζήτηση βιβλιογραφίας	65
3.2	Επιλογή των RCTs	65
3.2.1	Κριτήρια επιλογής.....	65
3.2.2	Κριτήρια αποκλεισμού.....	66
3.3	Εργαλείο αξιολόγησης των RCTs.....	66
3.4	Αξιολόγηση των μελετών.....	67
3.5	Εξαγωγή αποτελεσμάτων και στατιστική ανάλυση.....	68
4.	Αποτελέσματα.....	70

4.1	Επιλογή Βιβλιογραφίας.....	70
4.2	Αξιολόγηση της ποιότητας των ΔΤ RCTs πριν την έκδοση του πρωτοκόλλου CONSORT (1951-2000)	71
4.3	Ποιοτική ανάλυση αναφοράς των ΔΤ RCTs σύμφωνα με τη συμμόρφωση στο πρωτόκολλο CONSORT την περίοδο 2000-2019.....	71
4.4	Ποιοτική ανάλυση σύμφωνα με τη συμμόρφωση των στοιχείων του CONSORT στις ΔΤ RCTs την περίοδο 2000-2019.....	71
4.5	Συσχέτιση χρόνου με την ποιότητα των ΔΤ RCTs	72
4.5.1	Αναφορά συμμόρφωσης των ΔΤ RCTs στο πρωτόκολλο CONSORT στις 4 πενταετίες	72
4.5.2	Αναφορά συμμόρφωσης των στοιχείων του CONSORT στις ΔΤ RCTs στις 4 πενταετίες	73
4.6	Συσχέτιση χρηματοδότησης από φαρμακευτική εταιρεία με την ποιότητα των ΔΤ RCTs.....	79
4.7	Συσχέτιση μεγέθους δείγματος με την ποιότητα των ΔΤ RCTs	79
4.8	Συσχέτιση συντελεστή απήχησης με την ποιότητα των ΔΤ RCTs	80
5.	Συζήτηση.....	82
5.1	Ανάδειξη χαμηλής ποιότητας αναφοράς των ΔΤ RCTs που περιλαμβάνουν ασθενείς με ΙΑΕΕ την τελευταία εικοσαετία.	82
5.2	Συσχέτιση παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα των ΔΤ RCTs που περιλαμβάνουν ασθενείς με ΙΑΕΕ.	82
5.2.1	Δεν αναδείχθηκε συσχέτιση της παρόδου του χρόνου με την ποιότητα των ΔΤ RCTs.....	83
5.2.2	Δεν αναδείχθηκε συσχέτιση της χρηματοδότησης από φαρμακευτικές εταιρείες με την ποιότητα των ΔΤ RCTs.....	84

5.2.3	Αναδείχθηκε ισχυρή συσχέτιση του συντελεστή απήχησης των περιοδικών δημοσίευσης των ΔΤ RCTs με την ποιότητα αναφοράς τους.....	84
5.2.4	Αναδείχθηκε συσχέτιση του μεγέθους του δείγματος των ΔΤ RCTs και της ποιότητάς τους μόνο στη μονοπαραγοντική ανάλυση	85
5.3	Περιορισμοί.....	85
5.4	Συμπέρασμα	86
6.	Βιβλιογραφία.....	87
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ		100

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1 Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

1.1.1 Ορισμός

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) ορίζεται η κάθε οξείας έναρξης εστιακή ή γενικευμένη διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες ή που οδηγεί σε θάνατο και οφείλεται αποκλειστικά σε αγγειακά αίτια [1]. Στο εξής, αυτός ο «παραδοσιακός» ορισμός του ΑΕΕ ενημερώθηκε και προσαρμόστηκε ώστε να περιλαμβάνει ιστολογικά και νευροαπεικονιστικά κριτήρια παράλληλα με τα κλινικά κριτήρια. Στα ΑΕΕ περιλαμβάνονται α) το Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ), β) η Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία και γ) η Υπαραχνοειδής Αιμορραγία [2], με σαφή υπεροχή σε συχνότητα των ισχαιμικών (85%), έναντι των υπολοίπων, αιμορραγικής φύσεως (15%) [3].

1.1.2 Επιδημιολογία

Το εγκεφαλικό επεισόδιο θεωρείται μια συχνή και ταυτόχρονα σοβαρή νευρολογική ασθένεια που αποτελεί σημαντική πηγή αναπηρίας και λειτουργικής βλάβης στην καθημερινή ζωή. Συνιστά τη δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτου, μετά την ισχαιμική καρδιακή νόσο και την πρώτη πιο κοινή αιτία αναπηρίας παγκοσμίως [4]. Συγκεκριμένα, προκαλεί το 9% του συνόλου των θανάτων σε όλο τον κόσμο, ενώ το ποσοστό των θανάτων που προξενούνται από ΑΕΕ στις δυτικές χώρες είναι 10-12%. Επίσης, το 12% αυτών των θανάτων συμβαίνει σε ανθρώπους ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Έχει υπολογιστεί ότι στις ανεπτυγμένες χώρες, τα ΑΕΕ αντιπροσωπεύουν το 2-4% του συνολικού κόστους της υγειονομικής περίθαλψης, ενώ στις βιομηχανικές χώρες εκφράζουν περισσότερο από το 4% των άμεσων δαπανών υγειονομικής περίθαλψης [5, 6]. Στις

ανεπτυγμένες χώρες, η μέση, προσαρμοσμένη ως προς την ηλικία, θνησιμότητα από ΑΕΕ είναι περίπου 50-100 ανά 100.000 άτομα ετησίως. Ωστόσο, υπάρχουν διαφορές μεταξύ των χωρών, για παράδειγμα, το 2005 στη Ρωσία, η θνησιμότητα για τις ηλικίες 30-69 ετών ήταν μεγαλύτερη από 180 ανά 100.000 άτομα, βάσει ποσοστών θανάτου, ενώ στον Καναδά ήταν μικρότερη από 15 ανά 100.000 άτομα. Τέτοιες ισχυρές γεωγραφικές παραλλαγές υποδηλώνουν διαφορές στον επιπολασμό γενετικών παραγόντων, παραγόντων κινδύνου, καθώς και στη διαχείριση του ΑΕΕ.

Είναι σημαντικό συνάμα να επισημανθεί ότι τα τελευταία 50 χρόνια και στις ανεπτυγμένες χώρες παρατηρείται συνεχής μείωση της θνησιμότητας από τα ΑΕΕ (σχετική μείωση 1% ετησίως έως τα τέλη της δεκαετίας του 1960, ακολουθούμενη από μια μεγαλύτερη μείωση έως και 5% ετησίως). Η πιο εύλογη εξήγηση για αυτή τη μείωση είναι ο βελτιωμένος έλεγχος των παραγόντων κινδύνου (ιδιαίτερος μέσω της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης), σε συνδυασμό με μια παράλληλη βελτίωση του βιοτικού επιπέδου. Επιπλέον, εκτιμάται ότι η θνησιμότητα από εγκεφαλικό επεισόδιο μειώνεται ταχύτερα από τη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου και υπολογίζεται ότι το 0,5% του πληθυσμού παγκοσμίως, ζει με τις συνέπειες ενός ΑΕΕ. Δεδομένων αυτών και σε συνδυασμό με το γεγονός ότι το ποσοστό των επιζώντων από ΑΕΕ πρόκειται να αυξηθεί ακόμα περισσότερο, θεωρείται βέβαιο ότι μελλοντικά θα εμφανιστούν αυξημένες απαιτήσεις στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και κοινωνικής πρόνοιας [6].

1.1.3 Ανατομία

1.1.3.1 Ανατομία Αρτηριών Εγκεφάλου

Οι κλινικές εκδηλώσεις των ΑΕΕ εξαρτώνται άμεσα από την ανατομική εντόπιση της βλάβης και, κατά συνέπεια, από τα αγγεία που έχει προσβληθεί. Συγκεκριμένα, αυτές προκύπτουν όταν διαταράσσεται η ροή αίματος της περιοχής του εγκεφάλου από τις αρτηρίες

που την αρδεύουν. Τα αγγεία του εγκεφάλου σχηματίζουν κλάδους δύο συστημάτων αιμάτωσης, του καρωτιδικού και του σπονδυλοβασικού συστήματος. Το αναστομωτικό δίκτυο που υφίσταται μεταξύ των εγκεφαλικών αρτηριών παραμένει ανενεργό υπό φυσιολογικές συνθήκες, ενώ σε περίπτωση βλάβης, οι παράγοντες που επηρεάζουν τη δυνατότητα κινητοποίησής του, είναι οι εξής: α) η ανατομική κατασκευή των αναστομών, που είναι πιθανό να διαφέρει από άτομο σε άτομο, β) η λειτουργική επάρκεια της συνολικής εγκεφαλικής κυκλοφορίας, που ενδέχεται να μην είναι ικανοποιητική, λόγω βλάβης των αγγείων, γ) η θέση της βλάβης, γιατί η πιθανότητα ικανοποιητικής παροχής μειώνεται σε περίπτωση απόφραξης τελικού κλάδου, λόγω έλλειψης επαρκών αναστομών, δ) η ταχύτητα εγκατάστασης της βλάβης, καθώς η βραδύτερη εγκατάσταση επιτρέπει την ενεργοποίηση του αναστομωτικού δικτύου και ε) η κατάσταση της γενικής κυκλοφορίας (καρδιακή λειτουργία, αρτηριακή πίεση), διότι τυχόν διαταραχές της συμβάλλουν στην επιδείνωση της ισχαιμίας [7].

1.1.3.2 Καρωτιδικό Σύστημα

Τόσο η δεξιά όσο και η αριστερή έσω καρωτίδα αρτηρία αποτελούν ουσιαστικά τη συνέχεια της κοινής καρωτίδας αρτηρίας μετά τον καρωτιδικό διχασμό, όπου η κοινή καρωτίδα αρτηρία χωρίζεται στην έσω και έξω καρωτίδα. Η μόνη διαφορά ανάμεσα στα δύο καρωτιδικά συστήματα είναι το γεγονός ότι η μεν δεξιά κοινή καρωτίδα εκφύεται από την ανώνυμη αρτηρία, ενώ η αριστερή συνήθως από το αορτικό τόξο απευθείας. Από τους δύο κλάδους της κοινής καρωτίδας αρτηρίας η μεν έξω καρωτίδα ουσιαστικά προορίζεται για την αιμάτωση του σπλαχνικού κρανίου, ενώ η έσω για την αιμάτωση του μεγαλύτερου τμήματος του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου και του οφθαλμού. Η έξω καρωτίδα, παρόλο που δεν συμβάλλει στην αιμάτωση του εγκεφάλου, εντούτοις συνεισφέρει μέσω της περιοφθαλμικής κυκλοφορίας στην ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας μεταξύ της έσω και της έξω καρωτίδας. Η έσω καρωτίδα μετά από μακρά πορεία (αυχενική, λιθοειδή, σηραγγώδη) καταλήγει στην ενδοκράνια μοίρα,

όπου δίνει τους μεγαλύτερους κλάδους της. Οι κυριότεροι κλάδοι της έσω καρωτίδας είναι η οφθαλμική αρτηρία, η οπίσθια αναστομωτική αρτηρία και η μέση εγκεφαλική αρτηρία. Οι δύο τελευταίες αποτελούν τα κύρια στελέχη που ευθύνονται για την αιμάτωση των ημισφαιρίων. Η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία κατανέμεται στην έσω επιφάνεια του ημισφαιρίου. Αποτελεί την αρτηρία διαμέσου της πρόσθιας αναστομωτικής αρτηρίας και δίνει διατιτραίνοντες κλάδους, για την αιμάτωση του πρόσθιου σκέλους της έσω κάψας, την κεφαλή του κερκοφόρου πυρήνα και την ωχρά σφαίρα, και φλοιικούς κλάδους, οι οποίοι κατανέμονται στην έσω επιφάνεια του εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Η μέση εγκεφαλική αρτηρία είναι ο μεγαλύτερος κλάδος της έσω καρωτίδας και δίνει διατιτραίνοντες κλάδους, για το οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας και τα βασικά γάγγλια, και φλοιικούς κλάδους, για την πλάγια επιφάνεια του ημισφαιρίου (εκτός από τον ινιακό λοβό), για την αιμάτωση του κινητικού και αισθητικού φλοιού (για το άνω άκρο και πρόσωπο) και την αιμάτωση της «αφασικής ζώνης» στην κροταφοβρεγματική περιοχή [7].

1.1.3.3 Σπονδυλοβασικό Σύστημα

Το σύστημα αυτό σχηματίζεται από τις σπονδυλικές αρτηρίες, οι οποίες ενώνονται στο κατώτερο τμήμα της γέφυρας και σχηματίζουν τη βασική αρτηρία. Από τις σπονδυλικές αρτηρίες ξεκινούν οι οπίσθιες κάτω παρεγκεφαλιδικές (PICA), ενώ οι σπονδυλικές αρτηρίες συμβάλλουν στον σχηματισμό της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας με κλάδους. Από τη βασική αρτηρία ξεκινούν διατιτραίνοντες κλάδοι, για τη βασική μοίρα του εγκεφαλικού στελέχους, καθώς και δύο περισπώμενοι κλάδοι: α) Η πρόσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία (AICA) και β) η άνω παρεγκεφαλιδική αρτηρία, οι οποίες μαζί με την οπίσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία αιματώνουν την καλυπτική μοίρα του εγκεφαλικού στελέχους. Στο ανώτερο τμήμα της η βασική αρτηρία χωρίζεται στις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες, δεξιά και αριστερά,

για την αιμάτωση της έσω και κάτω επιφάνειας του κροταφικού και του ινιακού λοβού και την αιμάτωση του μεσεγκεφάλου, του θαλάμου και της υποθαλάμιας περιοχής.

1.1.3.4 Παράπλευρα Δίκτυα

A) Εξάγωνο του Willis. Οι αναστομώσεις των δύο καρωτιδικών με το σπονδυλοβασικό σύστημα σχηματίζουν στη βάση του εγκεφάλου το εξάγωνο/κύκλο του Willis. Το πρόσθιο μισό του εξαγώνου σχηματίζεται από την πρόσθια αναστομωτική αρτηρία, από τα αρχικά τμήματα των πρόσθιων εγκεφαλικών και από την τελική μοίρα των έσω καρωτίδων αρτηριών. Το οπίσθιο μισό του εξαγώνου σχηματίζεται από τις δυο οπίσθιες αναστομωτικές αρτηρίες και από τα αρχικά τμήματα των οπίσθιων εγκεφαλικών αρτηριών και το κορυφαίο τμήμα της βασικής αρτηρίας.

B) Αναστομώσεις στις οριακές περιοχές μεταξύ μέσης-πρόσθιας και μέσης-οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας.

Γ) Περιοφθαλμική κυκλοφορία. Είναι αναστομώσεις μεταξύ κλάδων της έξω και έσω καρωτίδας αρτηρίας μέσω της οφθαλμικής αρτηρίας [7].

1.1.4 Ακτινοδιαγνωστική - Διαφοροδιάγνωση

Όπως προαναφέρθηκε στην ενότητα του ορισμού (**παράγραφος 1.1.1**), τα ΑΕΕ διακρίνονται σε ισχαιμικά και αιμορραγικά, με βάση το μηχανισμό επέλευσής τους, καθώς και τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της βλάβης. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ οφείλονται σε μείωση ή διακοπή της παροχής αίματος προς τον εγκεφαλικό ιστό, ως αποτέλεσμα θρόμβωσης ή εμβολής ενός αγγείου, ενώ τα αιμορραγικά ΑΕΕ προκαλούνται από ρήξη του τοιχώματος του εγκεφαλικού αγγείου, με συνέπεια την εξαγγείωση αίματος είτε μέσα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα είτε στον υπαραχνοειδή χώρο [6].

Ο κλινικός διαχωρισμός των επιμέρους μορφών ΑΕΕ προκύπτει με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε μορφής τους. Συγκεκριμένα, το ΙΑΕΕ έχει κλινικές εκδηλώσεις που αντανακλούν τη δυσλειτουργία της συγκεκριμένης ανατομικής περιοχής που αρδεύεται από την αρτηρία που αποφράχθηκε, ενώ στο αιμορραγικό ΑΕΕ η κλινική εικόνα δεν αντιστοιχεί σε περιοχή άρδευσης συγκεκριμένης αρτηρίας και προκαλεί χωροκατακτητικά πίεση των γειτονικών περιοχών. Η διάκριση μεταξύ των διαφόρων μορφών ΑΕΕ έχει ιδιαίτερη σημασία, κυρίως λόγω του γεγονότος ότι η θεραπευτική διαχείριση είναι αντιδιαμετρικά αντίθετη στην κάθε περίπτωση. Επιπλέον σημαντικές διαφορές εντοπίζονται στην πρόγνωση και την πρόληψη του ΑΕΕ [8].

Η συμβολή της τεχνολογίας και ειδικότερα η εισαγωγή της Αξονικής Τομογραφίας (CT) και της Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) στην ιατρική, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διάκριση των μορφών ΑΕΕ. Παρόλο που η CT χρησιμοποιείται πρωτίστως στη διάγνωση του εγκεφαλικού επεισοδίου κατά τα τελευταία 30 χρόνια, η MRI θεωρείται πλέον τόσο χρήσιμη όσο η CT, αν όχι και περισσότερο [6,8].

Η CT αποτελεί ακτινογραφική μέθοδο, που λαμβάνει τομογραφικές εικόνες του εγκεφάλου και άλλων περιοχών του σώματος πάχους λίγων χιλιοστών, με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή. Το ENY, η λευκή και η φαιά ουσία παράγουν διαφορετικής πυκνότητας σκιάσεις με τις οποίες και απεικονίζονται. Με την CT μπορούν να αναγνωρισθούν αλλοιώσεις μεγέθους ακόμα και 5mm, ανάλογα με την πυκνότητα τους. Επίσης, μπορεί να εντοπιστεί η παθολογική διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού με την τεχνική της ενισχυμένης αντίθεσης, μετά από ενδοφλέβια έγχυση ιωδιούχου ακτινοσκιαγραφικής ουσίας. Η CT αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τον προσδιορισμό της ύπαρξης ανατομικών διαταραχών του εγκεφάλου, διότι δύναται να διαπιστωθεί η παρουσία ενδοεγκεφαλικών μαζών, να υπολογισθεί το μέγεθος των κοιλιών του εγκεφάλου, να διακριθεί η αιμορραγία από το έμφρακτο και να εκτιμηθεί ο βαθμός της εγκεφαλικής ατροφίας. Επιπροσθέτως, ανιχνεύεται

συνήθως η παρουσία αίματος στον υπαραχνοειδή χώρο και διακρίνονται εύκολα οι αλλοιώσεις της υπόφυσης και των οφθαλμικών κογχών. Ωστόσο, πολύ συχνά η CT δεν εντοπίζει αλλοιώσεις με διάμετρο μικρότερη από 5mm, με αποτέλεσμα τα πολύ πρόσφατα έμφρακτα και αιματώματα να μην προκαλούν σκιαγραφική αντίθεση και διαλανθάνουν της προσοχής των ιατρών [8].

Η MRI εφαρμόζεται σε ολοένα περισσότερα κέντρα και πιθανόν να εκτοπίσει και να αντικαταστήσει την CT στο εγγύς μέλλον. Δεν επηρεάζεται από τα οστά, δεν απαιτεί έγχυση σκιαγραφικών ουσιών και μπορεί να εφαρμοσθεί σε όλα τα επίπεδα. Διαθέτει καλύτερη διακριτική ικανότητα από την αξονική τομογραφία και πολλές φορές αποκαλύπτει αλλοιώσεις, οι οποίες με την CT δεν ανιχνεύονται [8]. Στα μειονεκτήματα της MRI εγκεφάλου περιλαμβάνονται: α) το υψηλό κόστος (αγοράς και συντήρησης του τομογράφου), β) μεγάλη χρονική διάρκεια διενέργειας ορισμένων ακολουθιών, γεγονός που απαιτεί τη συνεργασία του ασθενούς, οποίος πρέπει να παραμείνει ακίνητος για 20-40 λεπτά και γ) η απαίτηση σύνθετης γνώσης φυσικών παραμέτρων, υπολογιστών, μαθηματικών, φυσιολογίας και ανατομίας για την σωστή χρήση αυτού του μηχανήματος από εξειδικευμένο προσωπικό. Για τους ανωτέρω λόγους η εισαγωγή της σε όλα τα νοσοκομεία που υποδέχονται ασθενείς με ΑΕΕ πραγματοποιείται σταδιακά, σε βάθος ετών και όχι άμεσα.

