



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

*"Ενδοφλέβια θρομβόλυση σε ασθενείς με προηγούμενη  
αντιθρομβωτική αγωγή. Επανεναρξη αντιθρομβωτικών μετά  
από ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο"*

υπό

**Αχιλλέα Παπαγιάννη**

**Επ. Παθολόγου Γ.Ν Λευκάδας**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

*«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»*

Λάρισα, 2023

**Επιβλέπων:** Ξηρομερήσιου Γεωργία

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:** 1. Γ. Ξηρομερήσιου

2. Ε. Δαρδιώτης

3. Δ. Σαγρής

**Αναπληρωματικό μέλος:** Γ. Ντάιος

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:** Intravenous thrombolysis in patients with prior antithrombotic therapy. Restarting antithrombotic therapy after ischemic stroke

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

**Ευχαριστώ την οικογένειά μου για την στήριξη  
και την υπομονή που επέδειξε μέχρι την  
ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού προγράμματος.**

## Πίνακας περιεχομένων

Κατάλογος εικόνων .....	6
Περίληψη .....	7
Abstract.....	8
Εισαγωγή .....	9
Ορισμός.....	9
Επιδημιολογία .....	10
Αιτιολογική κατάταξη .....	11
Σύμφωνα με το ρυθμό σχηματισμού του νευρολογικού ελλείμματος και τη διάρκειά του .....	11
Ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης των ασθενών .....	12
Ανάλογα την παθογενετική (Κατηγοριοποίηση TOAST) <sup>(9)</sup> .....	12
Με τον εντοπισμό του εγκεφαλικού εμφράγματος.....	14
Αξιολόγηση βαρύτητας-κλίμακα NIHSS .....	14
Τρόπος Χρήσης .....	14
Αξιοπιστία .....	15
Εγκυρότητα .....	16
Αντιμετώπιση κατά την οξεία φάση.....	16
Προνοσοκομειακή Διαχείριση .....	16
Τμήμα έκτακτης ανάγκης.....	17
Νευροαπεικόνιση.....	18
ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ.....	20
IV Θρομβόλυση και θρομβεκτομή.....	20
Ενδαγγειακή Θεραπεία .....	21
Θρομβόλυση .....	23
Ενδείξεις .....	23

Θρομβολυτικοί παράγοντες .....	24
Στρεπτοκινάση .....	25
Τενεκτεπλάση (TNK-tPA) .....	25
Ουροκινάση.....	26
Μηχανισμός δράσης.....	26
Διαχείριση.....	28
Οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο .....	28
Δυσμενείς επιδράσεις .....	29
Αντενδείξεις .....	29
Απόλυτες αντενδείξεις για θρομβολυτική θεραπεία .....	29
Σχετικές αντενδείξεις για θρομβολυτική θεραπεία .....	30
Θρομβόλυση σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.....	31
Θρομβόλυση σε ασθενείς υπό ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους .....	32
Θρομβόλυση σε ασθενείς υπό κουμαρινικά αντιπηκτικά .....	33
Θρομβόλυση σε ασθενείς υπό Direct Oral Anticoagulants (DOACS) .....	35
Επανεναρξη αντιθρομβωτικών μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ.....	44
Συμπεράσματα .....	52
Βιβλιογραφία .....	54

## Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1. Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο .....	10
Εικόνα 2. Οργάνωση κέντρων εγκεφαλικών επεισοδίων. EVT = ενδαγγειακή θεραπεία, IV tPA = IV ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου .....	17
Εικόνα 3. CT-αγγειογραφία που δείχνει μια απότομη απόφραξη της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του ασθενούς ( βέλος ). L = αριστερά, R = δεξιά .....	19
Εικόνα 4. Ανάλυση αναλογίας αναντιστοιχίας της εγκεφαλικής ροής αίματος (CBF) με ποσοτική ανάλυση των ορίων από το χρόνο προς το μέγιστο (T-max) έως τη μετάβαση σε ασθενή με απόφραξη δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. CBF σε σκούρο γκρι και T-max σε ανοιχτό γκρι . Μια αναλογία μεγαλύτερη από 1,8 συνήθως υποδηλώνει επιλεξιμότητα για ενδαγγειακή θεραπεία. RAPID = ταχεία επεξεργασία συστήματος ανάλυσης εικόνας διάχυσης και διάχυσης.....	20
Εικόνα 5. Αλγόριθμος “1-2-3-4” ημερών για την επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής	51

## Περίληψη

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιάσει την τρέχουσα κατάσταση της γνώσης σχετικά με την Ενδοφλέβια θρομβόλυση σε ασθενείς με προηγούμενη αντιθρομβωτική αγωγή και την επανέναρξη αντιθρομβωτικών μετά από ισχαιμικό αρτηριακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η ερευνητική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν αυτή τη βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Πιο συγκεκριμένα έγινε αναζήτηση της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με τον σκοπό της εργασίας στις βάσεις δεδομένων Pubmed, GoogleScholar και Sciencedirect. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: θρομβόλυση, αντιθρομβωτική αγωγή, επανέναρξη αντιθρομβωτικών και ισχαιμικό αρτηριακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Από την παρούσα εργασία προέκυψε ότι η επιλογή ασθενών με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο υπό αντιθρομβωτική αγωγή για ενδοφλέβια θρομβόλυση είναι ιδιαίτερα δύσκολη, ιδίως στις περιπτώσεις αντιπηκτικής αγωγής. Οι διεθνείς συστάσεις για την εκτέλεση θρομβόλυσης σε ασθενείς με χρήση από του στόματος αντιπηκτικών είτε αποκλείουν σημαντικό ποσοστό ασθενών ή βασίζονται σε εργαστηριακές δοκιμασίες που στα περισσότερα κέντρα δεν πραγματοποιούνται σε επείγουσα βάση (ειδικές δοκιμασίες πήξης, μέτρηση επιπέδων πλάσματος DOAC). Η επανέναρξη των αντιπηκτικών είτε σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο είτε σε ενδοκρανιακή αιμορραγία είναι μια απόφαση που θα πρέπει να εξατομικεύεται κατά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της αιμορραγίας ή του εμφράγματος, τον συστηματικό κίνδυνο αιμορραγίας και τον κίνδυνο θρομβοεμβολής εκτός αντιπηκτικής αγωγής. Η συμμετοχή των ασθενών και της οικογένειας στη λήψη αποφάσεων είναι απαραίτητη και οι άνθρωποι πρέπει να γνωρίζουν ότι η καθυστερημένη αντιπηκτική αγωγή δεν προλαμβάνει πλήρως την αιμορραγία και η πρόωμη αντιπηκτική αγωγή δεν προλαμβάνει πλήρως το εγκεφαλικό.

## **Abstract**

The purpose of this paper is to present the current state of knowledge regarding Intravenous Thrombolysis in patients with prior antithrombotic treatment and the resumption of antithrombotic agents after ischemic stroke.

The research method used was that of a literature review. More specifically, a search was made of modern international literature regarding the purpose of the work in Pub med, Google Scholar and Science direct databases. Key words used were: thrombolysis, antithrombotic therapy, restarting antithrombotics and ischemic stroke.

From the present work it emerged that the selection of patients with acute ischemic stroke under antithrombotic treatment for intravenous thrombolysis is particularly difficult, especially in the cases of anticoagulant treatment. International recommendations for performing thrombolysis in patients using oral anticoagulants either exclude a significant percentage of patients or are based on laboratory tests that in most centers are not performed on an urgent basis (special coagulation tests, measurement of DOAC plasma levels).