1.2 Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

1.2.1 Ορισμός

Γενικά, με τον όρο Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ) ορίζεται η απόφραξη μίας αρτηρίας που αρδεύει είτε τον εγκέφαλο, είτε τον αμφιβληστροειδή, είτε τον νωτιαίο μυελό και οδηγεί σε εστιακό έμφρακτο ενός ιστού και σε αντίστοιχο αιφνίδιο νευρολογικό έλλειμμα [3]. Επιπλέον, δύναται να διακριθεί σε σφαιρικό ή εστιακό, ανάλογα με την ανατομική επέκταση της βλάβης. Στην πρώτη περίπτωση η διαταραχή αφορά ολόκληρο τον εγκέφαλο, ενώ στην δεύτερη η εγκεφαλική ισχαιμία περιορίζεται στην περιοχή άρδευσης του συγκεκριμένου αρτηριακού κλάδου [9]. Και στις δύο περιπτώσεις, το αποτέλεσμα είναι η ανεπαρκής παροχή οξυγόνου και γλυκόζης στην ισχαιμώσα περιοχή [3].

1.2.2 Ταξινόμηση

Η δημιουργία συστημάτων ταξινόμησης ΙΑΕΕ προέκυψε τόσο από τις ανάγκες μίας κλινικής μελέτης, του Org 10172, για τη Θεραπεία Οξέος Εγκεφαλικού Επεισοδίου (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST), όσο και από επιδημιολογικές μελέτες της κοινότητας Oxfordshire (the Oxfordshire Community Stroke Project, OCSP). Τα κριτήρια TOAST (**Πίνακας 1**) προσδιορίζουν τον πιο πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό βάσει κλινικών ευρημάτων και αποτελεσμάτων, ενώ η ταξινόμηση OCSP (**Πίνακας 2**) βασίζεται αποκλειστικά σε κλινικά ευρήματα [10-15]. Εν όψει των ραγδαίων εξελίξεων στις απεικονιστικές τεχνικές τα κριτήρια TOAST και οι ταξινομήσεις OCSP πρόκειται να ανανεωθούν στο εγγύς μέλλον [16].

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ΙΑΕΕ με παθοφυσιολογικά κριτήρια (κριτήρια TOAST).

Κριτήρια TOAST (Κλινική μελέτη ενδοφλεβίου αντιπηκτικού Org 10172 στη θεραπεία του ΑΕΕ)
<i>Αθηροσκλήρωση μεγάλης αρτηρίας (έμβολο ή θρόμβωση)</i>
<i>Καρδιοεμβολισμός (υψηλού κινδύνου ή μεσαίου κινδύνου)</i>
<i>Απόφραξη μικρών αγγείων ή νόσος των μικρών διατρηαινόντων αρτηριών (κενοχωριώδη ισχαιμικά έμφρακτα)</i>
<i>Εγκεφαλικό από άλλη καθορισμένη αιτία (πχ. στα πλαίσια αγγειίτιδας, συστηματικών νοσημάτων, θρομβοφιλίας)</i>
<i>Εγκεφαλικό απροσδιόριστης αιτίας, παρά τη διενέργεια του σχετικού διαγνωστικού ελέγχου.</i>

Πίνακας 2. Ταξινόμηση ΙΑΕΕ με κλινικά κριτήρια (κριτήρια OCSF).

Ταξινόμηση Oxfordshire/Bamford	
TACI (Ολικό Πρόσθιο Ισχαιμικό Έμφρακτο)	<i>Περιορισμένη ανώτερη εγκεφαλική λειτουργία (δυσφαγία, αναριθμησία, οπτικοχωρητικές ανωμαλίες) Ομώνυμο έλλειμμα οπτικού πεδίου Μονόπλευρο κινητικό ή αισθητικό έλλειμμα, τουλάχιστον 2 περιοχών του προσώπου, χεριού και ποδιού</i>
LACI (Πρόσθιο Κενοχωριώδες Έμφρακτο)	<i>Αμιγώς Κινητικό Εγκεφαλικό ή Αμιγώς Αισθητικό Εγκεφαλικό ή Συνδυασμός Αισθητικού-Κινητικού</i>

<p>PACI <i>(Μερικό Πρόσθιο Ισχαιμικό Έμφρακτο)</i></p>	<p><i>Μόνο 2 συμπτώματα από τα TACI ή Ανώτερη εγκεφαλική δυσλειτουργία (μοναδική) ή Κινητικό/ Αισθητικό Έλλειμμα πιο περιορισμένο απ' τα LACI</i></p>
<p>POCI <i>(Ισχαιμικό Έμφρακτο Οπίσθιας Κυκλοφορίας)</i></p>	<p><i>Κάθε: Ομόπλευρη παράλυση κρανιακού νεύρου με αντίπλευρο κινητικό/αισθητικό έλλειμμα Αμφοτερόπλευρο κινητικό/αισθητικό έλλειμμα Διαταραχή συζυγών κινήσεων οφθαλμών Παρεγκεφαλική δυσλειτουργία χωρίς ομόπλευρο έλλειμμα από τις μακρές ίνες Μεμονωμένο ομώνυμο έλλειμμα οπτικού πεδίου</i></p>

1.2.3 Παθοφυσιολογία

Η εγκεφαλική ισχαιμία οφείλεται σε μείωση της αιματικής ροής που διαρκεί πάνω από μερικά δευτερόλεπτα. Τα νευρολογικά συμπτώματα εκδηλώνονται σε δευτερόλεπτα λόγω του ότι οι νευρώνες στερούνται γλυκόζης και έτσι η έλλειψη ενέργειας εμφανίζεται ταχέως. Αν η διακοπή της ροής του αίματος διαρκέσει περισσότερο από μερικά λεπτά, προκύπτει έμφρακτο και θάνατος του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Η οξεία απόφραξη ενός ενδοκράνιου αγγείου προκαλεί μείωση της ροής του αίματος στην περιοχή του εγκεφάλου που αιματώνει. Το μέγεθος της μείωσης της ροής εξαρτάται από την παράπλευρη κυκλοφορία, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με την ανατομία των αγγείων και την περιοχή της απόφραξης [6].

Το κρίσιμο όριο αιματικής εγκεφαλικής ροής είναι τα 20mL/100g ιστού ανά λεπτό. Με τιμές <20mL/100g ιστού ανά λεπτό προκαλείται ισχαιμία χωρίς έμφρακτο, εκτός αν παραταθεί για ώρες ή ημέρες. Με τιμές <16mL/100g ιστού ανά λεπτό, εκδηλώνεται έμφρακτο μέσα σε 1 ώρα, ενώ η πτώση της αιματικής εγκεφαλικής ροής στο μηδέν οδηγεί σε θάνατο του εγκεφαλικού παρεγχύματος σε 4 έως 10 λεπτά. Αν η αιματική ροή βελτιωθεί, πριν νεκρωθεί ένας σημαντικός αριθμός εγκεφαλικών κυττάρων, ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει παροδικά μόνο συμπτώματα, δηλαδή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο ιστός που περιβάλλει την κεντρική περιοχή του εμφράκτου είναι ισχαιμικός, αλλά μπορεί να ανακτήσει τη λειτουργία του και αναφέρεται ως λυκοφωτική περιοχή (penumbra). Μάλιστα, το μέγεθός της είναι δυνατό να απεικονισθεί και να προσδιοριστεί με τη διενέργεια MRI εγκεφάλου [17-19].

1.2.4 Διάγνωση

Η έναρξη της συμπτωματολογίας ενός ΙΑΕΕ είναι κατά κανόνα αιφνίδια. Η ολοκλήρωση της κλινικής εικόνας συχνά επιτελείται σε διάστημα μερικών λεπτών έως αρκετών ωρών και η διάρκεια των συμπτωμάτων ποικίλλει. Το επεισόδιο ονομάζεται εγκαταστημένο ΑΕΕ, όταν μένει μόνιμο νευρολογικό έλλειμμα. Εάν το νευρολογικό έλλειμμα διαρκεί μόνο λίγα λεπτά ή κάποιες ώρες, μέχρι και 24 ώρες, θεωρείται ένα παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο που προκαλείται από την προσωρινή διακοπή της παροχής αίματος προς τον εγκέφαλο. Επίσης, η αρχική συμπτωματολογία ενός εγκατεστημένου ΑΕΕ είναι δυνατόν να παρουσιάζει επιδείνωση κατά τις πρώτες ημέρες. Η περίπτωση αυτή χαρακτηρίζει ένα εξελισσόμενο ΑΕΕ [20].

Όπως προαναφέρθηκε, οι κλινικές εκδηλώσεις ενός ισχαιμικού ΑΕΕ εξαρτώνται από τον αρτηριακό κλάδο που υφίσταται απόφραξη. Για τον λόγο αυτό η παρατήρηση της κλινικής εικόνας της εγκεφαλικής ισχαιμίας ποικίλλει και χρήζει ιδιαίτερης προσοχής για την ορθή διάγνωση. Ο συνδυασμός της λεπτομερούς νευρολογικής εξέτασης με τη συνετή επιλογή των

επιβεβαιωτικών εργαστηριακών εξετάσεων μπορεί να οδηγήσει στην ακριβή διάγνωση ενός ΙΑΕΕ.

Τα σημαντικότερα διαγνωστικά ερωτήματα που οφείλουν να εξετασθούν είναι τα ακόλουθα: α) πρόκειται για ΙΑΕΕ; β) αν πρόκειται για ΙΑΕΕ είναι παροδικό, εξελισσόμενο ή ολοκληρωμένο; γ) αν είναι ολοκληρωμένο, ποια είναι η έκταση του; δ) ποια είναι η αιτιολογία του και ποια άμεσα και μεταγενέστερα μέτρα πρέπει να ληφθούν [20];

1.2.4.1 Νευρολογική Εξέταση

Η εξέταση οφείλει να περιλαμβάνει όλους τους βασικούς τομείς της λειτουργίας του νευρικού συστήματος. Αρχικά, εκτιμάται το επίπεδο της εγρήγορσης και η ψυχονοητική κατάσταση. Κατόπιν, ελέγχονται ο προσανατολισμός του ασθενούς στον χώρο, στον χρόνο και στα πρόσωπα, η πρόσφατη μνήμη και η αφαιρετική ικανότητα. Επιπλέον, είναι σημαντικό να παρατηρείται η στάση και η βάδιση του ασθενούς και να εξετάζονται οι εγκεφαλικές συζυγίες. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να ελέγχονται η οπτική οξύτητα και τα οπτικά πεδία και να πραγματοποιείται βυθοσκόπηση με σκοπό την αναζήτηση ανωμαλιών των αιμοφόρων αγγείων, του αμφιβληστροειδούς ή της οπτικής θηλής. Επίσης, είναι απαραίτητο να εξετασθούν με γρήγορο ρυθμό η κινητικότητα των κορών, οι οφθαλμικές κινήσεις, το αντανακλαστικό του κερατοειδούς, οι κινήσεις της κάτω γνάθου, οι μύες του προσώπου, η ακοή, η κατάποση, η ομιλία και η αναπνοή.

Η μυϊκή ισχύς και η εν τω βάθει αισθητικότητα των άνω άκρων μπορούν εύκολα να εκτιμηθούν, όταν ο ασθενής εκτείνει τα χέρια του προς τα εμπρός σε υπτιασμό με ανοικτά τα δάκτυλα. Αν με τα μάτια κλειστά δεν παρατηρηθούν πτώση κάποιου άνω άκρου, τρόμος ή ακούσιες κινήσεις των δακτύλων, και αν ο ασθενής μπορεί να φέρει, με γρήγορες αλληλοδιάδοχες κινήσεις, τον δείκτη στη μύτη του και στο δάκτυλο του ιατρού, τότε είναι πιθανό να μην έχει νευρολογικές διαταραχές των άνω άκρων, εφ' όσον δεν αναφέρει και

ενοχλήματα. Σε περίπτωση που αναφέρεται αδυναμία ή απώλεια της αισθητικότητας, απαιτείται να εξετάζονται ιδιαίτερα οι μύες. Η αισθητικότητα μπορεί ακόμη να εκτιμηθεί από την ικανότητα του ασθενούς να αναγνωρίζει, με κλειστά μάτια, αντικείμενα που τοποθετούνται στο χέρι του, να αντιλαμβάνεται την θέση των άκρων του και τις δονήσεις. Ο έλεγχος των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών του δικεφάλου, του τρικεφάλου, του βραχιονοκερκιδικού, του επιγονατιδικού και του Αχιλλείου αποτελεί ικανοποιητική αδρή διαγνωστική δοκιμασία.

Η εξέταση του πελματιαίου αντανακλαστικού είναι σημαντική για σημείο βλάβης της πυραμιδικής οδού, Babinski, ενώ στις άκρες χείρες είναι επιτακτική η αναζήτηση του σημείου Hoffman. Η δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος και οι λειτουργίες των σφιγκτήρων χρειάζεται να εξετάζονται συνήθως στα πλαίσια της γενικής παθολογικής εξέτασης, αλλά η αναζήτηση ιστορικού σφιγκτηριακών διαταραχών, η προσεκτική εξέταση του τόνου και της εκούσιας σύσπασης των σφιγκτήρων, καθώς και της αντανακλαστικής σύσπασης του δακτυλίου, κατέχουν μεγάλη διαγνωστική σημασία. Τέλος, η ψηλάφηση και η ακρόαση των καρωτίδων, της αορτής και των περιφερικών σφυγμών είναι αναγκαία, διότι ενδέχεται να αποκαλύψει την ύπαρξη παθήσεων των αγγείων [21].

1.2.4.2 Κλίμακες αξιολόγησης

Τα τελευταία χρόνια η ύπαρξη 2 κλιμάκων έχει διευκολύνει την αξιολόγηση της σοβαρότητας ενός ΙΑΕΕ:

Η Κλίμακα Εγκεφαλικού Επεισοδίου των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) αποτελεί ένα ποσοτικό μέσο μέτρησης της νευρολογικής δυσλειτουργίας ή ελλείμματος μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, σε πολλαπλούς τομείς, συμπεριλαμβανομένων κινητικών, αισθητηριακών, οπτικών και γλωσσικών

λειτουργιών. Οι μετρήσεις κυμαίνονται από 0 έως 42, με την υψηλότερη βαθμολογία να δείχνει πιο σοβαρό νευρολογικό έλλειμμα [22,23].

Η τροποποιημένη κλίμακα Rankin (mRS) χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της ανικανότητας μετά από ένα ΑΕΕ, με βαθμολογία από 0 έως 6, όπου το 0 δεν υποδεικνύει συμπτώματα ή αναπηρία. Ακολουθεί η υπόδειξη των ανάλογων βαθμίδων (**Πίνακας 3**) [24,25].

Πίνακας 3. Τροποποιημένη κλίμακα Rankin (mRS).

1	Υπάρχουν συμπτώματα αλλά χωρίς αναπηρία
2	Εντοπίζεται ελαφρά αναπηρία, αλλά δεν απαιτείται βοήθεια
3	Εντοπίζεται μέτρια αναπηρία και απαιτείται κάποια βοήθεια σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, αλλά υπάρχει η ικανότητα για ανεξάρτητο περπάτημα
4	Εντοπίζεται μετρίως σοβαρή αναπηρία και ανικανότητα για περπάτημα ή φροντίδα σωματικών αναγκών χωρίς βοήθεια
5	Εντοπίζεται σοβαρή αναπηρία, ο ασθενής είναι κλινήρης και απαιτείται συνεχής φροντίδα
6	Θάνατος

1.2.4.3 Απεικονιστικές Μέθοδοι

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι μέθοδοι απεικόνισης του εγκεφάλου επιβεβαιώνουν σε μεγάλο βαθμό αν ο ασθενής, εν τέλει, είχε υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο και όχι πάθηση που το μιμείται. Όπως προαναφέρθηκε (**παράγραφος 1.1.4**), η σάρωση με CT είναι προς το παρόν περισσότερο διαθέσιμη σε σχέση με την MRI και μπορεί να αποκλείσει παθήσεις που μιμούνται εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως εγκεφαλικούς όγκους και υποσκληρίδια αιματώματα και να διαχωρίσει την εγκεφαλική ισχαιμία από την αιμορραγία. Επιπλέον, η απεικόνιση του

εγκεφάλου με CT ή MRI δύναται να εντοπίσει τις περιοχές του εγκεφαλικού εμφράκτου και της αιμορραγίας. Η απεικόνιση των αυχενικών και ενδοκρανιακών αρτηριών και φλεβών, με εστίαση σε εκείνες που τροφοδοτούν την περιοχή του αγγειακού τραυματισμού, μπορεί να εντοπίσει αποφρακτικές αγγειακές αλλοιώσεις και να αναδείξει αγγειακές δυσπλασίες και ανευρύσματα [2].

Η αγγειακή απεικόνιση πραγματοποιείται και με τη χρήση υπερηχογραφήματος (duplex Doppler) των αιμοφόρων αγγείων του τραχήλου και διακρανιακό Doppler των ενδοκρανιακών αρτηριών, με CT αγγειογραφία, αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού, καθώς και με ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (digital subtractive angiography, DSA). Η αξιόπιστη απεικόνιση των αγγείων κρίνεται κεφαλαιώδους σημασίας, διότι παρέχει τη δυνατότητα λήψης θεραπευτικών αποφάσεων. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η επιλογή μεταξύ θρομβολυτικής θεραπείας και μηχανικής θρομβεκτομής, όπου η πρώτη ενδείκνυται σε ΙΑΕΕ μικρών αρτηριακών κλάδων, ενώ η δεύτερη σε ΙΑΕΕ μεγάλων αρτηριακών κλάδων.

Η υπόθεση ότι υπάρχει ένα αυστηρό χρονικό παράθυρο θεραπείας του εγκεφάλου για το οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο ανατρέπεται από τη σύγχρονη βιβλιογραφία και τα σύγχρονα απεικονιστικά ευρήματα μέσω της απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία διάχυσης (DWI). Η ακολουθία αυτή, επισημαίνει τις αλλαγές στους ιστούς μετά από λίγα λεπτά έως και ημέρες μετά από παροδικά ή μόνιμα ισχαιμικά ΙΑΕΕ [26,27]. Επί του παρόντος, η διενέργεια πολλαπλών ακολουθιών ταχείας μαγνητικής τομογραφίας χρησιμεύει ως βιοδείκτης για την επείγουσα ταυτοποίηση του μόνιμα ισχαιμικού ιστού, καθώς και του βιώσιμου ιστού που διατρέχει κίνδυνο, τη λυκοφωτική ζώνη (penumbra) [28]. Η αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού, η DWI, η τεχνική καταστολής σήματος υγρών (fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) και η σταθμισμένη για αιμάτωση MRI χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση

«αναντιστοιχίας», η οποία προσδιορίζει την περιοχή του δυνητικά αναστρέψιμου ιστού που ισχαιμεί [29].

Τα ευρήματα των προαναφερθέντων απεικονιστικών ακολουθιών συγκρίνονται και με τις αντίστοιχες «αναντιστοιχίες» της CT, της CT αγγειογραφίας και της CT αιμάτωσης. Η αξιολόγηση όλων αυτών των απεικονιστικών μεθόδων βασίζεται στην υπόθεση ότι εάν η παροχή αίματος δεν αποκατασταθεί, η λυκοφωτική ζώνη θα οδηγηθεί τελικά σε μόνιμη βλάβη και θα προκύψει κατά συνέπεια αρνητική κλινική έκβαση στον ασθενή [30].

Η εξέλιξη στην εκτίμηση των μεθόδων χαρτογράφησης της αιματικής ροής στοχεύει στο διαχωρισμό της καλοήθους ολιγαιμίας από τη λυκοφωτική ζώνη, καθώς και του ισχαιμικού πυρήνα από τη λυκοφωτική ζώνη, η οποία προσδιορίζει τον όγκο του δυνητικά σωζόμενου ιστού [28,31]. Ακόμα, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η αναντιστοιχία των όγκων ιστού χρησιμοποιείται ως ακτινογραφικός δείκτης της λυκοφωτικής ζώνης.

Σε ένα ΙΑΕΕ, η ακτινογραφική εξέταση αναμένεται ιδανικά να εντοπίσει σχετικά μικρότερους όγκους μη αναστρέψιμου ισχαιμικού πυρήνα και μεγάλους όγκους διασωζόμενης λυκοφωτικής ζώνης, οι οποίοι θα επωφεληθούν από την εντατική προσπάθεια επαναιμάτωσης. Επίσης, η βέλτιστη μέθοδος θα αναδείκνυε την παρουσία, τη θέση και την έκταση της αιμορραγίας· το μέγεθος και τη θέση ενός ισχαιμικού πυρήνα που οδηγείται προς δημιουργία εμφράκτου· το μέγεθος και τον όγκο της λυκοφωτικής ζώνης· και τη γεωγραφική κατανομή της αγγειακής απόφραξης ή της ροής. Ωστόσο και με τα υπάρχοντα δεδομένα, καμία απεικονιστική παράμετρος δεν επιτυγχάνει αυτό τον στόχο με επάρκεια, για να χρησιμοποιηθεί στην επιλογή ασθενών για ειδικές θεραπείες [28].

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων νευροαπεικόνισης του ΙΑΕΕ περιπλέκεται και από ανωμαλίες που μπορεί να μιμούνται το ΙΑΕΕ. Τέτοια μιμητικά φαινόμενα αποτελούν πιο συχνά παθογένειες όπως λοιμώξεις, κύστες ή αποστήματα που εμφανίζουν συντελεστή διάχυσης, χαμηλότερο από τις κανονικές τιμές του [32-34]. Ολοκληρώνοντας τους περιορισμούς της

σύγχρονης απεικόνισης απαιτείται να τονιστεί πως η MRI έχει περιορισμένη ευαισθησία που κυμαίνεται από 45 έως 73%, ιδιαίτερα όταν εκτελείται νωρίς. Μάλιστα, ακόμη και με επαναλαμβανόμενη λήψη απεικονίσεων, ένα σημαντικό ποσοστό των MRI (14%) θα εξακολουθήσει να παρουσιάζεται ψευδώς φυσιολογικό [35].

1.2.4.4 Διαγνωστικά προβλήματα

Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη διάγνωση ενός ΙΑΕΕ είναι κομβικής σημασίας για την εξέλιξη του περιστατικού, καθώς η έκβασή του εξαρτάται από την άμεση έναρξη της θεραπείας. Δυστυχώς, η διερεύνηση της διάγνωσης δεν επιτυγχάνεται στον κατάλληλο χρόνο, καθώς υπάρχουν αντικειμενικά προβλήματα που αφορούν και τη φύση της νόσου, αλλά και την υποδομή των νοσοκομείων που υποδέχονται ασθενείς με ΙΑΕΕ.

Η σημαντικότερη δυσκολία για την άμεση διάγνωση ενός ΙΑΕΕ είναι η καθυστερημένη προσέλευση του ασθενή στο Νοσοκομείο. Τις περισσότερες φορές, το ΙΑΕΕ είναι ανώδυνο με ύπουλη έναρξη, με αποτέλεσμα ο ασθενής ή οι οικείοι του να αργούν να αντιληφθούν τα πρώτα συμπτώματα και κατά συνέπεια να καθυστερούν τη διακομιδή του. Μάλιστα, είναι πολύ πιθανό, η έναρξή του να συμβεί κατά τη διάρκεια της νύχτας, όσο ο ασθενής κοιμάται (wake up stroke) και να απωλέσει επιπλέον πολύτιμο χρόνο. Σε αυτή την περίπτωση, στο πρόσφατο παρελθόν, πριν την εισαγωγή της MRI (ακολουθίες diffusion/perfusion) στη διάγνωση και στη διαδικασία λήψης θεραπευτικών αποφάσεων, ο ασθενής δεν ξεκινούσε θεραπεία λόγω της απώλειας του χρονικού παραθύρου που όριζε η βιβλιογραφία [30-33].

Επιπλέον, λόγω των περιορισμών της MRI, που αναφέρθηκαν και στην **παράγραφο 1.1.4**, αρκετά νοσοκομεία που υποδέχονται ασθενείς με ΙΑΕΕ δεν διαθέτουν μαγνητικό τομογράφο ή είναι δυνατόν να μην έχουν διαθέσιμο. Οπότε, ο ασθενής είτε αναμένει τη διαθεσιμότητα, είτε διακομίζεται σε άλλα κέντρα που διαθέτουν μαγνητικό τομογράφο, με κοινό αποτέλεσμα και πάλι την απώλεια πολύτιμου χρόνου.

1.2.5 Παράγοντες Κινδύνου

Είναι γεγονός πως οι παράγοντες κινδύνου του ΑΕΕ αυξάνονται ολοένα και περισσότερο στην παρούσα εποχή. Πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης και εγκεφαλικής ισχαιμίας. Το κάπνισμα αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου, στον οποίο και υπάρχει αναλογική συσχέτιση της ποσότητας και της διάρκειας με την συχνότητα ΑΕΕ. Σε ΑΕΕ προδιαθέτουν επίσης το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η κολπική μαρμαρυγή, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερχοληστερολαιμία (οικογενούς ή μη αιτιολογίας). Επιπλέον, η αύξηση των λιπιδίων συμβάλλει σημαντικά στην εκδήλωση αγγειακής νόσου [36,37].

Επιπρόσθετοι προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η μεγάλη ηλικία, η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η απουσία λιποπρωτεϊνών μεγάλης πυκνότητας από τον ορό του αίματος (HDL) και ο υψηλός αιματοκρίτης. Συγκεκριμένα, αυξημένος αιματοκρίτης (Hct >55%) και αυξημένα λευκοκύτταρα (WBC >10χιλ./mm³) σχετίζονται με πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου [36]. Εν τέλει, στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η κατάχρηση αλκοόλ, η χρήση αντισυλληπτικής φαρμακευτικής αγωγής σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και ιδίως σε γυναίκες που συγχρόνως καπνίζουν [38].

1.2.6 Πρόληψη

1.2.6.1 Πρωτογενής πρόληψη

Η σταθερή μείωση της θνησιμότητας από το ΙΑΕΕ οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου και ειδικότερα της αρτηριακής υπέρτασης. Η κατάλληλη ρύθμιση άλλων παραγόντων κινδύνου όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η χοληστερόλη, ο διαβήτης, η κολπική μαρμαρυγή και η μείωση των ποσοστών καπνίσματος θα μπορούσαν συνάμα να συμβάλλουν στην περιορισμένη θνησιμότητα.

Αποδεικτικά στοιχεία για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο, προτείνουν τη χρήση βαρφαρίνης για ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, μείωση λιπιδίων με στατίνες σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ισχαιμική καρδιακή νόσο και χρήση ασπιρίνης σε γυναίκες ηλικίας 45 ετών και άνω [35,38].

1.2.6.2 Δευτερογενής πρόληψη

Τα τελευταία 30 χρόνια, η πρόληψη του υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου υπήρξε μία από τις σημαντικότερες θεραπευτικές εξελίξεις στη διαχείριση του εγκεφαλικού επεισοδίου. Έως το 1977, δεν υπήρχε αποδεδειγμένη δευτερογενής στρατηγική πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου. Η ασπιρίνη εισήχθη το 1978, η ασπιρίνη συν διπυριδαμόλη το 1987, η βαρφαρίνη για ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή το 1993, η καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή για συμπτωματική στένωση καρωτίδας αρτηρίας άνω του 70% το 1991, η κλοπιδογρέλη το 1996, η μείωση της αρτηριακής πίεσης με περινδοπρίλη και ινδαπαμίδη ή ραμιπρίλη το 2001 και η μείωση της χοληστερόλης με την ατορβαστατίνη το 2006. Ως εκ τούτου, διατίθεται μια εξαιρετικά αποτελεσματική σειρά από δευτερεύουσες στρατηγικές πρόληψης, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς πληρούν τις προϋποθέσεις για τουλάχιστον μια και πολλοί για έως και τρεις ή περισσότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις [39,40].

1.2.7 Θεραπεία ΙΑΕΕ

1.2.7.1 Γενικά Μέτρα

Ο ασθενής με πιθανό ΙΑΕΕ απαιτείται να διακομίζεται επειγόντως στο πλησιέστερο τριτοβάθμιο Νοσοκομείο, ενώ επιβάλλεται η άμεση έναρξη θεραπείας [39]. Η αποτελεσματική εφαρμογή των γενικών υποστηρικτικών μέτρων έχει μεγάλη σημασία και καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την τελική έκβαση ενός ΙΑΕΕ, δεδομένου ότι, προς το παρόν τουλάχιστον, οι δυνατότητες αιτιολογικής θεραπευτικής παρέμβασης είναι περιορισμένες.

Οι Ευρωπαϊκές και οι Αμερικάνικες οδηγίες αντιμετώπισης του ΙΑΕΕ αναφέρουν πως ο ασθενής πρέπει: α) να υποστηρίζεται αναπνευστικά, β) να αντιμετωπίζεται τυχόν αύξηση της θερμοκρασίας του σώματός του και τυχόν εστία λοίμωξης, γ) να ελαττώνεται σταδιακά η γλυκόζη του αίματός του με φυσιολογικό ορό και να πραγματοποιείται τιτλοποίηση ινσουλίνης ή να ρυθμίζονται τυχόν υπογλυκαιμικά επεισόδια. Παράλληλα ενδείκνυται δ) να μην χορηγούνται υποτονικά διαλύματα για αποφυγή οιδήματος και ε) να μην ρυθμίζεται η αρτηριακή υπέρταση μετά το ΙΑΕΕ, εάν η συστολική πίεση δεν είναι >200-220mmHg ή η διαστολική πίεση >120mmHg. Η αρτηριακή πίεση-στόχος είναι περίπου 180/100-105 mmHg σε υπερτασικούς ασθενείς και 160-180/90-100mmHg σε μη-υπερτασικούς, ενώ πριν την έναρξη θρομβόλυσης, η ιδανική αρτηριακή πίεση είναι χαμηλότερη από 180/110mmHg. Συγχρόνως, είναι σημαντικό να λαμβάνονται μέτρα για τις δευτερεύουσες επιπλοκές του ΙΑΕΕ: α) αντιμετώπιση του οιδήματος, β) αντιμετώπιση πιθανών επιληπτικών κρίσεων, όταν εμφανίζονται, γ) χορήγηση αντιθρομβωτικών ή αντιαιμοπεταλιακών (ηπαρίνες ή ασπιρίνη) στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων λόγω ακινητοποίησης με παράλληλη καλή ενυδάτωση, δ) αγωγή με ασπιρίνη εντός 48 ωρών από την έναρξη του ΑΕΕ (ή με καθυστέρηση 24ωρών, εάν γίνει θρομβόλυση) και ηπαρίνες σε ειδικές περιπτώσεις [17,40]. Η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων έχει ιδιαίτερη σημασία για την έγκαιρη επισήμανση τυχόν επιδείνωσης, ενώ ενδείκνυται συνεχής έλεγχος σε τακτά διαστήματα, ιδίως κατά τις πρώτες ημέρες μετά την εγκατάσταση του επεισοδίου.

1.2.7.2 Ειδικά Μέτρα

Σε αντίθεση με τα ενδεδειγμένα υποστηρικτικά μέτρα που προαναφέρθηκαν, δεν έχει προσδιοριστεί περαιτέρω τυποποιημένη και ειδική καθοδήγηση για την αντιμετώπιση ενός ΙΑΕΕ. Οι μόνες ουσιαστικές διαθέσιμες παρεμβάσεις για τις πρώτες ώρες του οξέος ΙΑΕΕ είναι η θρομβολυτική θεραπεία και η μηχανική θρομβεκτομή. Η αποσυμπτωτική χειρουργική επέμβαση για ΙΑΕΕ συνιστά συνάμα μια μέθοδο που χρησιμοποιείται για την αποσυμφόρηση

του εγκεφαλικού οιδήματος που ενδεχομένως να προκύψει από ένα ΙΑΕΕ τις επόμενες, όμως, ώρες. Η έναρξη οποιασδήποτε θεραπευτικής προσπάθειας συνίσταται να επιχειρείται όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και αφού πρώτιστα έχει επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

A) Θρομβολυτική Θεραπεία

Η θρομβολυτική θεραπεία αποτελεί μια από τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες για το οξύ ΙΑΕΕ και συμβάλλει στη διάλυση του θρόμβου που αποφράσσει μια ζωτική αρτηρία στον εγκέφαλο, καθώς και στην αποκατάσταση της κυκλοφορίας του αίματος στην περιοχή που υπέστη την ισχαιμία. Το φάρμακο αλτεπλάση μιμείται τη δράση του ανθρώπινου ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tPA), παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμού και χορηγείται ενδοφλέβια [41].

Το χρονικό παράθυρο εφαρμογής της συγκεκριμένης θεραπείας ενίοτε έχει τροποποιηθεί. Αρχικά, το 1995 ο FDA ενέκρινε την ενδοφλέβια θρομβόλυση με χορήγηση tPA εντός τριών ωρών από την εκδήλωση των συμπτωμάτων [42]. Στην πορεία το χρονικό παράθυρο διευρύνθηκε στις 4,5 ώρες και στην συνέχεια στις 6 ώρες. Στον παρόντα χρόνο, οι ασθενείς με αγνώστου έναρξης συμπτωματολογία λαμβάνουν τη θεραπεία με βάση τη μαγνητική τομογραφία και συγκεκριμένα την ακολουθία DWI MRI, όπου προσδιορίζεται η λυκοφωτική ζώνη, ανεξαρτήτου αυστηρού χρονικού παραθύρου [43-48]. Εξαιτίας του μικρού χρονικού παραθύρου θεραπείας που υπήρχε μέχρι πρότινος, ο αριθμός των ασθενών, που θα μπορούσε να λάβει θεραπεία και συνεπώς να ωφεληθεί, ήταν μικρός.

Σήμερα, προβλήματα στην συγκεκριμένη θεραπεία εξακολουθούν να υφίστανται. Τα περισσότερα κέντρα αντιμετώπισης ΑΕΕ, χρησιμοποιούν το tPA μόνο στο 5% περίπου των ασθενών [43]. Ακόμη και σε ανεπτυγμένες χώρες, πολλά νοσοκομεία που θεραπεύουν οξεία ΙΑΕΕ δεν προσφέρουν θρομβόλυση, κυρίως λόγω της παγκόσμιας έλλειψης ιατρών που είναι

ειδικοί στη διαχείριση του ΙΑΕΕ. Πέραν τούτου, σε ορισμένες χώρες, όπως στις ΗΠΑ, η αποζημίωση από τον ασφαλιστικό φορέα μπορεί επίσης να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως η συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία συγκαταλέγεται στις επιπλοκές της θρομβόλυσης και παρατηρείται περίπου στο 6-7% των περιπτώσεων. Ο κίνδυνος συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας αυξάνεται με την ηλικία, την υψηλή αρτηριακή πίεση, τα πολύ σοβαρά νευρολογικά ελλείμματα, τη σοβαρή υπεργλυκαιμία και, ενδεχομένως, με πρώιμες ισχαιμικές μεταβολές που καταγράφονται στην CT. Για το λόγο αυτό, απαιτείται η προσεκτική επιλογή των ασθενών [49,50].

B) Μηχανική θρομβεκτομή

Η θεραπεία για το ΙΑΕΕ εξελίχθηκε παράλληλα και με την εισαγωγή συσκευών μηχανικής θρομβεκτομής. Γενικά, είναι δεδομένο ότι οι διάφορες φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΙΑΕΕ ενέχουν κινδύνους και αντενδείξεις. Για το λόγο αυτό, το ενδιαφέρον τόσο των ερευνητών όσο και των εταιρειών στράφηκε στη σχεδίαση και κατασκευή μηχανικών μέσων για τη διάνοιξη των φραγμένων αρτηριών του εγκεφάλου. Ο FDA ενέκρινε διάφορες μηχανικές συσκευές θρομβεκτομής για τη θεραπεία του ΙΑΕΕ, με βάση την τεχνική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, πιστοποιούνται από μεγάλες πολυκεντρικές έρευνες. Όσον αφορά το χρονικό παράθυρο αυτής της θεραπείας, αξίζει να αναφερθεί ότι διευρύνθηκε και πλέον πραγματοποιείται μέχρι και 24 ώρες μετά την έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων του ΙΑΕΕ [44].

Οι συσκευές μηχανικής θρομβεκτομής εισάγονται από τη μηριαία αρτηρία μέσω καθετήρων οδήγησης και προωθούνται στην προσβεβλημένη αρτηρία χρησιμοποιώντας αγγειογραφική καθοδήγηση. Στη συνέχεια, εισάγεται ένας μικροκαθετήρας και ένα οδηγό-σύρμα εντός των ενδοκρανιακών αγγείων, εκτός από τον οδηγό καθετήρα και η θρομβεκτομή εκτελείται με αγγειοπλαστική τεχνική, για να αποφευχθεί η περιφερική εμβολή κατά την επεμβατική διαδικασία. Ειδικότερα, αρχικά, ένας σπειροειδής ανιχνευτής τυλίγεται γύρω από

τον θρόμβο και στη συνέχεια αποσύρεται στον καθετήρα για να αφαιρέσει τον θρόμβο. Ακολούθως, μία συσκευή αναρρόφησης χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση του θρόμβου και τέλος, ένα stent τοποθετείται για να επιτρέψει την άμεση αποκατάσταση της ροής του αίματος. Με την επέκταση του stent στη θέση της απόφραξης και την παγίδευση του θρόμβου μεταξύ του stent και του τοιχώματος του αγγείου, ο θρόμβος εξάγεται κατά την αφαίρεση του stent [28].

Αυτές οι συσκευές έχουν τη δυνατότητα να επανασηραγγοποιήσουν επιτυχώς εγγύς αρτηριακές αποφράξεις, αλλά με αποδεκτά ποσοστά επιπλοκών. Μελέτες έχουν αναδείξει πως το 7 έως 19% των ασθενών είχε επιπλοκές που συνδέονται με τις συσκευές και τη διαδικασία. Τέτοια προβλήματα περιλαμβάνουν: θραύση συσκευής, διάτρηση αγγείων, αιμορραγία, και εμβολισμός αρτηρίας [51,52].

Γ) Αποσυμπιεστική χειρουργική επέμβαση

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την ημισφαιρική αποσυμπίεση σε νεαρούς ασθενείς με κακόηθες έμφρακτο της μέσης εγκεφαλικής-αρτηριακής περιοχής και εγκεφαλικό οίδημα που καταλαμβάνει χώρο. Το εγκεφαλικό οίδημα εμφανίζεται σε περίπου 1-10% των ασθενών με υπερσκληνίδια ημισφαιρικά έμφρακτα και μπορεί να προκύψει μεταξύ 2 και 5 ημερών μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο. Αν και η αποσυμπιεστική χειρουργική επέμβαση θεωρείται κατάλληλη μόνο για ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με ΙΑΕΕ, τα οφέλη της είναι σημαντικά και γι' αυτό μπορεί να αποτελέσει μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής [53].

1.2.8 Μελλοντικές προοπτικές και θεραπείες στο ΙΑΕΕ

Ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματα στην αντιμετώπιση του ΙΑΕΕ είναι ότι οι υπάρχουσες θεραπείες είναι λιγοστές, ενώ απαιτείται άμεση εφαρμογή τους μετά τη διάγνωση. Για το λόγο αυτό, θεωρείται σημαντική η διενέργεια κλινικών μελετών που να τεκμηριώνουν, με μεθοδολογία βασισμένη σε αποδεικτικά στοιχεία, νέες θεραπείες καθώς και θεραπευτικές

αποφάσεις πέρα από τις ήδη υπάρχουσες [9,18]. Ένα παράδειγμα των τελευταίων ετών, όπως προαναφέρθηκε, είναι η τροποποίηση των θεραπευτικών χρονικών παραθύρων στη μηχανική θρομβεκτομή καθώς και στη θρομβόλυση. Αυτά τα νέα θεραπευτικά δεδομένα θεμελιώθηκαν με τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs), στις οποίες χρησιμοποιήθηκε καλύτερη μεθοδολογική οργάνωση.

Παράλληλα, προτείνονται ενίοτε και διαφορετικές συμπληρωματικές φαρμακευτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση του ΙΑΕΕ, οι οποίες προς το παρόν παραμένουν σε ερευνητικό στάδιο. Σ' αυτές εντάσσεται η προσπάθεια επαναγγείωσης της λυκοφωτικής ζώνης και η νευροπροστασία, η οποία συμβάλλει στην αναστολή των τοξικών αντιδράσεων, που παραμένουν ενεργές ακόμα και μετά την επαναιμάτωση. Με τον τρόπο αυτό συντελεί στην προστασία και επιβίωση περισσότερων νευρώνων. Ωστόσο, επιτυχής δράση της παρατηρήθηκε μόνο σε πειραματικά μοντέλα και όχι κατά την εφαρμογή της στον άνθρωπο [54-56]. Επιπλέον, νεότερες προσπάθειες θεραπείας αντιπαρέρχονται την οξεία του φάση του ΙΑΕΕ, καθώς επιχειρούν να αντιμετωπίσουν την κυτταρική και ιστική απώλεια με μοσχεύματα πολυδύναμων κυττάρων (εμβρυϊκά στελεχιαία, μεσεγχυματικά στελεχιαία, στρωματικά κύτταρα μυελού των οστών κ.α.) [57,58].