Restarting anticoagulation in either ischemic stroke or intracranial hemorrhage is a decision that should be individualized on a case-by-case basis, taking into account the severity of hemorrhage or infarction, the systemic risk of bleeding, and the risk of thromboembolism off anticoagulation. Patient and family involvement in decision making is essential and people need to be aware that delayed anticoagulation does not completely prevent bleeding and early anticoagulation does not completely prevent stroke.



## **Λέξεις-Κλειδιά:**

Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ενδοφλέβια θρομβόλυση

Αντιθρομβωτική αγωγή

Αντιαμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη)

Αντιπηκτική αγωγή

Ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους

Κουμαρινικά αντιπηκτικά

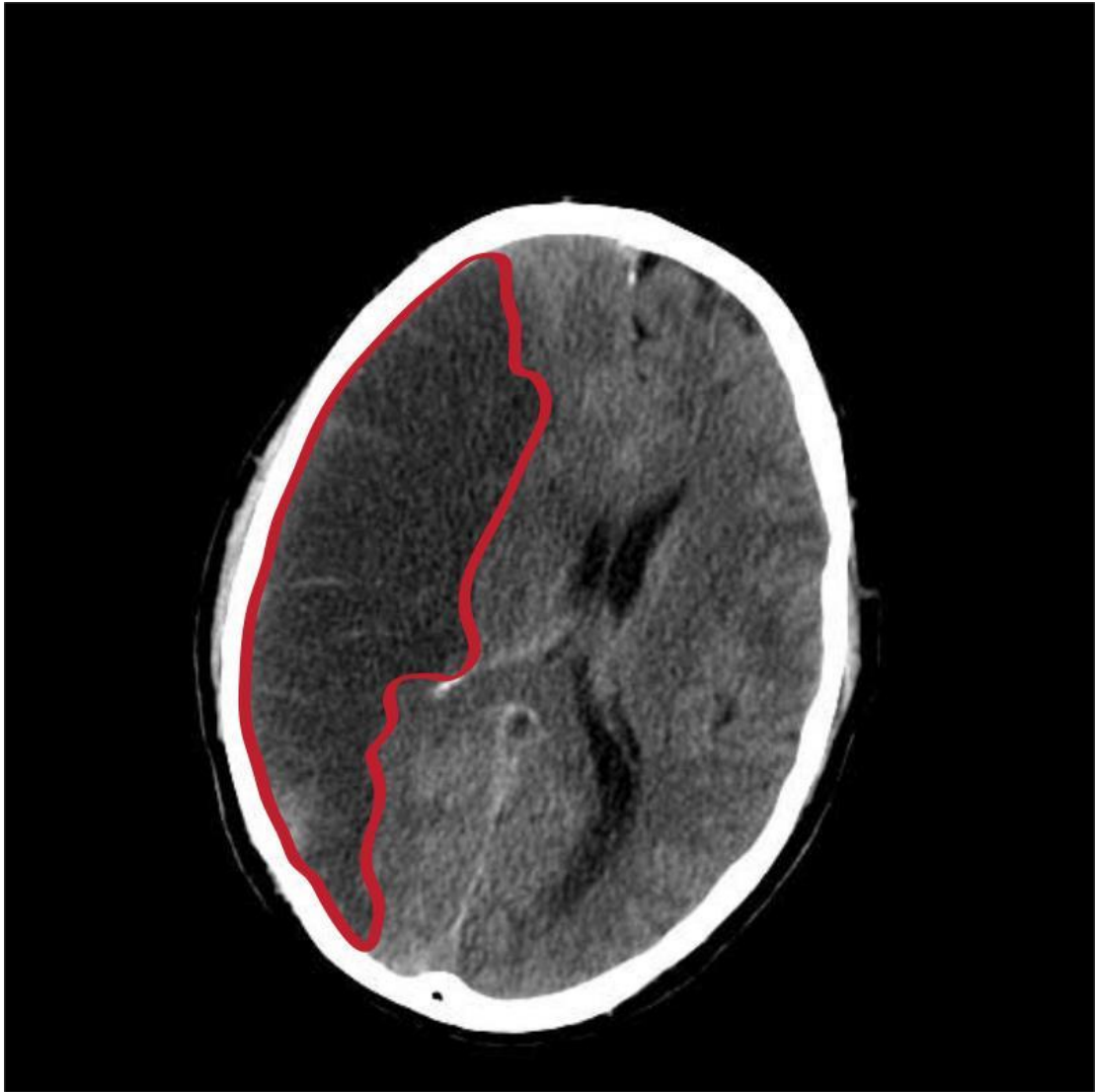
Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά

Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

## **Εισαγωγή**

### **Ορισμός**

Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ορίζεται ως ο θάνατος των κυττάρων του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδούς που αποδίδεται σε ισχαιμία, βάσει παθολογοανατομικών, απεικονιστικών ή/και κλινικών ενδείξεων μόνιμης βλάβης. Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) εκδηλώνεται με ευρύ κλινικό φάσμα και συνοδεύεται από εμφανή συμπτώματα. Στον ορισμό του ισχαιμικού ΑΕΕ περιλαμβάνονται και τα σιωπηλά έμφρακτα τα οποία εξ ορισμού δεν προκαλούν εμφανή συμπτωματολογία. Στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια περιλαμβάνονται και οι αιμορραγικής φύσεως βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος, η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και η υπαραχνοειδής αιμορραγία.<sup>(1)</sup>



Εικόνα 1. Ισχαμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

## Επιδημιολογία

Το αγγειακό εγκεφαλικό είναι η πέμπτη κύρια αιτία θανάτου, με ένα συνολικό επιπολασμό περίπου 3% σε ηλικίες άνω των 20 ετών και η δεύτερη κύρια αιτία

αναπηρίας<sup>(2,3)</sup>. Το 2010, ο εκτιμώμενος αριθμός περιστατικών ισχαιμικών και αιμορραγικών αγγειακών επεισοδίων σε όλο τον κόσμο ήταν 11,6 εκατομμύρια και 5,3 εκατομμύρια, αντίστοιχα. Το 63% του ισχαιμικών και το 80% των αιμορραγικών επεισοδίων συνέβη σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος.<sup>(4)</sup> Η συχνότητα του εγκεφαλικού είναι υψηλότερη στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (>50% υψηλότερη συχνότητα σε σύγκριση με τους άνδρες ηλικίας 75 ετών και άνω), στον λιγότερο μορφωμένο πληθυσμό και σε ορισμένες φυλετικές ή εθνοτικές ομάδες.

Από όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια, το  $\approx 87\%$  είναι ισχαιμικά, το 10% είναι ενδοκρανιακές αιμορραγίες και το 3% είναι υπαραχνοειδείς αιμορραγίες. Η παγκόσμια επίπτωση του ισχαιμικού ΑΕΕ το 2017 ήταν 101,3 περιστατικά (91–113,6) ανά 100.000 πληθυσμού.<sup>(5)</sup> Επιπλέον, το 17,8% των ανθρώπων ηλικίας άνω των 45 ετών έχουν βιώσει συμπτώματα εγκεφαλικού, ενώ σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα παρατηρούνται περίπου στο 6% με 28% του πληθυσμού, ποσοστό αυξανόμενο με την προχωρημένη ηλικία. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης ενός ισχαιμικού επεισοδίου είναι περίπου 20% στην πενταετία<sup>(2)</sup>.

## Αιτιολογική κατάταξη

Υπάρχουν διάφορες ταξινομήσεις των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, ανάλογα με την αιτιοπαθογενετική και κλινική πλευρά, τον εντοπισμό της ζώνης του εμφράγματος.

## Σύμφωνα με το ρυθμό σχηματισμού του νευρολογικού ελλείμματος και τη διάρκειά του

- Τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (TIA) (G45.9 σύμφωνα με το ICD-10 <sup>(6)</sup>) χαρακτηρίζονται από εστιακές νευρολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της μονόφθαλμης τύφλωσης (τύφλωση στο ένα μάτι), οι οποίες υποχωρούν πλήρως εντός μίας ώρας από την έναρξή τους.<sup>(7)</sup>

- Το "μικρό εγκεφαλικό επεισόδιο" σύμφωνα με τον ορισμό των ειδικών του ΠΟΥ : "παρατεταμένα ισχαιμικά επεισόδια με αντίστροφο νευρολογικό ελάττωμα." Μια παραλλαγή του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, στο οποίο η αποκατάσταση των νευρολογικών λειτουργιών ολοκληρώνεται από 2 έως 21 ημέρες .<sup>(7)</sup>
- προοδευτικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ( eng. stroke-in-evolution ) - χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή ανάπτυξη εγκεφαλικών και εστιακών συμπτωμάτων για αρκετές ώρες ή 2-3 ημέρες, ακολουθούμενη από ατελή ανάκτηση των λειτουργιών. Ο ασθενής έχει συνήθως ελάχιστα νευρολογικά συμπτώματα .<sup>(7)</sup>
- ολοκληρωμένο (ολικό) ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο - σχηματισμένο εγκεφαλικό έμφραγμα με σταθερό ή ατελώς υποχωρούμενο έλλειμμα .<sup>(7)</sup>

### **Ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης των ασθενών**

- ήπιας βαρύτητας - τα νευρολογικά συμπτώματα εκφράζονται ελαφρώς, υποχωρούν εντός τριών εβδομάδων από τη νόσο. <sup>(8)</sup>
- μέτριας βαρύτητας - η επικράτηση των εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων έναντι των εγκεφαλικών συμπτωμάτων, δεν υπάρχουν διαταραχές συνείδησης.<sup>(8)</sup>
- σοβαρό εγκεφαλικό επεισόδιο - εμφανίζεται με σοβαρές εγκεφαλικές διαταραχές, καταστολή της συνείδησης και σοβαρό εστιακό νευρολογικό έλλειμμα .<sup>(8)</sup>

### **Ανάλογα την παθογενετική (Κατηγοριοποίηση TOAST)<sup>(9)</sup>**

- Αθηροθρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο (συμπεριλαμβανομένης της αρτηριο-αρτηριακής εμβολής ) (34%) - εμφανίζεται στο πλαίσιο της αθηροσκλήρωσης των εγκεφαλικών αρτηριών μεγάλου ή μεσαίου διαμετρήματος. Αυτός ο τύπος εγκεφαλικού επεισοδίου αναπτύσσεται σε

στάδια, με αύξηση των συμπτωμάτων για αρκετές ώρες ή ημέρες, που συχνά εμφανίζεται στο όνειρο. Συχνά, του αθηροθρομβωτικού εγκεφαλικού επεισοδίου προηγούνται παροδικά ισχαιμικά επεισόδια. Το μέγεθος της εστίας της ισχαιμικής βλάβης ποικίλλει.<sup>(10,11)</sup>

- Καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο (22%) - συμβαίνει όταν μια εγκεφαλική αρτηρία αποφράσσεται πλήρως ή μερικώς από εμβολή. Η έναρξη ενός καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού είναι συνήθως ξαφνική, ενώ είστε ξύπνιος. Στο ντεμπούτο της νόσου, το νευρολογικό έλλειμμα είναι πιο έντονο. Συχνότερα, ένα εγκεφαλικό επεισόδιο εντοπίζεται στην περιοχή παροχής αίματος στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, το μέγεθος της εστίας της ισχαιμικής βλάβης είναι μεσαίο ή μεγάλο και ένα αιμορραγικό συστατικό είναι χαρακτηριστικό. Ιστορικό πιθανής θρομβοεμβολής άλλων οργάνων.<sup>(10,11)</sup>
- Κενοτοπιώδεις εγκεφαλικό επεισόδιο (20%) - λόγω βλάβης σε μικρές διατηρητικές αρτηρίες. Κατά κανόνα, εμφανίζεται σε φόντο υψηλής αρτηριακής πίεσης. Αναπτύσσεται σταδιακά σε αρκετές ώρες. Εντοπίζονται στις υποφλοιώδεις και βλαστικές δομές ( βασικά γάγγλια, εσωτερική κάψουλα, λευκή ουσία του ημιοειδούς κέντρου, βάση της γέφυρας), το μέγεθος των εστιών δεν υπερβαίνει το 1,5 εκ. 15).<sup>(10,11)</sup>
- Άλλες προσδιορισμένες αιτίες (3%) (διαταραχές πηκτικού μηχανισμού, οι ανοσολογικές διαταραχές και τα αιμοδυναμικά έμφρακτα)<sup>(9)</sup>
- Κρυπτογενή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (20%) περιλαμβάνουν ασθενείς στους οποίους έχει γίνει πλήρης έλεγχος (καρδιακή αγωγιμότητα ή δομικές ανωμαλίες, ενδοκρανιακή ή εξωκράνια στένωση μεγάλης αρτηρίας, πηκτικότητα και άλλες καταστάσεις) και δεν αποκαλύπτεται καμία αιτία.. Η κρυπτογενής εμβολή έλαβε πρόσφατα τον όρο Εμβολικό Εγκεφαλικό Αγνώστου Πηγής (ESUS).<sup>(9)</sup>

## Με τον εντοπισμό του εγκεφαλικού εμφράγματος

Σύμφωνα με τα τοπικά χαρακτηριστικά των εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων, σύμφωνα με την προσβεβλημένη αρτηριακή δεξαμενή <sup>(8)</sup> :

- εσωτερική καρωτιδική αρτηρία
- μεσαίες, πρόσθιες και οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες.

## Αξιολόγηση βαρύτητας-κλίμακα NIHSS

Η Κλίμακα Εγκεφαλικού Εγκεφαλικού Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIHSS) είναι ένα συστηματικό, ποσοτικό εργαλείο αξιολόγησης για τη μέτρηση του νευρολογικού ελλείμματος που σχετίζεται με το εγκεφαλικό. Στην κλινική πρακτική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση και την τεκμηρίωση της νευρολογικής κατάστασης σε ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο, τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπείας και την παροχή βοήθειας στην τυποποίηση της επικοινωνίας μεταξύ των επαγγελματιών υγείας. Το NIHSS έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας προγνωστικός παράγοντας τόσο βραχυπρόθεσμων όσο και μακροπρόθεσμων εκβάσεων ασθενών με εγκεφαλικό.<sup>(12)</sup>

Το NIHSS έχει σχεδιαστεί για να είναι ένα απλό εργαλείο που μπορεί να χορηγηθεί σε λιγότερο από 10 λεπτά από γιατρούς, νοσηλευτές ή θεραπευτές.<sup>(13)</sup>

## Τρόπος Χρήσης

Το NIHSS είναι μια κλίμακα νευρολογικής εξέτασης 15 στοιχείων που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της επίδρασης του οξέος εγκεφαλικού εμφράγματος στα επίπεδα συνείδησης, γλώσσας, αμέλειας, απώλειας οπτικού πεδίου, εξωφθάλμιας κίνησης, κινητικής δύναμης, αταξίας, δυσαρθρίας και αισθητηριακής απώλειας.<sup>(12)</sup>

Οι βαθμολογίες για κάθε στοιχείο βαθμολογούνται σε μια κλίμακα 3 έως 5 βαθμών, με 0 ως κανονικό, και υπάρχει περιθώριο για μη ελεγχόμενα στοιχεία. Οι βαθμολογίες κυμαίνονται από 0 έως 42, με τις υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν μεγαλύτερη σοβαρότητα.