Επιπλέον, η αγγειοπλαστική καρωτίδας με stenting είναι μια ελάχιστα επεμβατική διαδικασία που πιθανώς να αντικαταστήσει την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή και να αποτελέσει θεραπεία εκλογής στους περισσότερους ασθενείς. Οι αρχικές κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι οι περιεγχειρητικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με την επέμβαση είναι παρόμοιοι με την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή. Περαιτέρω τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη, για να διερευνηθούν οι διαδικαστικοί κίνδυνοι και η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της [59,60].

1.3 Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές / Randomized Controlled Trials

1.3.1 Γενικά

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) συνιστούν πειραματικές μελέτες που εκτιμούν τα αποτελέσματα μιας ιατρικής παρέμβασης και ειδικότερα μιας συγκεκριμένης μεταβλητής (π.χ. φαρμάκου ή θεραπείας). Στις μελέτες αυτές, οι συμμετέχοντες απαιτείται να πληρούν τα απαραίτητα κριτήρια και καταμερίζονται τυχαία, είτε σε μια πειραματική ομάδα, είτε σε μια ομάδα ελέγχου (ομάδα placebo) [61].

Στην παρούσα φάση, οι RCTs αποτελούν βασική ερευνητική δραστηριότητα, καθώς έχουν τη δυνατότητα να βελτιώνουν την ποιότητα της υγειονομικής περίθαλψης και να μειώνουν το κόστος ελέγχου μέσω προσεκτικής σύγκρισης των εναλλακτικών θεραπειών [62,63]. Επίσης, παρέχουν αξιόπιστα ευρήματα, αφού αποκλείουν το συστηματικό σφάλμα και του υποκειμένου στην ιατρική παρέμβαση και του ερευνητή. Αυτό συμβαίνει, διότι η διαδικασία της τυχαιοποίησης των ασθενών, σχετικά με τη λήψη ή όχι ιατρικής θεραπείας, εξασφαλίζει ότι όλες οι πιθανές συνθήκες που μπορούν να τροποποιήσουν το αποτέλεσμα είναι όμοιες μεταξύ των δύο ομάδων. Επομένως, οποιεσδήποτε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων εν τέλει αποδίδονται στην ιατρική παρέμβαση και όχι σε άλλους άγνωστους παράγοντες [64].

Οι RCTs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον τομέα των επιστημών υγείας και ιδιαίτερα οι διπλές τυφλές RCTs (ΔΤ RCTs), κατά τις οποίες ούτε ο συμμετέχων αλλά ούτε και ο πειραματιστής γνωρίζουν αν ο πρώτος έλαβε την ιατρική παρέμβαση. Η δυνατότητα να περιοριστεί η σχέση συμμετέχοντος και πειραματιστή αλλά και η ελαχιστοποίηση της επιρροής μεταβλητών στο τελικό αποτέλεσμα αποτελούν μερικά από τα πλεονεκτήματα των ΔΤ RCTs.

1.3.2 Ιστορική Αναδρομή

Οι RCTs εφαρμόστηκαν αρχικά στον κλάδο της ψυχολογίας, όπου το 1884 ο Αμερικανός φιλόσοφος, μαθηματικός και επιστήμονας της λογικής, Charles Sanders Peirce, εισήγαγε το "τυφλό πείραμα", το "τυχαία ελεγχόμενο πείραμα" και υλοποίησε τις πρώτες RCTs [65]. Η πρώτη, όμως, δημοσίευση σε διεθνές περιοδικό που αφορούσε RCT στον τομέα της Ιατρικής πραγματοποιήθηκε το 1948 από τον Άγγλο επιδημιολόγο και στατιστικολόγο Austin Bradford Hill, με θέμα «Η θεραπεία της στρεπτομυκίνης στην πνευμονική φυματίωση» και θεωρήθηκε η πρώτη μοντέρνα RCT στον κλάδο της Ιατρικής [66]. Έκτοτε, η δημοσίευση των αποτελεσμάτων της επιστημονικής έρευνας και ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας των υπηρεσιών που παρέχονται στον κλάδο της υγείας συνδέονται άμεσα με την ανάπτυξη των RCTs και αποτελούν " το πιο ισχυρό εργαλείο στη σύγχρονη κλινική έρευνα". Παρόλα αυτά, διατυπώνονται ενίοτε ενστάσεις για θέματα πρακτικής και δεοντολογικής φύσεως και αποτελούν το επίκεντρο διαμάχης μεταξύ επιστημόνων [67]. Ωστόσο, τα τελευταία 40 έτη, η καθολική επικράτηση αυτών των μοντέλων κλινικών δοκιμών στον χώρο της επιστήμης αποδεικνύει την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης μεθοδολογικής διαδικασίας.

1.3.3 Διαδικασία Τυχαιοποίησης

Στις RCTs, η επιτυχής διαδικασία της τυχαιοποίησης εξαρτάται από τις παρακάτω προϋποθέσεις:

1) Οι ομάδες ιατρικής παρέμβασης και ελέγχου απαιτείται να περιλαμβάνουν ίδιο αριθμό συμμετεχόντων. Αυτό, δίνει τη δυνατότητα εξαγωγής αξιόπιστων στατιστικών αποτελεσμάτων και αναλύσεων μεταξύ των εξεταζόμενων ομάδων. Επιπλέον, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των συμμετεχόντων ανά ομάδα τόσο ευκολότερα εξάγονται στατιστικά σημαντικά και αξιόπιστα αποτελέσματα.

2) Ο ερευνητής υποχρεούται να μην επηρεάζει τη διαδικασία τοποθέτησης των συμμετεχόντων στις επιμέρους ομάδες ελέγχου. Στη διαδικασία αυτή δεν επιτρέπεται η προεπιλογή της επόμενης τοποθέτησης συμμετεχόντων και η διερεύνηση του αριθμού των ατόμων που έχουν ήδη τοποθετηθεί μέχρι εκείνη τη στιγμή ανά ομάδα. Σε αντίθετη περίπτωση, είναι προφανές ότι ο ερευνητής θα επηρέαζε κατά το δοκούν τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής.

3) Μεταξύ των μεταβλητών που εξετάζονται είναι απαραίτητη η διατήρηση ισορροπίας. Σε περίπτωση που η διαδικασία τυχαιοποίησης προκαλέσει ανισορροπία στις μεταβλητές, οι εκτιμήσεις των αποτελεσμάτων πιθανόν να μην σχετίζονται με την τελική έκβαση.

Μετά την τυχαία τοποθέτηση στην ομάδα που υποβάλλεται στην ιατρική παρέμβαση ή στην ομάδα ελέγχου, οι συμμετέχοντες ελέγχονται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο, χωρίς να λαμβάνεται υπόψιν σε ποια ομάδα ανήκουν. Τα ερευνητικά μέσα που χρησιμοποιούνται για τη συλλογή δεδομένων οφείλουν να είναι ταυτόσημα και για τις δύο ομάδες και με αυτόν τον τρόπο να διατηρείται η αξιοπιστία και εγκυρότητα των μετρήσεων και των αποτελεσμάτων [68].

1.3.4 Ταξινόμηση RCTs

1.3.4.1 Σύμφωνα με τον τύπο της ομάδας συμμετεχόντων

A) **Παράλληλων ομάδων (parallels groups)**: οι συμμετέχοντες κατανέμονται τυχαία στην ομάδα ιατρικής παρέμβασης ή στην ομάδα ελέγχου. Η πειραματική ομάδα λαμβάνει την υπό δοκιμή θεραπεία και η ομάδα ελέγχου διατηρεί τον συνήθη τρόπο διαβίωσης.

B) **Διασταυρούμενων ομάδων (crossover groups)**: οι συμμετέχοντες ανά τακτά και τυχαία χρονικά διαστήματα, λαμβάνουν ή όχι την ιατρική παρέμβαση.

Γ) **Ομάδων (Clusters)**: τυχαία επιλογή προϋπαρχουσών ομάδων που λαμβάνουν ή όχι την ιατρική παρέμβαση.

Δ) **Παραγοντικές (Factorial)**: ο κάθε συμμετέχων τοποθετείται τυχαία σε μία ομάδα, η οποία λαμβάνει ή όχι ένα συνδυασμό ιατρικών παρεμβάσεων [69].

1.3.4.2 Σύμφωνα με τα σχέδια ελέγχου

A) **Post test only**: Πραγματοποιείται τυχαία κατανομή των συμμετεχόντων σε μια ομάδα ιατρικής παρέμβασης και μια ομάδα ελέγχου. Συγκρίνονται οι «μετά» έλεγχοι κατά την ολοκλήρωση της παρέμβασης στην ομάδα ιατρικής παρέμβασης.

B) **After test only (σύγκριση 2 ιατρικών παρεμβάσεων)**: Εφαρμόζεται τυχαία τοποθέτηση των συμμετεχόντων σε δύο ομάδες διαφορετικών ιατρικών παρεμβάσεων. Συγκρίνονται οι «μετά» έλεγχοι των δύο ομάδων, αφού ολοκληρωθεί η παρέμβαση.

Γ) **Before and after test**: Πρόκειται για τον πιο συχνό τύπο RCTs, όπου επιτελείται τυχαίος καταμερισμός των συμμετεχόντων σε μια ομάδα ιατρικής παρέμβασης και σε μία ομάδα ελέγχου. Στη συνέχεια, συγκρίνονται οι αλλαγές μεταξύ των δύο ομάδων, στα στάδια του «προ» ελέγχου και του «μετά» ελέγχου.

Δ) **Pre test / Post test and comparison (2 ιατρικών παρεμβάσεων)**: Εκτελείται τυχαία διανομή των συμμετεχόντων σε δύο ομάδες διαφορετικών ιατρικών παρεμβάσεων. Στη συνέχεια, συγκρίνονται οι διαφορές στα στάδια του «προ» ελέγχου και του «μετά» ελέγχου των συμμετεχόντων στις δύο ομάδες [69].

1.3.4.3 Σύμφωνα με την Απόκρυψη / Τυφλοποίηση (blinding)

Με τη συγκεκριμένη ταξινόμηση των RCTs, επιτυγχάνεται η αντικειμενικότητα στην αναφορά των έκτακτων γεγονότων, των παρενεργειών και των αποτελεσμάτων της ιατρικής παρέμβασης.

A) **Ανοικτή μελέτη (open access)**: Τόσο ο ασθενής όσο και ο ερευνητής γνωρίζουν την ομάδα ένταξης. Εφαρμόζεται στις χειρουργικές και τεχνολογικές θεραπείες, στις ψυχοθεραπείες, στις θεραπείες φυσικής αποκατάστασης και στον βελονισμό. Βασικά της πλεονεκτήματα αφορούν

τον εύκολο σχεδιασμό της, το χαμηλό κόστος και την ομοιότητά της με την καθημερινότητα. Σημαντικότερο μειονέκτημά της θεωρείται η πιθανότητα ευνοϊκής στάσης.

B) Απλή τυφλή μελέτη (Single Blind): Μόνον ο ερευνητής ή μόνον ο ασθενής (σπανιότερα) γνωρίζει την ομάδα ένταξης. Κύριο πλεονέκτημά της αποτελεί η απλούστερη δομή της σε σχέση με τις υπόλοιπες. Επίσης, ο ερευνητής είναι ενήμερος για την λαμβανόμενη ιατρική παρέμβαση, γεγονός που διασφαλίζει την βέλτιστη φροντίδα των ασθενών (π.χ. παρακολούθηση παρενεργειών). Ένα από τα μειονεκτήματά της αποτελεί η ύπαρξη μονομέρειας (ή μεροληπτικότητας) (σε μικρότερο βαθμό από τις ανοικτές). Επιπλέον, η πιθανή ύπαρξη αντισταθμιστικής αγωγής, κυρίως στην ομάδα ελέγχου, συνεπάγεται τη μείωση των διαφορών στο αποτέλεσμα.

Γ) Διπλή τυφλή μελέτη (double blind) (ΔΤ RCTs): Τόσο ο ασθενής όσο και ο ερευνητής δεν γνωρίζουν εάν χορηγήθηκε ή όχι η δοκιμαζόμενη ουσία. Για να επιτευχθεί αυτό, η δοκιμαζόμενη ουσία και το placebo είναι πανομοιότυπα (έχουν ακριβώς την ίδια εμφάνιση, οσμή και γεύση). Με τον τρόπο αυτό, διασφαλίζεται η "τυφλοποίηση" της μελέτης και συνεπώς η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων [62,70]. Ωστόσο, η κλινική αυτή δοκιμή έχει υψηλό κόστος, απαιτεί τον σχεδιασμό του placebo, ενώ είναι απαραίτητη η ύπαρξη ξεχωριστής επιτροπής για τον έλεγχο τυχόν παρενεργειών όλων των συμμετεχόντων.

Δ) Τριπλή τυφλή μελέτη (triple blind): Ούτε ο ερευνητής, ούτε ο ασθενής, ούτε οι ανεξάρτητες επιτροπές ελέγχου γνωρίζουν την ομάδα ένταξης. Η αντικειμενικότητα της μελέτης αποτελεί το βασικότερο πλεονέκτημά της. Ωστόσο, οι τυχόν παρενέργειες από την δοκιμαζόμενη αγωγή διαπιστώνονται καθυστερημένα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η επιτροπή ελέγχου αποδέχεται τη δοκιμαζόμενη ουσία, όταν προκύπτουν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα. Στην αντίθετη περίπτωση, αναστέλλει τη μελέτη [71].

1.3.5 Πλεονεκτήματα των RCTs

Στον Τομέα Υγείας και Πρόνοιας, οι RCTs αποτελούν την πιο αξιόπιστη μορφή επιστημονικής τεκμηρίωσης, καθώς μειώνουν τη μεροληψία. Η δυνατότητα να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα και την αξιοπιστία μίας νέας παρεμβατικής μεθόδου σε σύγκριση με την υφιστάμενη, μειώνοντας ταυτόχρονα την επιρροή από εξωγενείς παράγοντες, αποτελεί το βασικότερο στοιχείο που διακρίνονται από τις υπόλοιπες υπάρχουσες μεθοδολογίες έρευνας.

Τα βασικότερα πλεονεκτήματα των RCTs είναι η τυχαία κατανομή των συμμετεχόντων στις δύο ομάδες και κατά συνέπεια η αποφυγή επιλογής συγκεκριμένης ιατρικής παρέμβασης σε όλες τις φάσεις της μελέτης. Η διατήρηση του απορρήτου για όλους και καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, θεωρείται σημαντική και εξασφαλίζει την αξιόπιστη συλλογή των ερευνητικών δεδομένων.

Επιπρόσθετα, σημαντικό πλεονέκτημα των RCTs αποτελεί η δυνατότητα να υποστηριχθεί με βεβαιότητα ότι η διαφορά στο αποτέλεσμα ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν είναι τυχαία, αλλά οφείλεται στην παρέμβαση που μελετάται. Αυτό ισχύει μόνο στην επιτυχή διαδικασία της τυχαιοποίησης με βάση της προϋποθέσεις που προαναφέρθηκαν [68].

1.3.6 Μειονεκτήματα των RCTs

Ένα από τα βασικότερα μειονεκτήματα των RCTs είναι η ύπαρξη παραγόντων που επηρεάζουν την εξωτερική τους εγκυρότητα. Ειδικότερα, τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης, οι ερευνητικές διαδικασίες και η ημιτελής αναφορά τυχόν αντίθετων αποτελεσμάτων από τις ιατρικές παρεμβάσεις περιορίζουν την εξωτερική εγκυρότητα των RCTs [72].

Ένα δεύτερο σημαντικό μειονέκτημα είναι το υψηλό κόστος, καθώς η υλοποίηση των RCTs θεωρείται ιδιαίτερος δαπανηρή. Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι άλλες ερευνητικές μέθοδοι, όπως οι μελέτες παρατηρήσεων (προοπτικές, μελέτες ασθενών-μαρτύρων), μπορούν

κάλιστα να αποδώσουν παρόμοια αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, είναι προφανές ότι τα οφέλη της επιτυχίας των RCTs μακροπρόθεσμα και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων τους αντισταθμίζουν αυτό το κόστος εφαρμογής τους.

Αρκετές φορές, οι ασθενείς που συμμετέχουν με τη συγκατάθεσή τους, δεν αντιλαμβάνονται τον μακροπρόθεσμο στόχο των κλινικών αυτών δοκιμών. Αντίθετα, θεωρούν ότι οι ιατρικές παρεμβάσεις θα αντιμετωπίσουν άμεσα την ασθένειά τους, ακόμη και αν είναι απίθανο να επιτύχουν. Το γεγονός αυτό μπορεί να θεωρηθεί ένα επιπλέον μειονέκτημα των RCTs. Στην περίπτωση αυτή, είναι αναγκαίο να επισημανθεί η ουσιαστική διαφορά μεταξύ κλινικής έρευνας σε ένα ερευνητικό πλαίσιο και έρευνας στην πραγματικότητα.

Τελικά, οι RCTs υστερούν στο εύρος των ερευνητικών υποθέσεων που μελετούν. Συνήθως ελέγχουν λιγιστές παραμέτρους και σπάνια αξιολογούν συνολικά τις θετικές ή αρνητικές συνέπειες της παρέμβασης που εφαρμόζεται [72-76].

1.4 CONSORT

1.4.1 Γενικά

Είναι γενικά αποδεκτή η υπεροχή των RCTs στην αξιολόγηση των δοκιμαζόμενων ιατρικών παρεμβάσεων, λόγω της ελαχιστοποίησης του σφάλματος κατά την εξαγωγή των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, το 1990 παρατηρήθηκε ελλιπής καταγραφή των δεδομένων στις RCTs [71,77-79], με συνέπεια την έλλειψη αξιοπιστίας και εγκυρότητας των ευρημάτων και τις εσφαλμένες εκτιμήσεις των θεραπευτικών αποτελεσμάτων [69,77,80]. Ως εκ τούτου, μια διεθνής ομάδα κλινικών εθελοντών, στατιστικολόγων, επιδημιολόγων και συντακτών βιοϊατρικών περιοδικών ανέπτυξε το πρωτόκολλο CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials-Ενισχυμένα Πρότυπα Αναφοράς Δοκιμών) με σκοπό να βελτιώσει την ποιότητα καταγραφής των RCTs.

Το πρωτόκολλο CONSORT περιλαμβάνει μια σειρά βασικών στοιχείων που πρέπει να καταγράφονται στις RCTs, καθώς και ένα διάγραμμα για την εγγραφή των συμμετεχόντων στη μελέτη. Η εφαρμογή του πρωτοκόλλου καθοδηγεί τους ερευνητές στη βελτίωση της καταγραφής των δεδομένων, στην επιτυχή διεξαγωγή και δημοσίευση των κλινικών δοκιμών τους, καθώς και στην ορθή αξιολόγηση των ευρημάτων τους. Επίσης, εστιάζει στους παράγοντες που επηρεάζουν την εσωτερική και εξωτερική εγκυρότητα των RCTs, με στόχο τον περιορισμό τους κατά την πραγματοποίηση της μελέτης [81,82].

1.4.2 Ιστορική Αναδρομή

Η ανάπτυξη του πρώτου πρωτοκόλλου για την ενίσχυση της αξιοπιστίας των RCTs πραγματοποιήθηκε το 1993, όπου 30 ειδικοί εμπειρογνώμονες (συντάκτες ιατρικών περιοδικών, ερευνητές κλινικών δοκιμών, στατιστικολόγοι και επιδημιολόγοι), συναντήθηκαν στην Οτάβα του Καναδά. Προσδιόρισαν την υποχρεωτική καταγραφή βασικών δεδομένων

κατά τη διεξαγωγή των RCTs, τα οποία αποδεδειγμένα επηρέαζαν τις εκτιμήσεις για την υπό έρευνα δοκιμαζόμενη ουσία. Ως εκ τούτου, κατέληξαν στην υλοποίηση του πρωτοκόλλου SORT (Standardized Reporting of Trials-Προτυποποιημένη Αναφορά Κλινικών Δοκιμών) [83], το οποίο περιείχε μια λίστα ελέγχου 32 στοιχείων και ένα διάγραμμα ροής για τον τρόπο διενέργειας των RCTs.

Ταυτόχρονα, μια ανεξάρτητη ομάδα ειδικών διερευνούσε στοιχεία ελέγχου για τη βελτίωση της αναφοράς των RCTs στην Βιοϊατρική βιβλιογραφία. Η συγκεκριμένη ομάδα εργασίας Asilomar συγκλήθηκε στην Καλιφόρνια των ΗΠΑ και δημοσίευσε μια λίστα ελέγχου με σχετικά στοιχεία [84].