Η σοβαρότητα του εγκεφαλικού μπορεί να διαστρωματωθεί με βάση τις βαθμολογίες του NIHSS ως εξής: <sup>(12)</sup>

Πολύ Σοβαρή: >25

Σοβαρή: 15 – 24

Ήπια έως μέτρια σοβαρή: 5 – 14

Ήπια: 1 – 4'

## Αξιοπιστία

Η αξιοπιστία μεταξύ αξιολογητών για μεμονωμένα στοιχεία του NIHSS έχει αποδειχθεί γενικά καλή. Ωστόσο, η συνολική βαθμολογία μπορεί να είναι ασυνεπής, επομένως απαιτείται κατάλληλη εκπαίδευση για την ακριβή χρήση του NIHSS. <sup>(12)</sup>

Μια μελέτη 4 ασθενών που αξιολογήθηκαν από 30 ιατρούς και 29 συντονιστές μελέτης, με διάστημα 3 μηνών μεταξύ των αξιολογήσεων, διαπίστωσε ότι το NIHSS έχει εξαιρετική αξιοπιστία μεταξύ βαθμών (ICC = 0,95) και αξιοπιστία επανελέγχου (ICC = 0,93) <sup>(12)</sup>

Μια μελέτη 20 ασθενών που βαθμολογήθηκαν από 4 κλινικούς γιατρούς, με κάθε ασθενή να αξιολογήθηκε στη συνέχεια από 2 ανεξάρτητους παρατηρητές, βρήκε επαρκή έως εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των αξιολογητών για 9 από τα 13 στοιχεία στο NIHSS (Kappa = 0,32 έως 0,79). Τα χαμηλότερα επίπεδα συμφωνίας βρέθηκαν για τα στοιχεία της παράλυσης προσώπου (Kappa = 0,22) και της αταξίας των άκρων (Kappa = -0,16). 4 στοιχεία έχουν χαμηλή αξιοπιστία ή είναι περιττά (επίπεδο συνείδησης, αδυναμία προσώπου, αταξία και δυσαρθρία). <sup>(12,13)</sup>

## Εγκυρότητα

Αποτελέσματα που σχετίζονται με τις βαθμολογίες του NIHSS κατά την εισαγωγή (12,13) :

Βαθμολογίες <5; Το 80% των επιζώντων από εγκεφαλικό θα πάρει εξιτήριο στο σπίτι.

Η βαθμολογία μεταξύ 6 και 13 συνήθως απαιτεί οξεία ενδονοσοκομειακή αποκατάσταση.

Οι βαθμολογίες >14 συχνά απαιτούν μακροχρόνια εξειδικευμένη φροντίδα.

Η εγκυρότητα του NIHSS μειώνεται εάν υπάρχει γλωσσικό εμπόδιο, εάν ο ασθενής είχε προηγουμένως νευρολογικό έλλειμμα ή εάν είναι διασωληνωμένος. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι υπήρχαν διαφορές μεταξύ του μέσου όρου NIHSS των ασθενών με καλή λειτουργική έκβαση μεταξύ εγκεφαλικού επεισοδίου οπίσθιας κυκλοφορίας και εγκεφαλικού επεισοδίου πρόσθιας κυκλοφορίας.<sup>(12)</sup>

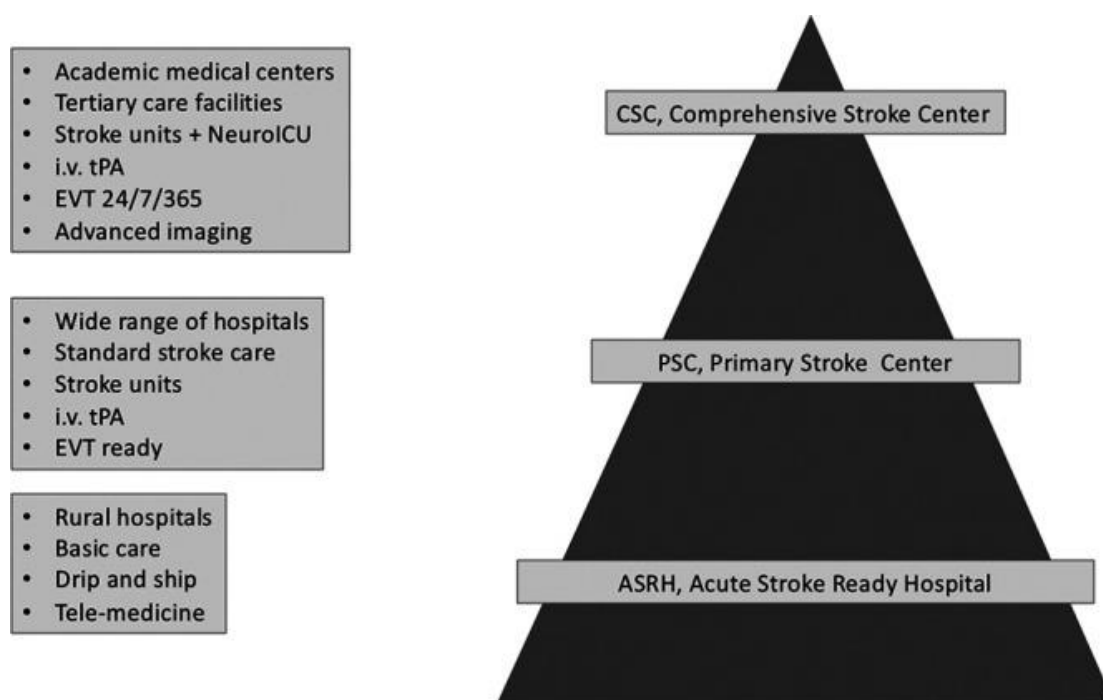
## Αντιμετώπιση κατά την οξεία φάση

### Προνοσοκομειακή Διαχείριση

Τα οργανωμένα συστήματα φροντίδας μπορούν να μειώσουν αποτελεσματικά τις καθυστερήσεις του χρόνου θεραπειών (Εικ.2). Με την ανάπτυξη κινητών μονάδων εγκεφαλικού επεισοδίου (MSUs) εξοπλισμένων με σαρωτές αξονικής τομογραφίας και συνδέσμους τηλεϊατρικής, η αναγνώριση ασθενών και η χορήγηση θεραπειών μπορεί να είναι πιο ακριβής και αποτελεσματική. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή των MSUs οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά και μείωσε το χρόνο για τη χορήγηση IV-tPA και τον χρόνο από πόρτα σε βελόνα σε σύγκριση με τις τακτικές μεταφορές με ασθενοφόρο σε τμήματα επειγόντων περιστατικών.<sup>(14-18)</sup> Θεωρητικά, η έναρξη θεραπειών για την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH) όπως ο έλεγχος της



αρτηριακής πίεσης και η αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί επίσης να εφαρμοστεί σε προνοσοκομειακό περιβάλλον. Εκτός από την κλινική εξέταση με συμβατικές κλίμακες όπως η Κλίμακα Εγκεφαλικού Εγκεφαλικού Νευρολογικού Ινστιτούτου Υγείας (NIHSS), αρκετές προνοσοκομειακές κλίμακες και η έγκαιρη αναγνώριση σοβαρών εγκεφαλικών με αποφράξεις μεγάλων αγγείων (LVOs) έχουν επικυρωθεί με επιτυχία.



Εικόνα 2. Οργάνωση κέντρων εγκεφαλικών επεισοδίων. EVT = ενδαγγειακή θεραπεία, IV tPA = IV ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου.

## Τμήμα έκτακτης ανάγκης

Μια ομάδα εγκεφαλικών επεισοδίων μπορεί να παρέχει υπηρεσίες όλο το εικοσιτετράωρο σε ασθενείς με εγκεφαλικό. Αυτή η ομάδα αποτελείται από γιατρούς με εξειδίκευση στην επείγουσα ιατρική, αγγειακή νευρολογία/νευροχειρουργική και ακτινολόγους, προχωρημένους παρόχους φροντίδας, νοσηλευτές, κλινικούς φαρμακοποιούς, θεραπευτές και τεχνικούς· και εργαστηριακό προσωπικό.<sup>(6)</sup> Στο ΕΔ, η αποτελεσματικότητα και η ακρίβεια της αναγνώρισης των συνδρόμων εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να πραγματοποιηθεί με την τηλεϊατρική. Στη μελέτη Stroke Team

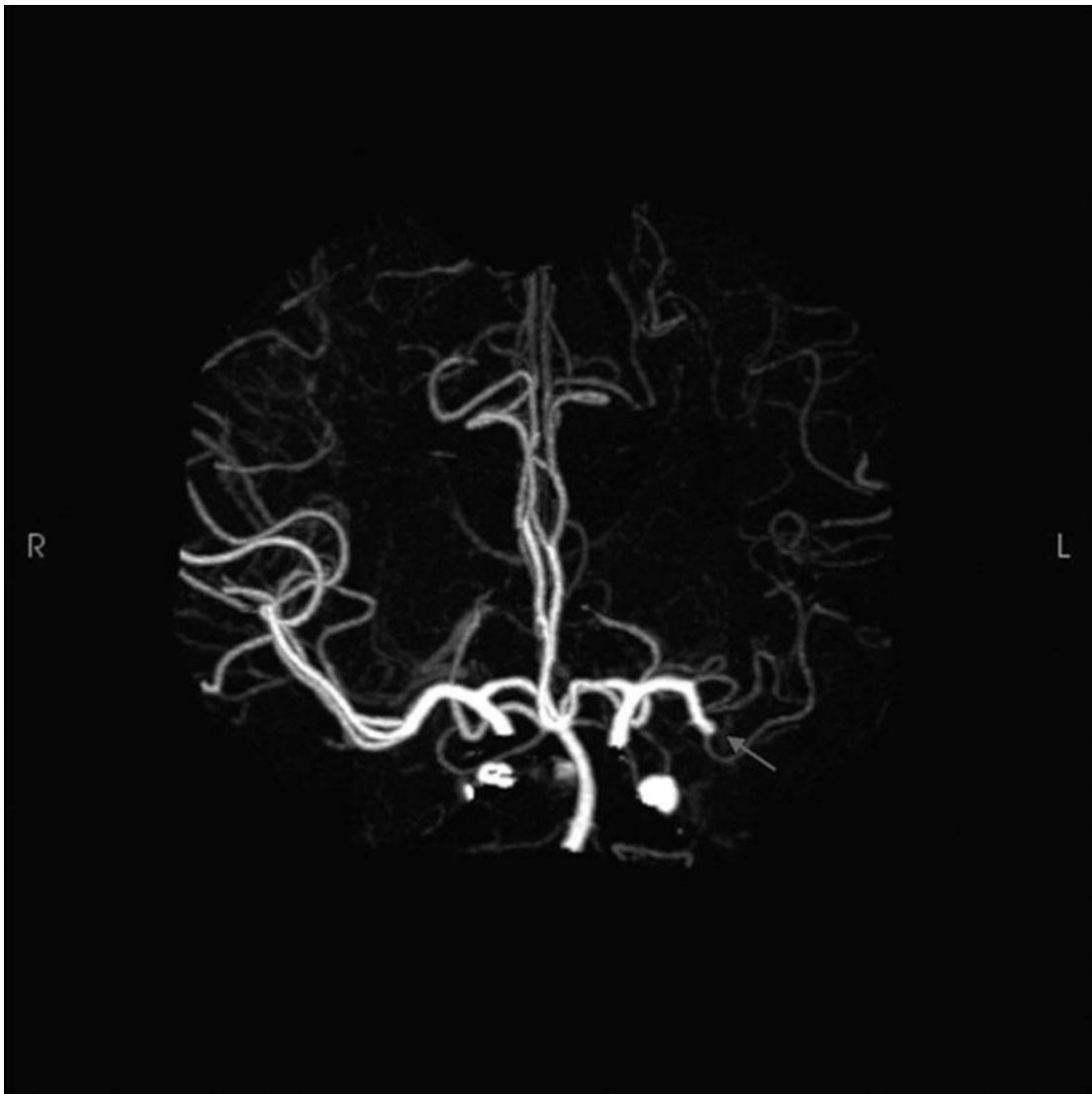
Remote Evaluation Using Digital Observation Camera (STrokE-DOC), η αμφίδρομη οπτικοακουστική διαβούλευση ήταν ανώτερη από την τηλεφωνική διαβούλευση στην ακριβή αναγνώριση των ασθενών με εγκεφαλικό, αποδίδοντας υψηλότερο ποσοστό χορήγησης IV-tPA με παρόμοια αναλογία στην ICH αλλά χωρίς επίδραση στο συνολικό λειτουργικό αποτέλεσμα.<sup>(7)</sup> Στη νέα εποχή της επακαναλοποίησης για το AIS με LVO, τα συστήματα τηλεϊατρικής συνέβαλαν στη βελτίωση της αναγνώρισης των ασθενών με εγκεφαλικό που χρειάζονται ενδαγγειακές θεραπείες που οδηγούν σε καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα και ποιότητα ζωής<sup>(10,11)</sup>.