Μετά την προτροπή του αναπληρωτή συντάκτη του περιοδικού JAMA, Drummond Rennie, εκπρόσωποι και των δύο ομάδων συναντήθηκαν το 1996 στο Σικάγο των ΗΠΑ. Στόχος αυτής της συνεργασίας ήταν η συγχώνευση των προτάσεων των SORT και Asilomar σε ένα νέο πρωτόκολλο. Θεωρήθηκε ότι η ενιαία σύσταση θα μπορούσε να προσελκύσει το ενδιαφέρον των περιοδικών και να συμβάλει στη διάδοσή της. Αποτέλεσμα ήταν η δημιουργία του πρωτοκόλλου CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials-Πρωτόκολλο των ενοποιημένων προτύπων αναφοράς κλινικών δοκιμών), το οποίο δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά το 1996 [85].

Επόμενες συναντήσεις της ενιαίας ομάδας πραγματοποιήθηκαν το 1999 και το 2000 και οδήγησαν στη δημοσίευση του αναθεωρημένου πρωτοκόλλου CONSORT 2001. Τον Ιανουάριο του 2007, μετά από περαιτέρω συνεργασία, προέκυψε μια επιπλέον αναθεώρηση (CONSORT 2010), η οποία δημοσιεύθηκε στις 24 Μαρτίου 2010. Είναι αξιοσημείωτο πως το πρωτόκολλο CONSORT έχει υποστηριχθεί από περισσότερα από 400 περιοδικά, εκδοτικές επιτροπές βιοϊατρικών περιοδικών, καθώς και από τη διεθνή επιτροπή Εκδοτικών Ιατρικών Περιοδικών [86]. Έκτοτε, η αναφορά του στα περιοδικά συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας των δημοσιευμένων RCTs [69,80,87].

Στην παρούσα φάση, τα μέλη του CONSORT ελέγχουν διαρκώς τη βιβλιογραφία, με σκοπό τη συνεχή διόρθωση και βελτίωση του πρωτοκόλλου CONSORT. Ειδικότερα, ανάλογα με την αξιολόγηση που προκύπτει, η επιτροπή προσθέτει, αφαιρεί ή τροποποιεί τα στοιχεία ελέγχου του πρωτοκόλλου, διατηρώντας παράλληλα την απαραίτητη ισορροπία. Η συμμετοχή στην ομάδα απαιτεί εξειδικευμένη γνώση, οπότε καθίσταται αναγκαία η συνεισφορά νέων μελών. Με τον τρόπο αυτό, η ομάδα CONSORT αφομοιώνει διαρκώς νέες ιδέες και προοπτικές και συμβάλλει στη συνεχή ενημέρωση και αναθεώρηση του πρωτοκόλλου CONSORT [83].

1.4.3 Αναθεώρηση CONSORT 2010

Η διαδικασία αναθεώρησης οδήγησε σε εξελικτικές και ουσιαστικές αλλαγές στη λίστα στοιχείων ελέγχου, ενώ το διάγραμμα ροής δεν τροποποιήθηκε. Ειδικότερα, η επιτροπή του CONSORT διατήρησε μόνο τα στοιχεία του προηγούμενου πρωτοκόλλου (CONSORT 2001), που θεωρήθηκαν απολύτως θεμελιώδη για την αναφορά μιας RCT. Σ' αυτά εφαρμόστηκε η προηγούμενη αρίθμηση, εκτός από ορισμένες επαναριθμήσεις των στοιχείων 2 έως 5. Επιπλέον, προστέθηκαν στοιχεία, είτε ως υποστοιχεία, είτε ως ένας νέος αριθμός στοιχείου στο τέλος της λίστας ελέγχου.

Η εν λόγω αναθεώρηση βελτίωσε τη διατύπωση και τη σαφήνεια του προηγούμενου καταλόγου στοιχείων και ενσωμάτωσε νέες συστάσεις, όπως το σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς έκβασης. Ο αναθεωρημένος κατάλογος παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4** και το διάγραμμα ροής στην **Εικόνα 1**. Παρέχει καθοδήγηση για την αναφορά όλων των RCTs, αλλά εστιάζει στον συνηθέστερο τύπο σχεδίασης, τις μεμονωμένες τυχαιοποιημένες, δύο παράλληλων ομάδων, κλινικές δοκιμές. Για τους υπόλοιπους σχεδιασμούς κλινικών δοκιμών χρησιμοποιείται η επέκταση του πρωτοκόλλου (**παράγραφος 1.4.7**).

1.4.4 Περιορισμοί του πρωτοκόλλου CONSORT

Στο πρωτόκολλο CONSORT συνίσταται να εφαρμόζεται η πληρότητα, η σαφήνεια και η διαφάνεια των αναφορών, έτσι ώστε να ανταποκρίνονται στον πραγματικό σχεδιασμό και τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής. Ωστόσο, η υπόδειξη κατευθυντήριων αναφορών μπορεί να οδηγήσει σε δημοσίευση πλασματικών δεδομένων. Για το λόγο αυτό, οι συγγραφείς, οι συντάκτες των περιοδικών και οι ερευνητές των RCTs οφείλουν να παραπέμπουν σε πρωτόκολλα κλινικών δοκιμών και σε πληροφορίες σχετικά με τα μητρώα κλινικών δοκιμών. Επιπλέον, η τελευταία αναθεώρηση CONSORT 2010 υποδεικνύει εμμέσως τις οδηγίες για το σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των RCTs. Ως εκ τούτου, απαιτείται εξειδικευμένη γνώση από τους σχεδιαστές και τους ερευνητές των RCTs για την εφαρμογή του [83].

1.4.5 Κατάλογος Στοιχείων CONSORT

Πίνακας 4. Κατάλογος στοιχείων που θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην αναφορά μιας τυχαιοποιημένης δοκιμής, σύμφωνα με το πρωτόκολλο CONSORT 2010.

Τίτλος και περίληψη		
	1α	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο.
	1β	Σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, των αποτελεσμάτων και των συμπερασμάτων της δοκιμής (η αντίστοιχη ενότητα του CONSORT για τις περιλήψεις παρέχει ειδική καθοδήγηση).
Εισαγωγή		
Υπόβαθρο και στόχοι	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο.
	2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις.

Μέθοδοι		
Σχεδιασμός δοκιμής	3α	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) και της αναλογίας διανομής.
	3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους μετά την έναρξη της δοκιμής, με αιτιολόγηση (ανάλογη με τα κριτήρια καταλληλότητας).
Συμμετέχοντες	4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες.
	4β	Συνθήκες και τόποι, όπου πραγματοποιήθηκε η συλλογή των δεδομένων.
Παρεμβάσεις	5	Λεπτομερής αναφορά των ιατρικών παρεμβάσεων στην κάθε ομάδα, έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη. Απαραίτητη θεωρείται η αναφορά του τρόπου και του χρόνου χορήγησης.
Εκβάσεις	6α	Αναλυτικός προσδιορισμός των προκαθορισμένων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβάνοντας τον τρόπο και χρόνο αξιολόγησης.
	6β	Καταγραφή τυχόν αλλαγών στην έκβαση της δοκιμής, μετά την έναρξή της, με αιτιολόγηση.
Μέγεθος δείγματος	7α	Τρόπος καθορισμού του μεγέθους του δείγματος.
	7β	Όπου είναι εφικτό, επεξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και παραγόντων αναστολής της δοκιμής.
Τυχαιοποίηση		
Δημιουργία ακολουθίας	8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής.

	8β	Τύπος τυχαιοποίησης· εκτενής αναφορά τυχόν περιορισμών.
Μηχανισμός απόκρυψης διανομής	9	Μηχανισμός της ακολουθίας τυχαίας διανομής, (όπως η χρήση διαδοχικά αριθμημένων σκευών με την υπό δοκιμή ουσία), με περιγραφή των σταδίων που εφαρμόστηκαν από την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι τη χορήγηση των παρεμβάσεων.
Εφαρμογή	10	Ονομαστικά στοιχεία των ατόμων που ασχολήθηκαν με τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής, την καταγραφή των συμμετεχόντων και την ταξινόμησή τους στις παρεμβάσεις.
Τυφλοποίηση	11α	Τυχόν εφαρμογή τυφλοποίησης κατά τη χορήγηση των παρεμβάσεων, αναφορά της ομάδας στην οποία πραγματοποιήθηκε (συμμετέχοντες, ερευνητές, ή ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου) και γνωστοποίηση τρόπου υλοποίησής της.
	11β	Περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων, αν διενεργήθηκε σχετική δοκιμή.
Στατιστικές μέθοδοι	12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για τη σύγκριση των ομάδων σχετικά με τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις.
	12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και τεκμηριωμένες αναλύσεις.

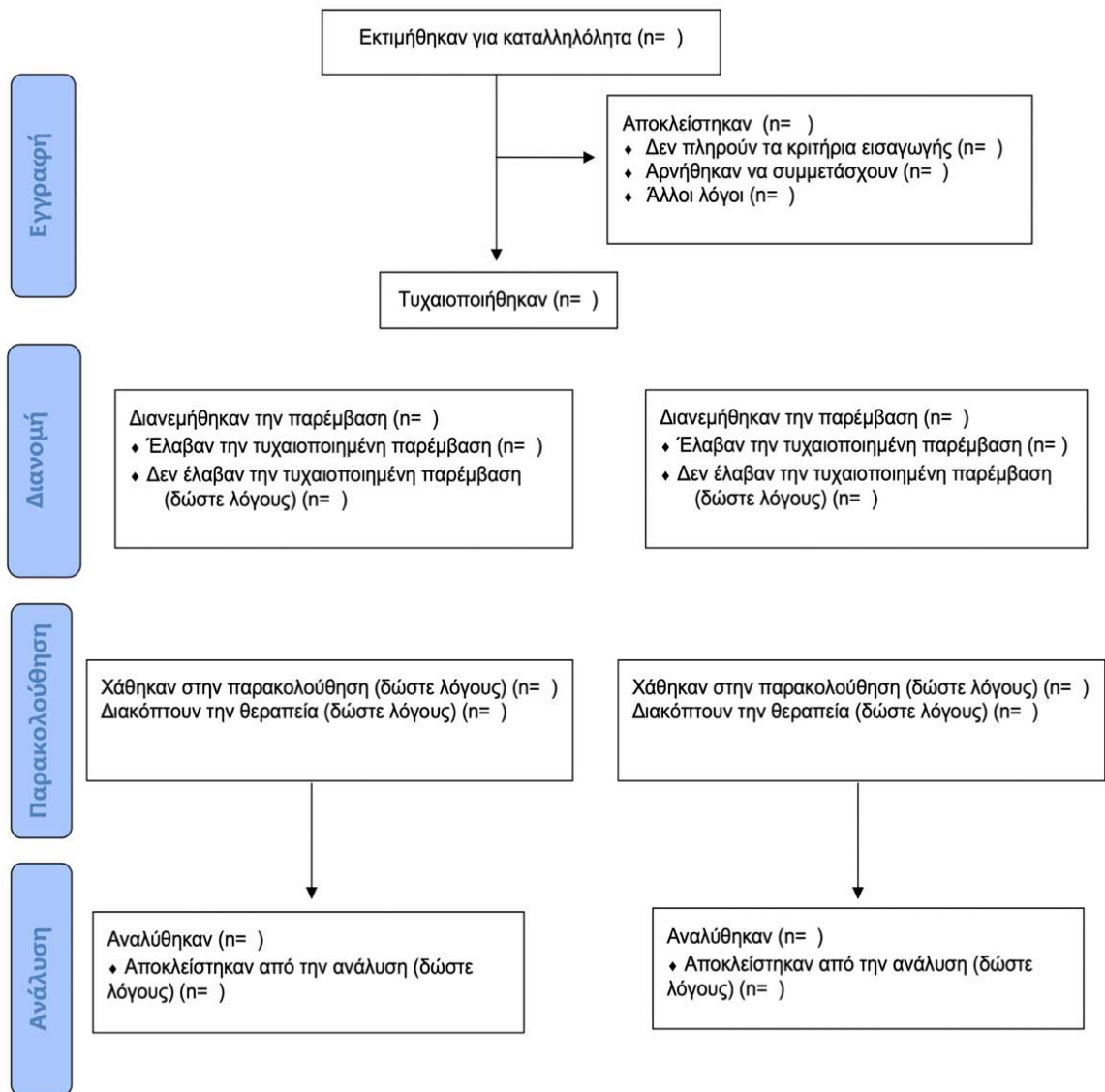
Αποτελέσματα		
Υποχρεωτικό Διάγραμμα ροής συμμετεχόντων	13α	Μετά την τυχαία ταξινόμηση των συμμετεχόντων, καταγράφεται ο αριθμός τους στην ομάδα ελέγχου, καθώς και στην ομάδα λήψης της δοκιμαζόμενης παρέμβασης που αναλύθηκε για την κύρια έκβαση.
	13β	Για κάθε ομάδα, αναφέρονται τυχόν απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, με αιτιολόγηση.
Στοιχεία Εγγραφής	14α	Ημερομηνία εγγραφής και χρονικό διάστημα παρακολούθησης των συμμετεχόντων.
	14β	Παράγοντες τερματισμού ή διακοπής της δοκιμής.
Βασικά αρχικά δεδομένα	15	Πίνακας που παρουσιάζονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά της κάθε ομάδας.
Στοιχεία που αναλύθηκαν	16	Για κάθε ομάδα, προσδιορίζεται ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) σε κάθε ανάλυση και επισημαίνεται αν η ανάλυση πραγματοποιήθηκε στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.
Εκβάσεις και εκτίμηση	17α	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, εκθέτονται τα αποτελέσματα της κάθε ομάδας, το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης).
	17β	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης..

Συμπληρωματικές αναλύσεις	18	Παρουσίαση αποτελεσμάτων κάθε άλλης ανάλυσης, όπως της ανάλυσης υποομάδων και της τεκμηριωμένης ανάλυσης, διατηρώντας σαφή διάκριση μεταξύ τους.
Επιβλαβείς συνέπειες	19	Επισημαίνονται οι επικίνδυνες συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα (η αντίστοιχη ενότητα του CONSORT για τις επιβλαβείς συνέπειες προσφέρει εξειδικευμένη καθοδήγηση).
Συζήτηση		
Περιορισμοί	20	Περιορισμοί της δοκιμής, με αναφορά στις αιτίες πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια και την τυχόν πολλαπλότητα των αναλύσεων.
Γενικευσιμότητα	21	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, αξιοπιστία, δυνατότητα εφαρμογής) των ευρημάτων της δοκιμής.
Ερμηνεία	22	Ορθή αξιολόγηση των θεραπευτικών ευρημάτων, εκτιμώντας παράλληλα τα οφέλη και τις επιζήμιες συνέπειες της υπό έρευνα ουσίας. Απαραίτητη θεωρείται και η συνεκτίμηση σχετικών τεκμηριωμένων αναφορών.
Άλλες πληροφορίες		
Καταχώρηση	23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών.
Πρωτόκολλο	24	Ακριβής γνωστοποίηση πιθανής διαθεσιμότητας και προσβασιμότητας του συνολικού πρωτοκόλλου της δοκιμής.

Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών.
---------------	----	---

1.4.5 Διάγραμμα Ροής Συμμετεχόντων στις RCTs

□



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της προόδου των φάσεων μιας παράλληλης τυχαιοποιημένης δοκιμής δύο ομάδων [83].

1.4.6 Επεκτάσεις του πρωτοκόλλου CONSORT

Το πρωτόκολλο CONSORT χρησιμεύει για τον πιο συχνό τύπο RCTs, όπου εφαρμόζεται ο παράλληλος σχεδιασμός δύο ομάδων. Ωστόσο, υπάρχουν παραλλαγές στην τυπική μεθοδολογία μιας RCT, που αφορούν διαφορετικές μορφές του σχεδιασμού (π.χ. RCTs ομάδων, διασταυρωμένων ομάδων, παραγοντικών), της φύσης των παρεμβάσεων και των δεδομένων. Για το λόγο αυτό, το πρωτόκολλο CONSORT έχει επεκταθεί και τροποποιηθεί, έτσι ώστε να εφαρμόζεται σε όλες τις διαφορετικές κατηγορίες των RCTs, βελτιώνοντας ταυτόχρονα την αναφορά τους. Οι κατηγορίες των RCTs που συνετέλεσαν στην επέκταση του πρωτοκόλλου CONSORT, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4**. Ο συγκεκριμένος πίνακας συμπληρώνεται διαρκώς, καθώς η δημιουργία επεκτάσεων συνεχώς εξελίσσεται [88,89].

Πίνακας 4. Οι τρέχουσες επίσημες επεκτάσεις του πρωτοκόλλου CONSORT ανά κατηγορία των RCTs.

Σχεδιασμοί	Παρεμβάσεις	Δεδομένα
Κλινικές δοκιμές ομάδας	Θεραπευτικές παρεμβάσεις με βότανα	CONSORT-PRO
Κλινικές δοκιμές ισοδυναμίας	Παρεμβάσεις μη φαρμακολογικής αγωγής	Βλάβες
Πραγματιστικές κλινικές δοκιμές	Παρεμβάσεις βελονισμού	Περιλήψεις

Κλινικές δοκιμές N-of-1	Κινέζικες φυτικές ιατρικές συνταγές	Ισότητα
Πιλοτικές κλινικές δοκιμές και κλινικές δοκιμές σκοπιμότητας	Κοινωνικές και ψυχολογικές παρεμβάσεις	Αναφορές τυχαιοποιημένης διασταυρούμενης κλινικής μελέτης
Ενδοατομικές κλινικές μελέτες		
Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πολλαπλών σκελών, παράλληλων ομάδων		

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να αναλυθεί η ποιότητα αναφοράς των διπλών τυφλών μελετών που βρίσκονται στη βάση δεδομένων MEDLINE και αφορούν ιατρικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με ΙΑΕΕ. Η ανάλυση αυτή πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τα στοιχεία του αναθεωρημένου καταλόγου CONSORT (2010). Παράλληλα, διενεργήθηκε αναζήτηση παραγόντων που σχετίζονται και επηρεάζουν αυτή την ποιότητα.

Η αναζήτηση και αξιολόγηση των ΔΤ RCTs πραγματοποιήθηκε την περίοδο 1951-2019, ενώ η χρονική περίοδος της ποιοτικής ανάλυσης αφορά το χρονικό διάστημα 2000-2019. Αυτό επιλέχθηκε διότι, όπως είναι γνωστό, η πρώτη έκδοση του πρωτοκόλλου CONSORT δημοσιεύθηκε το 1996. Έτσι, η ανάλυση των αναφορών σε προηγούμενο χρονικό διάστημα θα οδηγούσε σε εσφαλμένες εκτιμήσεις. Επιπλέον, δεδομένου ότι ο σχεδιασμός, η διεξαγωγή και η αναφορά μιας ΔΤ RCT υλοποιείται σε λίγα χρόνια, αποφασίστηκε να μην πραγματοποιηθεί ποιοτική ανάλυση και την επόμενη τριετία (1997-1999). Ο χρόνος αυτός κρίθηκε επαρκής, ώστε τα στοιχεία του CONSORT να «υιοθετηθούν» τόσο από τους σχεδιαστές ΔΤ RCTs, όσο και από τους συγγραφείς των αναφορών τους.

Οι παράγοντες που εξετάστηκαν για πιθανή συσχέτιση με την ποιότητα των ΔΤ RCTs ήταν: α) η πάροδος του χρόνου, β) η χρηματοδότηση των συγκεκριμένων μελετών από φαρμακευτικές εταιρείες, γ) ο συντελεστής απήχησης (impact factor) των περιοδικών που επιλέγονται για δημοσίευση και δ) το μέγεθος δείγματος των ΔΤ RCTs.

3. Μέθοδοι

3.1 Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων MEDLINE και η μηχανή αναζήτηση PubMed για τη διερεύνηση των RCTs που δημοσιεύθηκαν από την έναρξη της εφαρμογής τους (01/01/1951) έως τις 31/12/2019. Ο αλγόριθμος αναζήτησης βασίστηκε στον όρο «ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο» (σε όλα τα πεδία), ενώ εισήχθησαν τα εξής φίλτρα περιορισμού: α) τύπος του άρθρου: «Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή», β) γλώσσα: «Αγγλική» και γ) είδος: «Άνθρωπος». Κατόπιν, ανακτήθηκαν οι ΔΤ RCTs και εξετάστηκαν σχολαστικά οι τίτλοι και οι περιλήψεις τους. Εν τέλει, η επιλογή πραγματοποιήθηκε με βάση τα κριτήρια καταλληλότητας και αποκλεισμού (**παράγραφος 3.2.1 & 3.2.2**). Ορισμένες φορές, με την αρχική διαδικασία ελέγχου δεν μπορούσε να προσδιοριστεί αν οι ΔΤ RCTs ήταν σχετικές για τη μελέτη μας, οπότε ανακτήθηκαν τα πλήρη κείμενα.