## Νευροαπεικόνιση

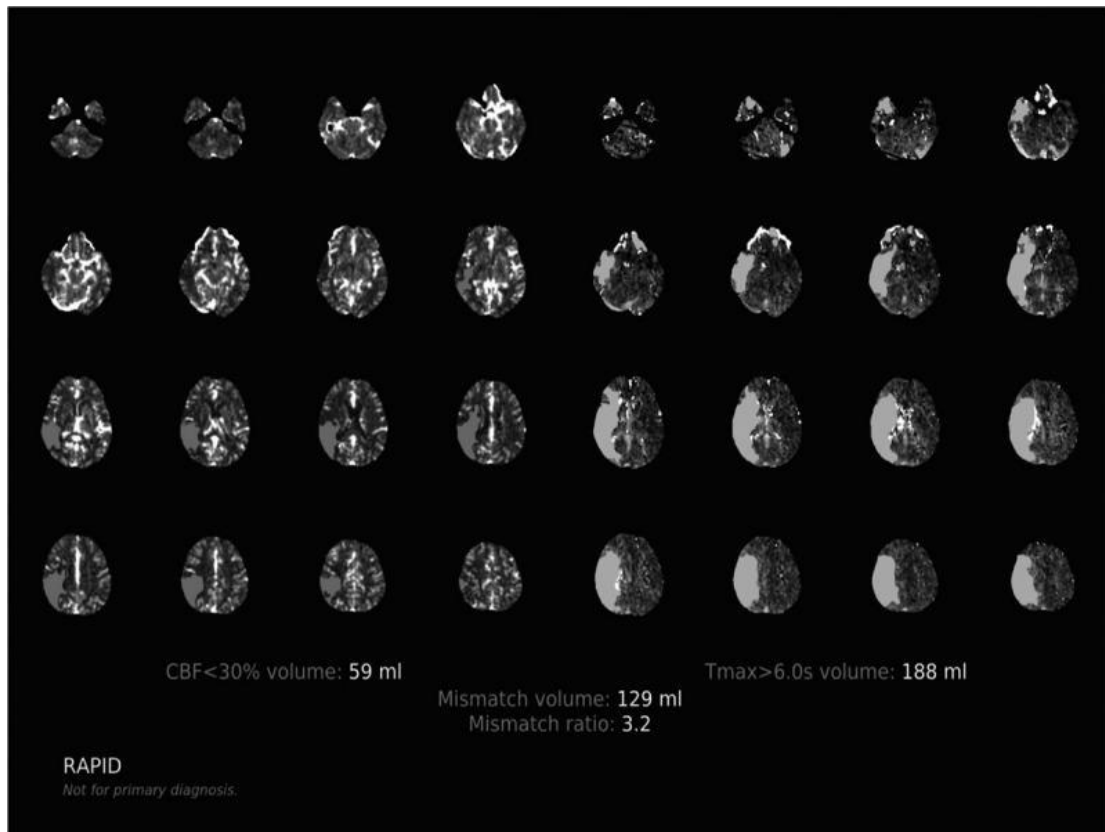
Ασθενείς με συμπτώματα εγκεφαλικού θα πρέπει να υποβάλλονται σε επείγουσα νευροαπεικόνιση με αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI).<sup>(19)</sup> Ο πρωταρχικός σκοπός της νευροαπεικόνισης είναι η διάκριση μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η CT χωρίς σκιαγραφικό θεωρείται επαρκώς ευαίσθητη για την ανίχνευση βλαβών, όπως εγκεφαλική μάζα ή απόστημα, καθώς και για την ανίχνευση οξείας αιμορραγίας. Ωστόσο, λιγότερο από τα δύο τρίτα των εγκεφαλικών επεισοδίων ανιχνεύονται με αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό τρεις ώρες μετά το συμβάν. Η αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό έχει ακόμη χαμηλότερη ευαισθησία για μικρά εγκεφαλικά επεισόδια μικρού ή επεισόδια οπίσθιας κυκλοφορίας.<sup>(20,21)</sup> Η αξονική τομογραφία με πολυτροπική απεικόνιση (CT-perfusion και/ή CT-αγγειογραφία [Εικ. 3]), συμβάλλει στη διάγνωση του οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου και στη διεύρυνση της επιλογής περιστατικών για θεραπεία επαναιμάτωσης. Η αξονική αγγειογραφία τραχηλικών και ενδοκρανιακών αρτηριών πρέπει να εκτελείται επειγόντως για την ανίχνευση απόφραξης σε μεγάλη ενδοκρανιακή αρτηρία σε κέντρα στα οποία είναι διαθέσιμη η ενδαγγειακή θρομβεκτομή.<sup>(22)</sup>

Η μαγνητική τομογραφία, ιδιαίτερα οι αλληλουχίες με στάθμιση διάχυσης (diffusion-weighted [Εικ. 4]), έχει καλύτερη ανάλυση από την αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό και επομένως μεγαλύτερη ευαισθησία για την ανίχνευση του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ωστόσο, η αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό είναι ταχύτερη, πιο διαθέσιμη, λιγότερο δαπανηρή και μπορεί να

πραγματοποιηθεί σε άτομα με εμφυτευμένες συσκευές (π.χ. βηματοδότες) και σε άτομα με κλειστοφοβία.<sup>(22)</sup> Επειδή η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χάσει έως και το 15% των οπίσθιων εγκεφαλικών επεισοδίων τις πρώτες 48 ώρες, ένα αρνητικό αποτέλεσμα μαγνητικής τομογραφίας θα πρέπει να ακολουθείται από επαναλαμβανόμενη μαγνητική τομογραφία σε τρεις έως επτά ημέρες ή οφθαλμοκινητική εξέταση δίπλα στο κρεβάτι για να αποκλειστεί ένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα.<sup>(23)</sup>



**Εικόνα 3.** CT-αγγειογραφία που δείχνει μια απότομη απόφραξη της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του ασθενούς ( βέλος ). L = αριστερά, R = δεξιά.



Εικόνα 4. Ανάλυση αναλογίας αναντιστοιχίας της εγκεφαλικής ροής αίματος (CBF) με ποσοτική ανάλυση των ορίων από το χρόνο προς το μέγιστο (T-max) έως τη μετάβαση σε ασθενή με απόφραξη δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. CBF σε σκούρο γκρι και T-max σε ανοιχτό γκρι . Μια αναλογία μεγαλύτερη από 1,8 συνήθως υποδηλώνει επιλεξιμότητα για ενδαγγειακή θεραπεία. RAPID = ταχεία επεξεργασία συστήματος ανάλυσης εικόνας διάχυσης .

## ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗ

Ο πρωταρχικός στόχος της προηγμένης διαχείρισης του εγκεφαλικού είναι η επαναγγείωση και ο περιορισμός της δευτερογενούς νευρωνικής βλάβης. Η IV θρομβόλυση και η EVT είναι πλέον διαθέσιμες για επιλεγμένους ασθενείς.

## IV Θρομβόλυση και θρομβεκτομή

Η πρώτη κλινική δοκιμή ορόσημο που έδειξε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του IV-tPA το 1995 μετέφερε τη θεραπεία για το AIS από καθαρά συμπτωματική σε ένα εξαιρετικά ευαίσθητο στο χρόνο ζήτημα. Δείχνει ότι

εάν το IV-tPA χορηγηθεί εντός των πρώτων 3 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, οι ασθενείς έχουν τουλάχιστον 30% περισσότερες πιθανότητες να έχουν ελάχιστη ή καθόλου αναπηρία στο όριο των 90 ημερών.

Η διαφορά θνησιμότητας μεταξύ της ομάδας IV-tPA και της ομάδας εικονικού φαρμάκου ήταν μη σημαντική παρά την αύξηση των συμπτωματικών αιμορραγιών στην ομάδα θεραπείας. Αν και το IV-tPA ήταν η μόνη θεραπεία AIS μέχρι πρόσφατα, η χρήση του IV-tPA ήταν τόσο χαμηλή όσο 3,2–5,2% όλων των ασθενών με AIS στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ένας σημαντικός λόγος για το χαμηλό ποσοστό θεραπείας είναι το περιορισμένο χρονικό διάστημα για το IV-tPA. Με βάση την ευρωπαϊκή μελέτη Thrombolysis with Alteplase 3 έως 4,5 ώρες μετά το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ECASS-3), η American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) επέκτεινε το παράθυρο IV-tPA από 3 σε 4,5 ώρες το 2009 με επιπλέον κριτήρια αποκλεισμού.<sup>(16)</sup>

Το Tenecteplase, ένας νεότερος θρομβολυτικός παράγοντας με υψηλή ειδικότητα ινωδογόνου και μεγάλη ημιζωή, που του επιτρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ bolus, είχε πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε πρόσφατες κλινικές δοκιμές. Η δοκιμή Tenecteplase έναντι Alteplase πριν από τη θρομβεκτομή για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (EXTENT-IA-TNK) έδειξε ότι η χορήγηση tenecteplase είχε υψηλότερο ρυθμό επαναιμάτωσης και καλύτερη λειτουργική έκβαση από την alteplase σε ασθενείς με AIS κατάλληλους για EVT.<sup>(24)</sup> Το Tenecteplase φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικό, με παρόμοιο προφίλ παρενεργειών με το alteplase όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς χωρίς LVO.<sup>(25)</sup> Ωστόσο, αυτή τη στιγμή, το tenecteplase δεν είναι εγκεκριμένο από τον FDA για IV θρομβόλυση σε ασθενείς με AIS και δεν έχει το ίδιο επίπεδο σύστασης από το AHA/ASA με το alteplase. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί πολλά ιδρύματα δεν έχουν υιοθετήσει το tenecteplase ως θρομβολυτικό για το AIS.