3.2 Επιλογή των RCTs

Οι ΔΤ RCTs που επιλέχθηκαν αφορούσαν ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν δύο τουλάχιστον διαφορετικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

3.2.1 Κριτήρια επιλογής

Οι ΔΤ RCTs που επιλέχθηκαν πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- Δημοσιεύτηκαν έως τις 31/12/2019
- Αφορούσαν ασθενείς με ΙΑΕΕ
- Ταξινομήθηκαν ως RCTs με σχεδιασμό παράλληλων ομάδων (σχεδιασμός με τυχαία κατανομή σε δύο ή περισσότερες ομάδες παρέμβασης)

- Είχαν σχεδιασμό διπλής-τυφλής μελέτης (ήταν προαπαιτούμενη η τυφλοποίηση των συμμετεχόντων σε συνδυασμό με τους ερευνητές ή την ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης των αποτελεσμάτων)
- Αποτελούνταν τουλάχιστον από μία ομάδα παρέμβασης, στην οποία χορηγήθηκε η φαρμακευτική αγωγή και μία ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο

3.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Αποκλείστηκαν οι εξής μελέτες:

- RCTs που δεν είναι στα Αγγλικά
- Πρωτόκολλα μελέτης
- Μικρές πιλοτικές RCTs
- Αναλύσεις υποομάδων και post-hoc RCTs
- RCTs με συγκρίσεις δόσεων φαρμάκου
- RCTs sham controlled χωρίς ομάδα placebo
- RCTs που αφορούσαν την κολπική μαρμαρυγή
- Άλλα σχέδια μελέτης (π.χ. RCTs ομάδων, RCTs διασταυρούμενων ομάδων, μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές)

3.3 Εργαλείο αξιολόγησης των RCTs

Χρησιμοποιήθηκε η αναθεωρημένη έκδοση της λίστας του CONSORT (2010), για να αξιολογηθεί η ποιότητα των RCTs. Αποτελείται από 25 στοιχεία, εκ των οποίων τα 12

περιλαμβάνουν δύο υποστοιχεία (37 στοιχεία). Η παρουσίαση ενός διαγράμματος ροής των συμμετεχόντων (υποχρεωτικό στοιχείο 13 στις οδηγίες του πρωτοκόλλου) θεωρήθηκε επιπρόσθετο στοιχείο (38 στοιχεία συνολικά).

Η συγκεκριμένη λίστα στοιχείων είναι διαθέσιμη στο διαδίκτυο με πρόσβαση από την ιστοσελίδα: <http://www.consort-statement.org>.

3.4 Αξιολόγηση των μελετών

Οι επιλεγμένες μελέτες ελέγχθηκαν, με σκοπό να εντοπιστούν τα στοιχεία του πρωτοκόλλου CONSORT. Τα στοιχεία με πλήρη αναφορά βαθμολογήθηκαν με 1, ενώ με ανεπαρκή, με ασυνεπή ή με απύσα αναφορά αξιολογήθηκαν με 0. Μηδενική βαθμολογία έλαβαν τα στοιχεία που δεν σχετιζόταν με την καθορισμένη ενότητα CONSORT (τίτλος, περίληψη, εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση). Ωστόσο, αυτό δεν εφαρμόστηκε στο τμήμα «Άλλες πληροφορίες» του πρωτοκόλλου, καθώς και στο στοιχείο 14α (ημερομηνίες εγγραφής και παρακολούθησης, μέθοδοι, ενότητα αποτελεσμάτων). Η αναφορά ενός στοιχείου σε συμπληρωματικά παραρτήματα θεωρήθηκε αποδεκτή μόνο σε περίπτωση πλήρους εξήγησής του και στο κυρίως μέρος της δημοσίευσης. Το στοιχείο 8α εξαιρέθηκε από τον κανόνα, σύμφωνα με το έγγραφο εξήγησης και επεξεργασίας CONSORT (αξιολογήθηκε θετικά μόνο στην περίπτωση επαρκούς αναφοράς του στο κυρίως τμήμα του άρθρου).

Πρόσθετα στοιχεία που προσδιορίστηκαν ήταν: α) ο πρώτος συγγραφέας, β) το περιοδικό δημοσίευσης, γ) το έτος έκδοσης, δ) η αξιολόγηση των περιοδικών δημοσίευσης (σύμφωνα με την έκδοση Impact Factor-IF, που αναθεωρήθηκε το 2018, από την Clarivate Analytics, μέσω της υπηρεσίας Journal Citation Reports), ε) το μέγεθος δείγματος και στ) η πιθανή λήψη βιομηχανικής χρηματοδότησης από φαρμακευτικές εταιρείες για την υλοποίηση της ΔΤ RCTs.

3.5 Εξαγωγή αποτελεσμάτων και στατιστική ανάλυση

Ως κύριο μέτρο έκβασης ορίστηκε η μέση συμμόρφωση των RCTs με τη δήλωση CONSORT για φαρμακευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με ΙΑΕΕ που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2000 και 2019. Η συμμόρφωση με ποσοστό $\geq 75\%$ θεωρήθηκε καλή ποιότητα αναφοράς, ενώ συμμόρφωση με ποσοστό $< 75\%$ ήταν ενδεικτική κακής αναφοράς. Δευτερεύοντα αποτελέσματα αφορούσαν τον υπολογισμό τήρησης του πρωτοκόλλου CONSORT ανά στοιχείο (στοιχεία που αναφέρθηκαν σε $\geq 75\%$ ή $< 75\%$ των μελετών ορίστηκαν ως επαρκώς ή ανεπαρκώς αναφερόμενα, αντίστοιχα) και τον προσδιορισμό των παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα αναφοράς των μελετών. Παράλληλα, διερευνήθηκαν ο συντελεστής απήχησης IF (impact factor) (τιμές: χαμηλός < 5 , μέτριος $5 \leq IF \leq 20$ και υψηλός > 20), η ημερομηνία δημοσίευσης (ταξινόμηση σε τέσσερα χρονικά διαστήματα: 2000-2004, 2005-2009, 2010-2014, 2015-2019), η βιομηχανική χρηματοδότηση (διχοτομημένη μεταβλητή) και το μέγεθος του δείγματος (διχοτομημένη μεταβλητή με βάση τη διάμεση τιμή του δείγματός μας, < 304 τυχαιοποιημένοι ασθενείς και ≥ 304 τυχαιοποιημένοι ασθενείς). Επιπλέον, αξιολογήθηκε το συνολικό αποτέλεσμα που προέκυψε μετά την εισαγωγή των οδηγιών αναφοράς, με σύγκριση της συμμόρφωσης με το πρωτόκολλο CONSORT για τις περιόδους πριν και μετά το 2000.

Οι περιγραφικές στατιστικές, τα γραφήματα, καθώς και τα παραπάνω στατιστικά στοιχεία προέκυψαν με χρήση του IBM SPSS v24.

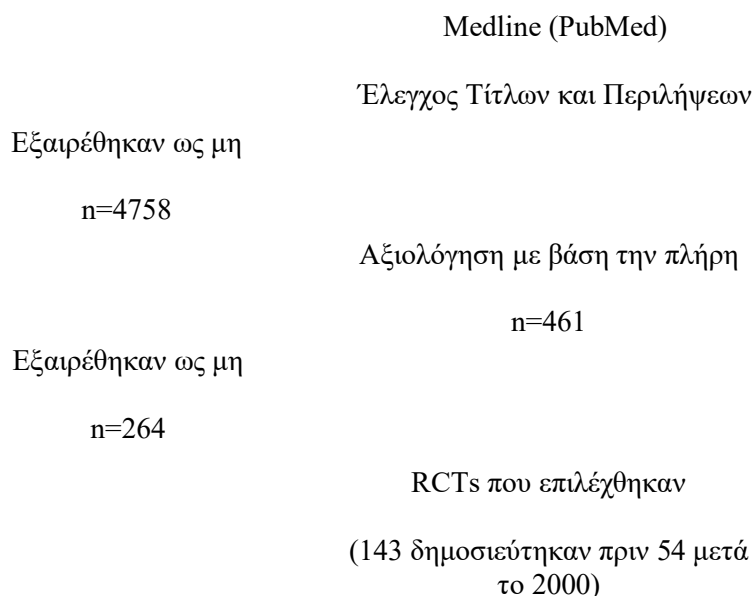
Χρησιμοποιήθηκαν περιγραφικά στατιστικά μέτρα για να προσδιορίσουν τη συμμόρφωση των ανακτημένων RCTs στο πρωτόκολλο CONSORT. Το σύνολο των παραμέτρων (κατηγορικές μεταβλητές) αναλύθηκε αφενός με μονομεταβλητή ανάλυση (με χρήση της δοκιμασίας Pearson χ^2 , ενώ ο ακριβής έλεγχος του Fisher χρησιμοποιήθηκε μόνο στην περίπτωση που οι αναμενόμενες τιμές ήταν < 5) και αφετέρου με πολυμεταβλητή ανάλυση (δυναδική λογιστική παλινδρόμηση) για πιθανές συσχετίσεις με την ποιότητα αναφοράς.

Επισημαίνεται ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio - OR) και η ακρίβειά τους (διαστήματα εμπιστοσύνης 95% - 95% CIs). Το συνολικό αποτέλεσμα προέκυψε μετά την εισαγωγή των οδηγιών αναφοράς και καθορίστηκε με σύγκριση της συμμόρφωσης με τη δήλωση CONSORT πριν και μετά το 2000 (δοκιμασία Pearson χ^2). Πραγματοποιήθηκαν δύο διερευνητικές αναλύσεις. Στην πρώτη εξετάστηκε η ύπαρξη γραμμικής συσχέτισης μεταξύ της ποιότητας αναφοράς και του συντελεστή απήχησης των περιοδικών δημοσίευσης RCTs (IF) (Συντελεστής συσχέτισης Pearson -Pearson r -, η κανονική κατανομή και για τις δύο μεταβλητές βασίστηκε στο κεντρικό θεώρημα ορίου, > 30 μελέτες ανά αναλυμένη ομάδα). Στη δεύτερη αξιολογήθηκε η συμμόρφωση των στοιχείων (επαρκώς $\geq 75\%$ - ανεπαρκώς $< 75\%$) που αναφέρθηκαν από μελέτες πριν και μετά την αναθεώρηση CONSORT 2010 (δοκιμή McNemar, χρησιμοποιήθηκε διόρθωση Yates στην περίπτωση που οι αναμενόμενες συχνότητες των κελιών ήταν < 5).

4. Αποτελέσματα

4.1 Επιλογή Βιβλιογραφίας

Η επιλογή της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε σε 2 βήματα, όπως παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής (**Εικόνα 2**). Η αρχική αναζήτηση στο Pubmed ανέδειξε 5219 RCTs, οι οποίες εξετάστηκαν βάσει τίτλου και περίληψης. Οι 4758 δημοσιεύσεις εξαιρέθηκαν διότι: α) ήταν διαφορετικής θεματολογίας, β) δεν αφορούσαν φαρμακευτική παρέμβαση, γ) ήταν μονές τυφλές RCTs, δ) ήταν ανοικτές μελέτες (open label), ε) ήταν δευτερογενείς αναλύσεις, στ) ήταν υποαναλύσεις, ζ) ήταν κλινικές μελέτες με ψευδο-placebo (sham controlled trials), η) ήταν παρουσιάσεις περιστατικών, θ) ήταν πρωτόκολλα RCTs και ι) ήταν μελέτες που αφορούσαν την κολπική μαρμαρυγή. Οι υπόλοιπες 461 αξιολογήθηκαν με βάση την πλήρη δημοσίευση. Από αυτές επιλέχθηκαν οι 197, από τις οποίες οι 54 δημοσιεύθηκαν πριν και οι 143 δημοσιεύθηκαν μετά το 2000.



Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφίας που αναζητήθηκε.

4.2 Αξιολόγηση της ποιότητας των ΔΤ RCTs πριν την έκδοση του πρωτοκόλλου CONSORT (1951-2000)

Το μέσο ποσοστό συμμόρφωσης με το πρωτόκολλο CONSORT για μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν από το 2000 (n= 54) προσδιορίστηκε στο 55.65% με sd= 11.57% (Διάμεσος Τιμή= 55%, η ελάχιστη & μέγιστη συμφωνία ήταν 32% και 79% αντίστοιχα). Μεταξύ των μελετών, μόνο 1 (1.85%) παρείχε καλή ποιότητα αναφοράς ($\geq 75\%$ των στοιχείων), ενώ 53 (98.15%) παρουσίασαν κακή ποιότητα αναφοράς ($< 75\%$ των στοιχείων). Η συνολική συμμόρφωση με το CONSORT (αριθμός μελετών με βέλτιστη αναφορά πριν και μετά το 2000) καθορίστηκε ως σημαντική με βάση τη δοκιμασία Pearson's χ^2 [$p < 0.001$, OR= 34.115, 95% CI= (4.586, 253.762)].

4.3 Ποιοτική ανάλυση αναφοράς των ΔΤ RCTs σύμφωνα με τη συμμόρφωση στο πρωτόκολλο CONSORT την περίοδο 2000-2019

Το μέσο ποσοστό συμμόρφωσης με το πρωτόκολλο CONSORT για μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2000 και 2019 (n = 143) υπολογίστηκε στο 68,11% με sd = 11.56% (Διάμεσος Τιμή = 68.42%, η ελάχιστη & μέγιστη συμμόρφωση ήταν 26% και 92%, αντίστοιχα). Μεταξύ των μελετών, 56 (39.16%) παρείχαν καλή ποιότητα αναφοράς ($\geq 75\%$ των στοιχείων), ενώ 87 (60.84%) παρουσίασαν κακή ποιότητα αναφοράς ($< 75\%$ των στοιχείων).

4.4 Ποιοτική ανάλυση σύμφωνα με τη συμμόρφωση των στοιχείων του CONSORT στις ΔΤ RCTs την περίοδο 2000-2019

Ανάμεσα στα στοιχεία που αναλύθηκαν, 18 εκτιμήθηκαν ως επαρκώς αναφερόμενα ($\geq 75\%$ των μελετών), ενώ τα υπόλοιπα 20 αξιολογήθηκαν ως ανεπαρκώς αναφερόμενα ($< 75\%$ των μελετών). Με εξαίρεση το σημείο 21 (Γενικευσιμότητα), τα στοιχεία της Εισαγωγής και

της Συζήτησης αναφέρθηκαν επαρκώς (σημείο 20 -Περιορισμοί- απέτυχε ελαφρώς να υπερβεί το καθορισμένο όριο). Ομοίως και η πλειονότητα των στοιχείων των Αποτελεσμάτων κατέγραψε επαρκή αναφορά. Όλα τα στοιχεία παρουσιάστηκαν σε περισσότερες από τις μισές μελέτες, εκτός από το σημείο 14β (Παράγοντες τερματισμού της δοκιμής). Στο σύνολό τους τα στοιχεία που αφορούσαν την τυχαιοποίηση και την τυφλοποίηση αναφέρθηκαν ανεπαρκώς. Τα υπόλοιπα μεθοδολογικά στοιχεία (εκτός από τα 3b και 6b, που αφορούν αλλαγές στις μεθόδους και στα αποτελέσματα) αναφέρθηκαν επαρκώς.

Η δοκιμασία McNemar (με διόρθωση Yates) αξιολόγησε τη συμμόρφωση των στοιχείων (επαρκώς $\geq 75\%$ - ανεπαρκώς $< 75\%$) που αναφέρθηκαν από μελέτες πριν και μετά την αναθεώρηση CONSORT 2010 ($p = 1.00$).

4.5 Συσχέτιση χρόνου με την ποιότητα των ΔΤ RCTs

4.5.1 Αναφορά συμμόρφωσης των ΔΤ RCTs στο πρωτόκολλο CONSORT στις 4 πενταετίες

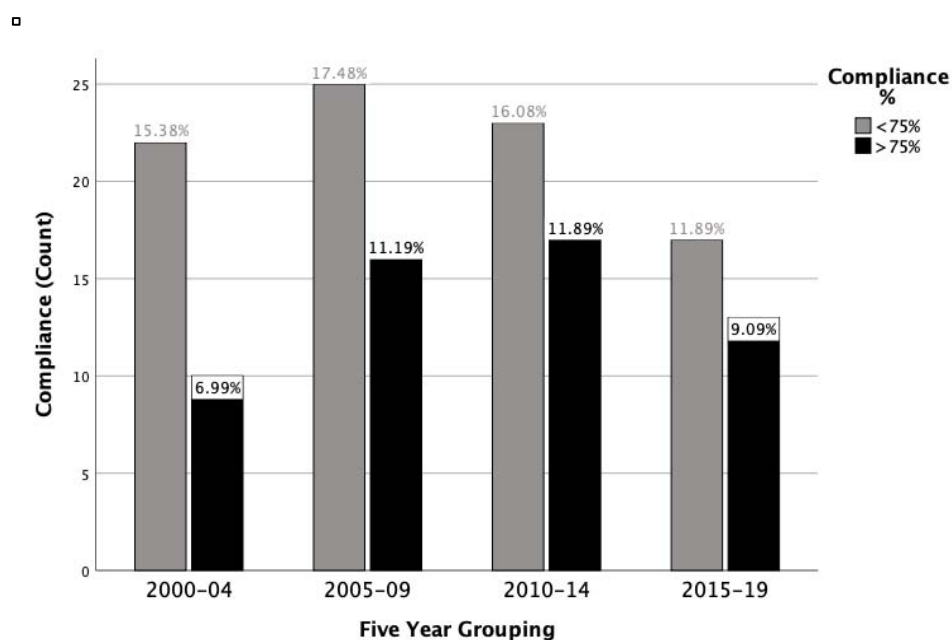
Από τις 143 επιλεγμένες μελέτες, 32 δημοσιεύτηκαν την πρώτη πενταετία 2000-2004, 41 την δεύτερη 2005-2009, 40 την τρίτη 2010-2014 και 30 την τέταρτη 2015-2019. Η συμμόρφωση τους παρουσιάζεται στον **Πίνακα 5** και στην **Εικόνα 3**. Το χ^2 τεστ ανέδειξε ότι δεν υφίσταται στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Πίνακας 5. Συμμόρφωση των αναφορών των ΔΤ RCTs ανά πενταετία δημοσίευσης.

Συμμόρφωση μεγαλύτερη ή μικρότερη από 75%, ανά πενταετία <i>N=214 (Valid=143, Missing=71)</i>			
Συμμόρφωση		<75%	>75%
2000-2004	n	22	10
	%	25.3	17.9

2005-2009	n	25	16
	%	28.7	28.6
2010-2014	n	23	17
	%	26.4	30.4
2015-2019	n	17	13
	%	19.5	23.2

$\chi^2=1.247$, $df=3$, $p=0,74$ μη στατιστικά σημαντικό



Εικόνα 3. Ιστόγραμμα επαρκούς ή ανεπαρκούς συμμόρφωσης (μεγαλύτερο ή μικρότερο από το 75% της λίστας ελέγχου CONSORT) ανά πενταετία. Στην κορυφή των ράβδων παρουσιάζεται το ποσοστό των αναφορών των ΔΤ RCTs, με επαρκή ή με ανεπαρκή συμμόρφωση, στο σύνολο των έγκυρων δοκιμών.

4.5.2 Αναφορά συμμόρφωσης των στοιχείων του CONSORT στις ΔΤ RCTs στις 4 πενταετίες

Τα ποσοστά συμμόρφωσης των 38 στοιχείων του CONSORT στα 143 άρθρα στις υπό

εξέταση 4 πενταετίες, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6**. Τα ποσοστά των στοιχείων που εντοπίζονται στο 75% των άρθρων ανά δεκαετία εμφανίζονται στον **Πίνακα 7**. Από τις 143 RCTs, 73 δημοσιεύτηκαν πριν το 2010 (στην τελευταία αναθεώρηση του CONSORT) και 70 μετά το 2010. Στον **Πίνακα 8** παρουσιάζονται τα στοιχεία που εντοπίστηκαν στο 75% των άρθρων στην πρώτη δεκαετία (2000-2009) μελέτης, αλλά δεν προσδιορίστηκαν στη δεύτερη δεκαετία (2010-2019) και αντίστροφα. Οι οριακές πιθανότητες είναι ίσες και το McNemar's test είναι αναμφισβήτητα μη στατιστικά σημαντικό (McNemar's $\chi^2=1$, $p> 0.05$).

Στην **Εικόνα 4** παρουσιάζεται σε ιστόγραμμα η συμμόρφωση ανά στοιχείο CONSORT κατά τη διάρκεια ολόκληρης της εξεταζόμενης εικοσαετίας.