## Ενδαγγειακή Θεραπεία

Η έγκριση του FDA του IV-tPA έχει καινοτομήσει ολόκληρο το πεδίο της επείγουσας νευρολογίας. Ωστόσο, έως και το 69% των ασθενών με εγκεφαλικό δεν είναι

κατάλληλοι να λάβουν IV-tPA λόγω καθυστερημένης παρουσίας στο νοσοκομείο (16). Τα τελευταία 3 χρόνια, το χρονικό διάστημα για τη θεραπεία με AIS έχει διευρυνθεί χάρη στην EVT και έχει προσφέρει στους γιατρούς ένα ισχυρότερο θεραπευτικό οπλοστάσιο.

Από το 2015, πολλαπλές δοκιμές έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της EVT εκτός από την τυπική ιατρική περίθαλψη στη βελτίωση της συνολικής έκβασης ασθενών με AIS με εγγύς MCA ή απόφραξη εσωτερικής καρωτίδας (ICA) όταν η EVT διεξήχθη εντός 9 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.<sup>(25)</sup> Μια συγκεντρωτική μετα-ανάλυση έδειξε ότι η σύγχρονη EVT υπερδιπλασιάζει τις πιθανότητες καλύτερης λειτουργικής έκβασης σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία μόνη της χωρίς καμία σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα ή τον κίνδυνο παρεγχυματικής αιμορραγίας στις 90 ημέρες.<sup>(26)</sup> Από 100 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με EVT, 38 είχαν καλύτερη λειτουργική έκβαση από την τυπική ιατρική περίθαλψη. Ο αριθμός που απαιτείται για θεραπεία (NNT) για τουλάχιστον έναν ασθενή που έχει μείωση 1 βαθμού στην τροποποιημένη κλίμακα Rankin (mRS) είναι 2,6. Το όφελος του EVT παραμένει σημαντικό όταν εξετάζεται μόνο το υποσύνολο των ασθενών που έλαβαν IV-tPA πριν από τη θρομβεκτομή, και επομένως, η EVT θα πρέπει να συνεχιστεί μετά τη χορήγηση IV-tPA. Προτείνεται επίσης ότι η EVT δεν πρέπει να αναστέλλεται μόνο με βάση την ηλικία και οι ασθενείς άνω των 80 ετών μπορούν επίσης να επωφεληθούν από την EVT.<sup>(27)</sup>

## Θρομβόλυση

Τα θρομβολυτικά ή ινωδολυτικά είναι μια ομάδα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση και τη θεραπεία των διαλυόμενων ενδαγγειακών θρόμβων. Ανήκουν στην κατηγορία των φαρμάκων ενεργοποιητών πλασμινογόνου. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων χρησιμοποιείται σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξεία περιφερική αρτηριακή απόφραξη, απόφραξη κατοικούντων καθετήρων και σχηματισμό ενδοκαρδιακού θρόμβου. Αυτή η δραστηριότητα περιγράφει τις ενδείξεις, τη δράση και τις αντενδείξεις για θρομβολυτικά. Αυτή η δραστηριότητα θα τονίσει επίσης τον μηχανισμό δράσης, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, την παρακολούθηση και την τοξικότητα που σχετίζονται με τα διεπαγγελματικά μέλη της ομάδας στη θεραπεία ασθενών με ενδοαγγειακούς θρόμβους όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και σχετικές καταστάσεις. (

### Ενδείξεις

Η θρομβολυτική θεραπεία, γνωστή και ως ινωδολυτική θεραπεία, διαλύει επικίνδυνους ενδαγγειακούς θρόμβους για την πρόληψη της ισχαιμικής βλάβης βελτιώνοντας τη ροή του αίματος. Η θρόμβωση είναι μια σημαντική φυσιολογική απόκριση που περιορίζει την αιμορραγία που προκαλείται από μεγάλο ή μικροσκοπικό αγγειακό τραυματισμό. Η φυσιολογική αιμοστατική απόκριση ελέγχεται καλά από τις εγγενείς αντιθρομβωτικές ιδιότητες και την ινωδόλυση. Ο σχηματισμός θρόμβου υποτίθεται ότι περιορίζεται σε εντοπισμένες περιοχές τραυματισμού των ιστών. Κάθε ενδοαγγειακός θρόμβος χωρίς βλάβη που εμποδίζει τη ροή του αίματος θεωρείται μη φυσιολογικός. Οποιαδήποτε μορφή κληρονομικής ή επίκτητης υπερπηκτικής κατάστασης μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό ενδαγγειακών θρόμβων. Κατά τον σχηματισμό, ένας ανώμαλος θρόμβος μπορεί να διαδοθεί μέχρι την πλήρη απόφραξη του αρτηριακού αυλού ή να αποκολληθεί και να ταξιδέψει για να φράξει τον κατάντη αγγειακό αυλό. Η θρομβοεμβολή έχει τα

ακόλουθα κλινικά αποτελέσματα όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί θρομβολυτική θεραπεία.

- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΜΙ)
- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT)
- Πνευμονική εμβολή (ΠΕ)
- Οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (AIS)
- Οξεία περιφερική αρτηριακή απόφραξη
- Απόφραξη μόνιμων καθετήρων
- Σχηματισμός ενδοκαρδιακού θρόμβου.
- Σοβαρό κρυστάλλωμα (χρήση εκτός ετικέτας)<sup>(28)</sup>

Υπάρχουν δύο τρόποι χορήγησης θρομβολυτικών παραγόντων: συστηματική χορήγηση μέσω περιφερειακής ενδοφλέβιας φλέβας ή τοπική απελευθέρωση με καθετήρα μετά την πλοήγηση στο σημείο του θρόμβου. Οι θρομβολυτικοί ή ινωδολυτικοί παράγοντες αναφέρονται συχνά ως ενεργοποιητές πλασμινογόνου. Όλοι οι διαθέσιμοι θρομβολυτικοί παράγοντες είναι πρωτεάσες σερίνης που διασπούν το πλασμινογόνο σε ενεργή πλασμίνη.