Πίνακας 6. Οι αριθμοί και τα ποσοστά της συμμόρφωσης των στοιχείων του CONSORT που αναφέρονται σε >75% των αναφορών των ΔΤ RCTs ανά χρονική περίοδο και ανά ομάδα.

Λίστα Στοιχείων	Χρονική περίοδος (RCTs, n=143)				
	2000-19 (n, %)	2000-04	2005-09	2010-14	2015-19
Σύνολο(n=38)	17 (44.74)	18 (47.37)	19 (50.00)	20 (52.63)	20 (52.63)
Περίληψη/Τίτλος/Εισαγωγή	3 (75.00)	3 (75.00)	3 (75.00)	4 (100.00)	3 (75.00)
Μέθοδοι	5 (29.41)	7 (41.18)	7 (41.18)	6 (35.29)	5 (29.41)
Αποτελέσματα	7 (63.64)	6 (54.55)	7 (63.64)	7 (63.64)	8 (72.73)
Συζήτηση	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	2 (66.67)	2 (66.67)
Άλλες Πληροφορίες	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	2 (66.67)

Πίνακας 7. Συνολική και ανά δεκαετία συμμόρφωση στο πρωτόκολλο του *CONSORT*.

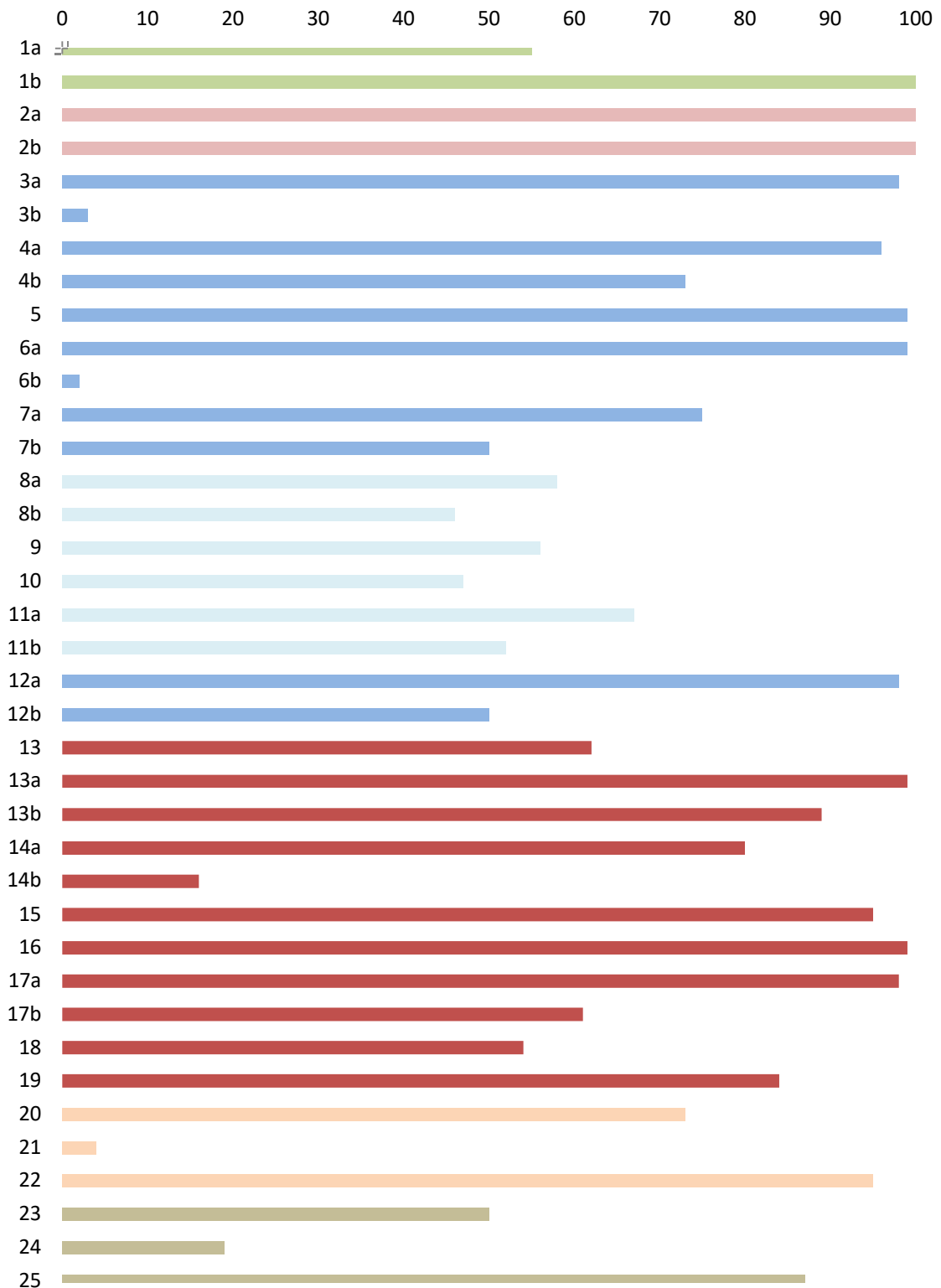
Στοιχείο CONSORT	Συμμόρφωση	2000-2009	2010-2019
	(%)	(%)	(%)
	n=143	n=73	n=70
1a	55	45	64
1b	100	100	100
2a	100	100	100
2b	100	100	100
3a	98	100	96
3b	03	01	06
4a	96	93	99
4b	73	78	67
5	99	100	99
6a	99	100	97
6b	02	03	01
7a	75	81	69
7b	50	55	44
8a	58	55	61
8b	46	49	43
9	56	60	51
10	47	55	39
11a	67	68	66
11b	52	55	50
12a	98	100	96

12b	50	51	49
13*	62	56	69
13a	99	97	100
13b	89	89	89
14a	80	71	90
14b	16	16	16
15	95	92	99
16	99	97	100
17a	98	97	99
17b	61	51	71
18	54	48	60
19	84	85	83
20	73	64	83
21	04	03	06
22	95	99	91
23	50	25	76
24	19	04	34
25	87	88	87

Με έντονη γραμματοσειρά παρουσιάζονται τα στοιχεία με καλή συμμόρφωση στο πρωτόκολλο CONSORT.

Πίνακας 8. Στοιχεία του CONSORT που εμφανίζουν καλή συμμόρφωση πριν (2000-2009) και μετά (2010-2019) την τελευταία αναθεώρηση.

	2010-2019 Στοιχεία που σημείωσαν καλή συμμόρφωση	2010-2019 Στοιχεία που δεν σημείωσαν καλή συμμόρφωση	Σύνολο
2000-2009 Στοιχεία που σημείωσαν καλή συμμόρφωση	18	1	19
2000-2009 Στοιχεία που δεν σημείωσαν καλή συμμόρφωση	0	19	19
Σύνολο	18	20	38



Εικόνα 4. Γράφημα της συμμόρφωσης των επιμέρους στοιχείων του πρωτοκόλλου CONSORT στις αναφορές των ΔΤ RCTs (το στοιχείο 13 υποδεικνύει την ύπαρξη Διαγράμματος Ροής).

4.6 Συσχέτιση χρηματοδότησης από φαρμακευτική εταιρεία με την ποιότητα των ΔΤ RCTs

Όλες οι κλινικές δοκιμές, πλην τριών, που χρηματοδοτήθηκαν από φαρμακευτικές εταιρείες, αφορούσαν το φαρμακευτικό τους προϊόν. Δεδομένου ότι οι βασικές κλινικές δοκιμές τους υπόκεινται σε γενικές αρχές και κανόνες, θεωρείται πιθανή η συμμόρφωσή τους με τον κατάλογο ελέγχου του CONSORT.

Δημιουργήθηκε ένας πίνακας διπλής εισόδου συμμόρφωσης >75% και χρηματοδότησης από φαρμακευτικές εταιρείες, προκειμένου να διερευνηθεί μια πιθανή συσχέτιση (**Πίνακας 9**). Τόσο η μονομεταβλητή [$p= 0.280$, OR = 1.463, 95% CI= (0.733, 2.918)] όσο και η πολυμεταβλητή ανάλυση [$p= 0.556$, OR = 0.784, 95% CI= (0.349, 1.760)] δεν ανέδειξαν ύπαρξη συσχέτισης με τη συμμόρφωση στο πρωτόκολλο του CONSORT (**Πίνακας 10**).

Πίνακας 9. Χρηματοδότηση από φαρμακευτικές εταιρείες.

Χρηματοδότηση	0 (όχι)	1 (ναι)	Total
<75% Συμμόρφωση	39	48	87
>75% Συμμόρφωση	20	36	56
Total	59	84	143

4.7 Συσχέτιση μεγέθους δείγματος με την ποιότητα των ΔΤ RCTs

Η μονομεταβλητή ανάλυση ανέδειξε σημαντική συσχέτιση του μέγεθος δείγματος των ΔΤ RCTs με την ποιότητα αναφοράς [$p< 0.001$, OR= 4.279, 95% CI= (2.081, 8.8874)].

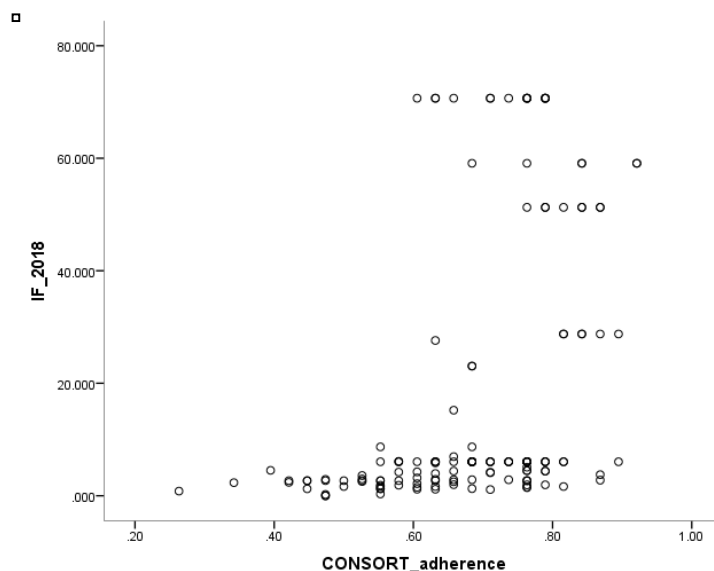
Ωστόσο, η πολυμεταβλητή ανάλυση παρείχε στατιστικώς μη σημαντικά αποτελέσματα και δεν επιβεβαίωσε την επίδραση του μεγέθους του δείγματος (Πίνακας 10)

4.8 Συσχέτιση συντελεστή απήχησης με την ποιότητα των ΔΤ RCTs

Τόσο η μονομεταβλητή ανάλυση ($p < 0.001$ μεταξύ ομάδων) όσο και η πολυμεταβλητή (Πίνακας 10) ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση του συντελεστή απήχησης με την ποιότητα των ΔΤ RCTs.

Οι διαφορές μεταξύ ομάδων (εφαρμόστηκε διόρθωση Bonferroni) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές μόνο στην ομάδα συντελεστή απήχησης: υψηλού έναντι μετρίου [$p = 0.007$, OR= 3.521, 95% CI= (1.396, 8.879)], υψηλού έναντι χαμηλού [$p < 0.001$, OR= 7.583, 95% CI= (3.063, 18.762)], μετρίου έναντι χαμηλού [$p = 0.078$, OR= 2.154, 95% CI= (0.911, 5.093)].

Τέλος, διερευνήθηκε η ύπαρξη γραμμικής συσχέτισης μεταξύ ποιότητας αναφοράς και συντελεστή απήχησης. Η συσχέτιση του Pearson [$r = 0.418$, $p < 0.001$], ήταν ενδεικτική της στατιστικά σημαντικής, αδύναμης έως μέτριας, θετικής συσχέτισης (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Διάγραμμα διασποράς συσχέτισης >75% συμμόρφωσης των στοιχείων του CONSORT στις αναφορές των ΔΤ RCTs και του συντελεστή απήχησης - impact factor (IF)

Πίνακας 10. Πολυμεταβλητή ανάλυση πιθανών παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα αναφοράς των ΔΤ RCTs.

Παράμετρος	Λόγος αναλογιών (Odds Ratio)	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	p- Value
Περίοδος Δημοσίευσης			0.389
2015-2019	1.000		
2010-2014	1.397	0.467 - 4.176	0.550
2005-2009	0.916	0.318 - 2.638	0.871
2000-2004	0.513	0.162 - 1.625	0.256
Impact Factor			
IF>20	1.000		
5<IF<20	0.337	0.127 - 0.895	0.029
IF<5	0.199	0.057 - 0.699	0.012
Χρηματοδότηση από Φαρμακευτική Εταιρεία (ναι)	0.784	0.349 - 1.760	0.556
Μέγεθος Δείγματος Διάμεσος τιμή (≥ 306)	0.517	0.183 - 1.459	0.212

5. Συζήτηση

5.1 Ανάδειξη χαμηλής ποιότητας αναφοράς των ΔΤ RCTs που περιλαμβάνουν ασθενείς με ΙΑΕΕ την τελευταία εικοσαετία.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή ελέγχθηκε -για πρώτη φορά- η ποιότητα των ΔΤ RCTs που αφορούν ασθενείς με ΙΑΕΕ την τελευταία εικοσαετία, κατά την οποία ισχύει το πρωτόκολλο του CONSORT. Η διερεύνηση πραγματοποιήθηκε με δύο τρόπους: α) με τον έλεγχο συμμόρφωσης των αναφορών των ΔΤ RCTs στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο και β) με τον έλεγχο του αριθμού των στοιχείων του CONSORT που απαντώνται σε $\geq 75\%$ των αναφορών των ΔΤ RCTs. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν δεν ήταν ικανοποιητικά, καθώς προσδιορίστηκε καλή ποιότητα αναφοράς μόνο στο 39,16% των μελετών, ενώ λιγότερα από τα μισά στοιχεία του CONSORT (47,37%) αναφέρθηκαν επαρκώς. Αξίζει να επισημανθεί πως τα στοιχεία του CONSORT που αφορούν την τυχαιοποίηση και τυφλοποίηση αναφέρθηκαν ανεπαρκώς στο σύνολό τους (0/6). Τα μεθοδολογικά αυτά στοιχεία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση της ποιότητας των RCT και κατ' επέκταση των αποδεικτικών στοιχείων που προέκυψαν από αυτές [90]. Επιπλέον, πρόσφατες μεθοδολογικές αναλύσεις υποστηρίζουν ότι αυτή η ανεπαρκής περιγραφή των διαδικασιών τυχαιοποίησης και τυφλοποίησης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος [91]. Παράλληλα, στη διεθνή βιβλιογραφία αυξάνονται οι αναφορές που επισημαίνουν τη συγκεκριμένη στατιστική αβεβαιότητα [92-94].

5.2 Συσχέτιση παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα των ΔΤ RCTs που περιλαμβάνουν ασθενείς με ΙΑΕΕ.

Εξετάστηκαν τέσσερις πιθανοί παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ποιότητα των αναφορών των ΔΤ RCTs: α) η πάροδος του χρόνου, β) η χρηματοδότηση των ΔΤ

RCTs από φαρμακευτικές εταιρείες, γ) ο συντελεστής απήχησης (impact factor) του περιοδικού στο οποίο δημοσιεύεται η κάθε ΔΤ RCT και δ) το μέγεθος του δείγματος της ΔΤ RCT. Με χρήση μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής ανάλυσης προέκυψε ισχυρή συσχέτιση του συντελεστή απήχησης (impact factor) με τη βελτίωση της ποιότητας των ΔΤ RCTs. Επίσης, μόνο η εφαρμογή μονοπαραγοντικής ανάλυσης ανέδειξε συσχέτιση του μεγέθους του δείγματος με τη βελτίωση της ποιότητας των ΔΤ RCTs.

5.2.1 Δεν αναδείχθηκε συσχέτιση της παρόδου του χρόνου με την ποιότητα των ΔΤ RCTs

Η σύγκριση των επιμέρους στοιχείων του CONSORT που συναντώνται σε $\geq 75\%$ των αναφορών δεν μεταβάλλεται κατά την πρώτη και δεύτερη δεκαετία, γεγονός που αποδεικνύει ότι η συμμόρφωση παραμένει αμετάβλητη με την πάροδο του χρόνου. Ωστόσο, αναμενόταν πως η ύπαρξη του πρωτοκόλλου CONSORT θα οδηγούσε σε βελτίωση της ποιότητας των ΔΤ RCTs, διότι παρατηρείται σε άλλες, αντίστοιχες μελέτες, όπως στη σκλήρυνση κατά πλάκας [95]. Σε αντίθεση με τα ΙΑΕΕ, στη συγκεκριμένη νόσο, οι RCTs αφορούν κυρίως μελέτες για την έγκριση φαρμάκων, λόγω της ραγδαίας παραγωγής τους τα τελευταία έτη. Στην περίπτωση αυτή, ο σχεδιασμός τους είναι λεπτομερειακός, η διενέργεια τους πιο προσεκτική και η αναφορά τους πιο ποιοτική με αποτέλεσμα να διαπιστώνεται και καλή συμμόρφωση. Επιπλέον, οι ρυθμιστικές αρχές FDA και EMA απαιτούν περισσότερες από μία RCT για την έγκριση νέων φαρμάκων και ακολουθούν αυστηρά κριτήρια για την αποδοχή των δοκιμών [96]. Ανάλογα ισχύει και για τον έλεγχο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, λόγω πολλαπλών συγκρίσεων (π.χ. δόσεις φαρμάκου), όπου επίσης απαιτείται η ακριβής εφαρμογή των υποδείξεων τους [103,104].

5.2.2 Δεν αναδείχθηκε συσχέτιση της χρηματοδότησης από φαρμακευτικές εταιρείες με την ποιότητα των ΔΤ RCTs

Η χρηματοδότηση των ΔΤ RCTs από φαρμακευτικές εταιρείες δεν σχετίστηκε με την ποιότητα αναφοράς των ΔΤ RCTs. Ωστόσο, το εύρημα αυτό θεωρείται σημαντικό, διότι συνεχώς πληθαίνουν οι αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία που αναδεικνύουν την ύπαρξη συστηματικού σφάλματος και λανθασμένων αποτελεσμάτων των μελετών, σε περίπτωση χρηματοδότησης [97-99]. Επομένως, η εκτίμησή του θεωρείται πάντα αναγκαία. Ως εκ τούτου, η χρηματοδότηση απαιτείται να μην επηρεάζει την αναφορά πληροφοριών που συνδέονται με νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις και μεθοδολογίες [94], έτσι ώστε οι δημοσιευμένες RCTs να επιτυγχάνουν όσο το δυνατόν πληρέστερη και διαφανή αναφορά [97,98].

5.2.3 Αναδείχθηκε ισχυρή συσχέτιση του συντελεστή απήχησης των περιοδικών δημοσίευσης των ΔΤ RCTs με την ποιότητα αναφοράς τους

Ο συντελεστής απήχησης ενός περιοδικού θεωρείται ένας από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες της ποιότητας αναφοράς των RCTs. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναδείξει ότι περιοδικά υψηλού συντελεστή απήχησης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη συμμόρφωση των RCTs με το πρωτόκολλο CONSORT [92,95,105]. Η παρούσα διδακτορική διατριβή επιβεβαιώνει και ενισχύει τις παραπάνω μελέτες. Ειδικότερα, προέκυψαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα με τη χρήση μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Η ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ του συντελεστή απήχησης του περιοδικού δημοσίευσης των ΔΤ RCTs και της ποιότητας δικαιολογείται απόλυτα. Κι αυτό, διότι τα περιοδικά με υψηλό παράγοντα απήχησης απαιτούν επαρκή συμμόρφωση και βέλτιστη ποιοτική αναφορά των ΔΤ RCTs που δέχονται προς δημοσίευση [106].

5.2.4 Αναδείχθηκε συσχέτιση του μεγέθους του δείγματος των ΔΤ RCTs και της ποιότητάς τους μόνο στη μονοπαραγοντική ανάλυση

Με την εφαρμογή μονοπαραγοντικής ανάλυσης προέκυψε θετική επίδραση του μεγέθους του δείγματος των ΔΤ RCTs στην ποιότητά τους. Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε και στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Προηγούμενες μελέτες παρέχουν αντικρουόμενα στοιχεία για την συγκεκριμένη παράμετρο. Επομένως, είναι αδύνατο να προκύψουν τελικά συμπεράσματα [101,107]. Επιπρόσθετα, η συσχέτιση του μεγέθους δείγματος των RCTs θα μπορούσε να προκύπτει έμμεσα απ' το προηγούμενο εύρημα (**παράγραφος 5.2.3**), διότι οι πολυκεντρικές μελέτες με μεγάλο μέγεθος δείγματος δημοσιεύονται κατά κανόνα σε περιοδικά με υψηλό συντελεστή απήχησης.

5.3 Περιορισμοί

Στη συγκεκριμένη μελέτη προέκυψαν σημαντικοί περιορισμοί. Όπως προαναφέρθηκε, χρησιμοποιήθηκε μία βάση δεδομένων, η MEDLINE και η μηχανή αναζήτησης Pubmed για την εύρεση της βιβλιογραφίας και επιλέχθηκαν μόνο οι ΔΤ RCTs που δημοσιεύθηκαν στην Αγγλική γλώσσα. Επιπλέον, δεν ήταν δυνατή η εφαρμογή τυφλοποίησης στις πληροφορίες της μελέτης (συγγραφείς και περιοδικό). Επισημαίνεται ότι όλα τα στοιχεία του CONSORT βαθμολογήθηκαν ισάξια ως προς την σημαντικότητά τους. Επίσης, ορίστηκε αυθαίρετα ότι χρειάζεται τουλάχιστον μια ζετία από την δημοσίευση του CONSORT (1996) έως τη χρήση του στον σχεδιασμό και στη δημοσίευση των ΔΤ RCTs. Παράλληλα, χρησιμοποιήθηκε η τελευταία αναθεωρημένη λίστα του CONSORT (2010) σε όλες τις ΔΤ RCTs, ανεξαρτήτως αν δημοσιεύτηκαν πριν ή μετά το 2010. Τέλος, ως ποσοστό καλής συμμόρφωσης ορίστηκε το $\geq 75\%$, σε συμφωνία με την πλειονότητα των προηγούμενων μελετών αξιολόγησης της ποιότητας των RCTs [86,87,108].

5.4 Συμπέρασμα

Είναι δεδομένο ότι το IAAE αποτελεί σοβαρή, συχνή και με λιγοστές διαθέσιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις πάθηση. Η παρούσα διδακτορική διατριβή απέδειξε πως στη νόσο αυτή, η ποιότητα των διπλών τυφλών κλινικών μελετών είναι αξιοσημείωτα χαμηλή. Αυτό προέκυψε, αν και έχουν παρέλθει 20 χρόνια από την έναρξη σχεδιασμού των ΔΤ RCTs, με την καθοδήγηση του CONSORT. Παράλληλα, διαπιστώθηκε πως ο συντελεστής απήχησης του περιοδικού δημοσίευσης των ΔΤ RCTs αποτελεί τον πιο καθοριστικό παράγοντα που αυξάνει την ποιότητά τους. Επίσης, αναδείχθηκε ότι το μέγεθος του δείγματος των ΔΤ RCTs επηρεάζει θετικά την ποιότητά τους. Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε ταυτόχρονα από τη μονοπαραγοντική και την πολυπαραγοντική ανάλυση.

Συμπερασματικά, είναι προφανές ότι η βελτίωση της ποιότητας των RCTs θα συμβάλει στην εξέλιξη των υπάρχουσών θεραπειών και μεθοδολογιών, καθώς και στην ανακάλυψη νέων. Ως εκ τούτου, οι ρυθμιστικές αρχές (FDA και EMA) και οι εκδότες των επιστημονικών περιοδικών οφείλουν να θέτουν τη συμμόρφωση της κάθε ΔΤ RCT στο πρωτόκολλο CONSORT, ως βασική προϋπόθεση για τη δημοσίευσή της.

6. Βιβλιογραφία

1) Aho, K., Harmsen, P., Hatano, S., Marquardsen, J., Smirnov, V.E., Strasser, T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980; 58: 113–130.

2) Sacco, R.L., Kasner, S.E., Broderick, J.P., Caplan, L.R., Connors, J.J., Culebras, A. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064–2089.

3) Xingyang, Y., Luo, H., Zhou, J., Ming, Y., Xiaorong, C., Tan, L., Wei Wei, J.L. Prevalence of Stroke and Stroke Related Risk Factors: A Population Based Cross Sectional Survey in Southwestern China. *BMC Neurol*, 20 (1), 5.

4) Mortality GBD; GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053):1459–1544.

5) Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al., on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4): e38–360.

6) Donnan, G.A., Fisher, M., Macleod, M., Davis, S.M. Stroke. *Lancet* 2009; 371:1612-1623.

7) Logothetis I., Milonas I., *Neurology Logotheti*, 5th edition, University Studio Press, chapter 21, p. 358-362.

8) Kamalian, S., Lev, M.H. (2019). Stroke Imaging. *Radiologic Clinics of North America*.

- 9) Bleyers, R.L., et al. Perivascular nerves of the human basal cerebral arteries: I. Topographical distribution. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996. 16(5): p. 1034-47.
- 10) Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D.L., Marsh, E.E. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), 35–41.
- 11) Rothwell, P., Coull, A., Giles, M., Howard, S., Silver, L., Bull, L. Anslow, P. (2004). Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *The Lancet*, 363(9425), 1925–1933.
- 12) Chen, P.-H., Gao, S., Wang, Y.-J., Xu, A.-D., Li, Y.-S., & Wang, D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2012, 18(6), 452–456.
- 13) Dennis, M. S., Bamford, J.M., Sandercock, P.A., Warlow, C.P. A comparison of risk factors and prognosis for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1989, 20(11), 1494–1499.
- 14) Dewey, H., Macdonell, R., Donnan, G., Freeman, E., Thrift, A., Sharples, C. Inter-rater reliability of stroke sub-type classification by neurologists and nurses within a community-based stroke incidence study. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 14–7.
- 15) Wardlaw, J.M., Dennis, M.S., Lindley, R.I., Sellar, R.J., Warlow, C.P. The validity of a simple clinical classification of acute ischaemic stroke. *J Neurol* 1996; 243: 274–79.
- 16) Bamford, J., Sandercock, P., Dennis, M., Burn, J., Warlow, C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521–26.

17) Adams, H.P., Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*, 2003. 34(4): p. 1056-83.

18) Adams, H.P., Jr., et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2007. 38(5): p. 1655-711.

19) Alberts, M.e.a. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA*, 2000. 208(3102).

20) Kenneth, S., Yew, E., Cheng, M. Diagnosis of acute stroke, *Am Fam Physician*. 2015 Apr 15;91(8):528-536.

21) NIH Stroke Scale Training, Part 2. Basic Instruction. Department of Health and Human Services, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Version 2.0

22) Hage, V. "The NIH stroke scale: a window into neurological status". *Nursing Spectrum* 2011. 24 (15): 44–49.

23) Wilson J.L., Hareendran, A., Grant, M., et al. "Improving the Assessment of Outcomes in Stroke: Use of a Structured Interview to Assign Grades on the Modified Rankin Scale". *Stroke* 2002. 33 (9): 2243–2246.

24) Saver, J.L., Filip, B., Hamilton, S., et al. "Improving the reliability of stroke disability grading in clinical trials and clinical practice: the Rankin Focused Assessment (RFA)". *Stroke* 2010. 41 (5): 992–95.

25) Furlan, M., Marchal, G., Viader, F., Derlon, J.M., Baron, J.C. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol.* 1996; 40:216–226.

26) Olivot, J.M., Albers, G.W. Using advanced MRI techniques for patient selection before acute stroke therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2010; 12:230–239.

27) Albers, G.W., Thijs, V.N., Wechsler, L., Kemp, S., Schlaug, G., Skalabrin, E., Bammer, R., Kakuda, W., Lansberg, M.G., Shuaib, A., Coplin, W., Hamilton, S., Moseley M., Marks, M.P. DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* 2006; 60:508–517.

28) Prabhakaran, S., Ilana Ruff, I., Bernstein, R.A. Acute Stroke Intervention. A Systematic Review *JAMA.* 2015;313(14):1451-1462.

29) Chalela, J.A., Kidwell, C.S., Nentwich, L.M., Luby, M., Butman, J.A., Demchuk, A.M, Hill, M.D., Patronas, N., Latour, L., Warach, S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet.* 2007; 369:293–298.

30) Yoo, A.J., Verduzco, L.A., Schaefer, P.W., Hirsch, J.A., Rabinov, J.D., González, R.G. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke* 2009; 40:2046–2054.

31) Latchaw, R.E., Alberts, M.J., Lev, M.H., Connors, J.J., Harbaugh, R.E., Higashida, R.T., Hobson, R., Kidwell, C.S., Koroshetz, W.J., Mathews, V., Villablanca, P., Warach, S., Walters, B.; on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular

Disease. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009; 40:3646–3678.

32) Barber, P.A., Darby, D.G., Desmond, P.M., Gerraty, R.P., Yang, Q., Li, T., Jolley, D., Donnan, G.A., Tress, B.M., Davis, S.M. Identification of major ischemic change: diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke* 1999; 30:2059–2065.

33) Hakyemez, B., Aksoy, U., Yildiz, H., Ergin, N. Intracranial epidermoid cysts: diffusion-weighted, FLAIR and conventional MR findings. *Eur J Radiol*. 2005; 54:214–220.

34) Masson, C., Pruvo, J.P., Meder, J.F., Cordonnier, C., Touzé, E., De La Sayette, V., Giroud, M., Mas, J.L., Leys, D.; Study Group on Spinal Cord Infarction of the French Neurovascular Society. Spinal cord infarction: clinical and magnetic resonance imaging findings and short-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:1431–1435.

35) Guzik, A., & Bushnell, C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2017, 23(1), 15–39.

36) Kuklina, E.V., Tong, X., George, M. G., & Bansil, P. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2012, 12(2), 199–208.

37) Mirzaei, H. Stroke in Women: Risk Factors and Clinical Biomarkers. *Journal of Cellular Biochemistry* 2017, 118(12), 4191–4202.

38) Pandian, J.D., Gall, S.L., Kate P.M., Silva, G.S., Akinyemi, R.O., Ovbiagele, B.I., Lavados, P.M, Gandhi, D.B.C., Thrift A.G. Prevention of stroke: a global perspective. *Lancet* 2018; 392: 1269–78.

39) Saver, J.L. Time is brain--qualified. *Stroke*, 2006. 37: p. 311-337.

40) Wardlaw, J.M., Sandercock, P.A., Berge, E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003. 34(6): p. 1437-42.

- 41) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study group: TissuePlasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995; 333:1581-1587.
- 42) Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology* 2005; 64: 654–59.
- 43) Thomalla, G., Simonsen, C. Z., Boutitie, F., Andersen, G., Berthezene, Y., Cheng, B., Gerloff, C. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *New England Journal of Medicine* 2018, 379(7), 611–622.
- 44) Nogueira, R.G., Jadhav, A.P., Haussen, D.C., Bonafe, A., Budzik, R.F., Bhuva, P., Jovin, T. G. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine* 2018, 378(1), 11–21.
- 45) Whiteley, W., Lindley, R., Wardlaw, J., Sandercock, P., on behalf of the IST-3 Collaborative Group. 3rd International Stroke Trial. *Int J Stroke* 2006; 1: 172–76.
- 46) Stroke Trials Registry. ECASS-III: placebo-controlled trial of alteplase (rt-PA) in acute ischemic hemispheric stroke where thrombolysis is initiated between 3 and 4 hours after stroke onset.
- 47) Donnan, G.A., Davis, S.M. Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 417–25.
- 48) Kakuda, W., Lansberg, M.G., Thijs, V.N., et al. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 887–91.
- 49) Wahlgren, N., Ahmed, N., Davalos, A., et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–82.

- 50) Larrue, V., von Kummer, R, del Zoppo G., Bluhmki, E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 957–60.
- 51) Smith, W.S., Sung, G., Saver, J. et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39(4):1205-1212.
- 52) Smith, W.S., Sung, G., Starkman, S., et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36(7):1432-1438.
- 53) Frank, J.I. Large hemispheric infarction, deterioration and intracranial pressure. *Neurology* 1995; 45: 1286–90.
- 54) Richard, G.A., Odergren, T., Ashwood, T. Animal models of stroke: do they have value for discovering neuroprotective agents? *Trends Pharmacol Sci*, 2003. 24(8): p. 402-8.
- 55) Savitz, S.I., Fisher M. Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol*, 2007. 61(5): p. 396-402.
- 56) Young, A.R. et al. Neuroprotection and stroke: time for a compromise. *J Neurochem* 2007, 103(4): p. 1302-9.
- 57) Kondziolka, D., Wechsler L., Achim, C. Neural transplantation for stroke. *J Clin Neurosci* 2002. 9(3): p. 225-30.
- 58) Savitz, S.I., et al. Cell transplantation for stroke. *Ann Neurol*, 2002. 52(3): p. 266-75.
- 59) Ringleb, P.A., Allenberg, J., Bruckmann, H., et al. 30-day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239–47.
- 60) CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1729–37.

- 61) Larsson, L.G., et al. The Swedish randomised mammography screening trials: analysis of their effect on the breast cancer related excess mortality. *J Med Screen*, 1996. 3(3): p. 129-32.
- 62) Bonadonna, G., Valagussa, P. Influence of clinical trials on current treatment strategy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990. 19(1): p. 209-18.
- 63) Kober, T., Trelle, S., Engert, A. Reporting of randomized controlled trials in Hodgkin lymphoma in biomedical journals. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(9): p. 620-5.
- 64) Stolberg, H.O., Norman, G., Trop, I. Randomized controlled trials. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. 183(6): p. 1539-44.
- 65) Hacking, I., "A Universe of Chance", *The Taming of Chance*. Cambridge U. Pr. 1990, pp. 200–215.
- 66) Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. "Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A Medical Research Council investigation". *Br Med J*. 1948. 2 (4582): 769–82.
- 67) Robson, C., *Real World research*. 2000 Oxford: Blackwell.
- 68) Schulz, K.F., Grimes, D.A. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002; 359 (9305): 515–9.
- 69) Hopewell, S., Dutton, S., Yu, L.M., Chan, A.W., Altman, D.G. "The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed". *BMJ* 2010. 340: c723.
- 70) Moher, D., Tugwell, P., Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future directions. *Int J Technol Assess Health Care*, 1996. 12: p. 195-208.
- 71) Schulz, K.F., Chalmers, I., Hayes, R.J., Altman, D.G. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995, 273:408–412.

72) Van Spall, H.G., Toren, A., Kiss A., Fowler, R.A. "Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review". JAMA 2007. 297 (11):1233–40.

73) National Health and Medical Research Council (1998-11-16). A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Canberra: Commonwealth of Australia. p. 56.

74) Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) - CEBM. cebm.net. 11 June 2009. Archived from the original on 26 October 2017.

75) Rubin, R. In medicine, evidence can be confusing - deluged with studies, doctors try to sort out what works, what doesn't. USA Today. Retrieved 2010-03-22.

76) Spillane, et.al. Conceptualising School Leadership and Management from a distributed Perspective; An exploration of Some Study Operations and Measures. The Elementary School Journal 2010, 111, 2:253-281.

77) Moher, D. CONSORT: An evolving tool to help improve the quality of reports of randomized controlled trials. Consolidated Standards of Reporting Trials. JAMA 1998, 279:1489–1491.

78) Kjaergar, L.L., Villumsen, J., Gluud, C. Quality of randomised clinical trials affects estimates of intervention efficacy. 7th Cochrane Colloquium, Rome, Italy, 1999

79) Jüni, P., Altman, D.G., Egger, M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. Br Med J 2001, 323:42–46.

80) Plint, A.C., et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. Med J Aust, 2006. 185(5): p. 263-7.

81) Armitage, P. The role of randomization in clinical trials. Stat Med 1982, 1:345–352.

82) Kleijnen, J., Gøtzsche, P.C., Kunz, R., Oxman, A.D., Chalmers, I. So, what's so special about randomisation. In: Maynard A, Chalmers I (eds) Non-random reflections on health services research. BMJ Books, London, 1997:93–106.

83) A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. The Standards of Reporting Trials Group. JAMA. 1994 Dec 28;272(24):1926-31. Erratum: JAMA 1995 Mar 8;273(10):776.

84) Call for comments on a proposal to improve reporting of clinical trials in the biomedical literature. Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature. Ann Intern Med. 1994 Dec 1;121(11):894-5.

85) Begg, C., Cho, M., Eastwood, S., Horton, R., Moher, D., Olkin, I., Pitkin, R., Rennie, D., Schulz, K.F., Simel, D., Stroup, D.F. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA. 1996 Aug 28;276(8):637-9.

86) Davidoff, F. News from the International Committee of Medical Journal Editors. Ann Intern Med, 2000. 133(3): p. 229-31.

87) Egger, M., Juni, P., Bartlett, C. Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. JAMA 2001. 285(15): p. 1996-9.

88) Boutron, I., Moher, D., Altman, D.G., Schulz, K., Ravaud, P. Extending the CONSORT Statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. Annals of Internal Medicine 2008; 148 (4): 295–309.

89) Campbell, M.K., Piaggio, G., Elbourne, D.R., Altman, D.G. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. BMJ 2012; 345: e5661.

90) Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H.J., et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011; 64(4):401–406.

91) Higgins, J.P.T, Green, S., eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. London, UK: Cochrane; 2011.

92) Ziogas, D.C., Zintzaras, E. Analysis of the quality of reporting of randomized controlled trials in acute and chronic myeloid leukemia, and myelodysplastic syndromes as governed by the CONSORT statement. *Ann Epidemiol.* 2009;19(7):494–500.

93) Chalatsis, G.P., Siouras A.S., Liampas, I.N. Assessment of the Reporting Quality of RCTs for Hip Arthroscopy in Femoroacetabular Impingement Published from 2008 to 2018. *Med Healthcare Rep*, 2020; 1(1);1-6.

94) You, Y.N., Cho, M.R., Park, J.H., et al. Assessing the quality of reports about randomized controlled trials of scalp acupuncture treatment for vascular dementia. *Trials.* 2017; 18(1):205. Published 2017 May 2.

95) Rikos, D., Dardiotis, E., Tsivgoulis, G., Zintzaras, E., Hadjigeorgiou, G.M. Reporting quality of randomized-controlled trials in multiple sclerosis from 2000 to 2015, based on CONSORT statement. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9:135–139.

96) Food and Drug Administration. Development & Approval Process. Accessed October 28, 2019.

97) Food and Drug Administration. Multiple endpoints in clinical trials. Guidance for industry. January 2017. Accessed March 30, 2019. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm536750.pdf>.

98) European Medicines Agency. Guideline on multiplicity issues in clinical trials. 15 Dec 2016. Accessed March 30, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-multiplicity-issues-clinical-trials_en.pdf.

99) Wareham, K.J., Hyde, R.M., Grindlay, D., Brennan, M.L. & Dean, R.S. Sponsorship bias and quality of randomised controlled trials in veterinary medicine. *BMC Veterinary Research* 2017 13(1).

100) Schott, G., Pachl, H., Limbach, U., Gundert-Remy, U., Ludwig, W.D., Lieb, K. The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 1: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials. *Dtsch Arztebl* 2017 Int. 2010 Apr;107(16):279-85.

101) Liu, L.Q., Morris, P.J., Pengel, L.H. Compliance to the CONSORT statement of randomized controlled trials in solid organ transplantation: a 3-year overview. *Transpl Int* 2013; 26(3):300–306.

102) Chen, M., Cui, J., Zhang, A.L. et al. Adherence to CONSORT items in randomized controlled trials of integrative medicine for colorectal cancer published in Chinese journals. *J Altern Complement Med* 2018; 24(2):115–124.

103) Carmichael, K., Nolan, S.J., Weston, J., Tudur, S.C., Marson, A.G. Assessment of the quality of harms reporting in non-randomised studies and randomised controlled studies of topiramate for the treatment of epilepsy using CONSORT criteria. *Epilepsy Res.* 2015; 114:106–113.

104) Saric, L., Vucic, K., Dragicevic, K. et al. Comparison of conference abstracts and full-text publications of randomized controlled trials presented at four consecutive World Congresses of Pain: Reporting quality and agreement of results. *Eur J Pain.* 2019; 23(1):107–116.

105) Liampas, I., Chlinos, A., Siokas, V., Brotis, A., Dardiotis, E. Assessment of the reporting quality of RCTs for novel oral anticoagulants in venous thromboembolic disease based on the CONSORT statement. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 Nov; 48(4):542-553.

106) Saha, S., Saint, S., Christakis, D.A. Impact factor: a valid measure of journal quality? *J Med Libr Assoc.* 2003; 91(1):42–46.

107) Kim, D.Y., Park, H.S., Cho, S. et al. The quality of reporting randomized controlled trials in the dermatology literature in an era where the CONSORT statement is a standard. *Br J Dermatol* 2018; 180: 1361–1367.

108) Rikos, D., Dardiotis, E., Aloizou, A.M., Siokas, V., Zintzaras, E., Hadjigeorgiou, G.M. Reporting Quality of Randomized Controlled Trials in Restless Legs Syndrome Based on the CONSORT Statement. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019; 9:10.7916/d8-0f2v-aq62.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