### Θρομβολυτικοί παράγοντες

Επί του παρόντος, οι διαθέσιμοι θρομβολυτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Στρεπτοκινάση
- Αλτεπλάση
- Ρετεπλάση
- Τενεκτεπλάση
- Ουροκινάση
- Προουροκινάση
- Ανιστρεπλάση (APSAC)



## Στρεπτοκινάση

Λόγω του σχετικά χαμηλού κόστους του με καλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος ινωδολυτικός παράγοντας παγκοσμίως. Αν και έχει χαμηλότερη αποτελεσματικότητα από την αλτεπλάση, ο κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας είναι μικρότερος. Η επαναχορήγηση της στρεπτοκινάσης εντός έξι μηνών δεν θεωρείται ασφαλής λόγω της υψηλής αντιγονικότητάς της και του σχετικού υψηλού τίτλου αντιστρεπτοκοκκικών αντισωμάτων. Δεν είναι ενεργοποιητής πλασμινογόνου. Ωστόσο, μετά τη σύνδεση με το ελεύθερο κυκλοφορούν πλασμινογόνο, σχηματίζει ένα σύμπλοκο που μετατρέπει επιπλέον πλασμινογόνο σε ενεργή πλασμίνη. Καθώς παράγεται από στρεπτόκοκκο, συχνά ασκεί πυρετικές και άλλες αλλεργικές αντιδράσεις. Η δοσοεξαρτώμενη υπόταση είναι μια άλλη πιθανή προφύλαξη για αυτό το φάρμακο.<sup>(29)</sup>

## Αλτεπλάση

Η αλτεπλάση είναι ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής πλασμινογόνου και ταυτόσημος με τον φυσικό tPA, ο οποίος είναι πιο ειδικός για το ινώδες με χρόνο ημιζωής στο πλάσμα 46 λεπτά. Είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ινωδολυτικό στη θεραπεία οξέων καρδιαγγειακών επεισοδίων (STEMI), πνευμονικής εμβολής (PE) και οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (AIS). Θεωρητικά, η αλτεπλάση πρέπει να είναι ενεργή μόνο στην επιφάνεια ενός θρόμβου φιβρίνης. Ωστόσο, παρουσιάζει συστηματική ινωδόλυση. Έτσι, έχει παρατηρηθεί σημαντική ποσότητα κυκλοφορούντων προϊόντων αποδόμησης ινώδους με μέτριο κίνδυνο αιμορραγίας. Η αλτεπλάση δεν είναι αντιγονική και, επομένως, σπάνια σχετίζεται με αλλεργικές εκδηλώσεις.<sup>(28)</sup>

## Τενεκτεπλάση (TNK-tPA)

Είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος ινωδολυτικός παράγοντας στις ΗΠΑ (εκτός από το ισχαιμικό εγκεφαλικό), στον Καναδά και σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες. Είναι

εξίσου αποτελεσματικό με την αλτεπλάση ενώ ασκεί μικρότερο κίνδυνο μη εγκεφαλικής αιμορραγίας. Το Tenecteplase έχει υψηλότερη ειδικότητα ινώδους και μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα με τελική κάθαρση, κυρίως μέσω του ηπατικού μεταβολισμού. Επιπλέον, δεν έχει αντιγονικότητα και είναι πιο άνετη στη χορήγηση.<sup>(30)</sup>

## Ουροκινάση

Η ουροκινάση έχει χρησιμοποιηθεί συχνότερα για φραγμένους καθετήρες και περιφερικούς αγγειακούς θρόμβους. Θεωρείται ένα φυσιολογικό θρομβολυτικό που παράγεται συνήθως από το νεφρικό παρέγχυμα, επομένως καθαρίζεται από ανθρώπινα ούρα. Ωστόσο, η ανασυνδυασμένη ουροκινάση είναι επίσης διαθέσιμη στο εμπόριο. Σε αντίθεση με τη στρεπτοκινάση, η ουροκινάση διασπά απευθείας το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Η χαμηλή αντιγονικότητά του επιτρέπει επαναλαμβανόμενες δόσεις χωρίς αντιγονικά προβλήματα.<sup>(29)</sup>

## Μηχανισμός δράσης

Η αιμόσταση και η θρόμβωση προκύπτουν από μια ολοκληρωμένη και αλληλεπιδραστική απόκριση των παραγόντων πήξης, των αιμοφόρων αγγείων και των αιμοπεταλίων. Κατά τη διάρκεια της θρόμβωσης, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μετατρέπουν την κυκλοφορούσα προθρομβίνη στην ενεργή της μορφή θρομβίνης. Η ενεργή θρομβίνη στη συνέχεια μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες, σχηματίζοντας τελικά μια μήτρα ινώδους. Αυτή η διαδικασία αντισταθμίζεται από την πλασμίνη που προέρχεται από το πλασμινογόνο, το οποίο συγκεντρώνεται στη μήτρα του ινώδους. Ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου ιστού (tPA) είναι ένα φυσικό ινωδολυτικό που βρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Δείχνει ειδικότητα και συγγένεια ινώδους. Ο τελικός στόχος αυτής της θεραπείας είναι η μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη η οποία επιτυγχάνεται στη θέση του θρόμβου και στην επιφάνεια του ινώδους με τη σύνδεση του tPA στο πλασμινογόνο. Αυτό το δέσιμο βοηθά στη μετατροπή.<sup>(28)</sup>

Μπορούν να υποδιαιρεθούν σε δύο κατηγορίες που είναι οι εξής:

Ειδικοί για το ινώδες παράγοντες: Αυτοί οι παράγοντες χρειάζονται κυρίως την παρουσία ινώδους για τη μετατροπή, αλλά, σε ελάχιστη κλίμακα, μπορούν να το κάνουν και απουσία ινώδους. π.χ. αλτεπλάση (tPA), ρετεπλάση (ενεργοποιητής ανασυνδυασμένου πλασμινογόνου (r-PA)) και τενεκτεπλάση

Μη ειδικοί για το ινώδες παράγοντες: Αυτοί δεν χρειάζονται παρουσία ινώδους για μετατροπή, γι' αυτό μπορούν να το κάνουν συστημικά. π.χ. στρεπτοκινάση

Η στρεπτοκινάση είναι ο πρώτος ιστορικός θρομβολυτικός παράγοντας που εξάγεται από ορισμένα στελέχη στρεπτόκοκκου. Οι ερευνητές βρήκαν έναν άλλο πιθανό ινωδολυτικό παράγοντα στα ανθρώπινα ούρα που ονομάζεται ουροκινάση. Σε αντίθεση με τη στρεπτοκινάση, η ουροκινάση δεν έχει αντιγονικότητα και μετατρέπει άμεσα το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Αυτές οι δύο ουσίες καταλύουν το σχηματισμό πλασμινογόνου και επηρεάζονται ελαφρά από τον τοπικό θρόμβο του ινώδους, έχοντας έτσι υψηλότερη συστηματική δράση. Η στρεπτοκινάση και η ουροκινάση δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στις Ηνωμένες Πολιτείες, αλλά χρησιμοποιούνται αλλού λόγω του χαμηλότερου κόστους τους.<sup>(28)</sup> Η Alteplase (TPA) είναι ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ιστού και είναι πανομοιότυπος με το φυσικό tPA και παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA χρησιμοποιώντας συμπληρωματικό DNA για φυσικό ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ανθρώπινου ιστού που λαμβάνεται από κυτταρική σειρά ανθρώπινου μελανώματος.<sup>(29)</sup> Το Tenecteplase (TNK-tPA) είναι μια παραλλαγή του t-PA με μεταλλάξεις τριών σημείων. Το Tenecteplase έχει αργό ρυθμό κάθαρσης. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιείται ένα απλοποιημένο θεραπευτικό σχήμα εφάπαξ.<sup>(30)</sup>

## Διαχείριση

### Οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η ινωδολυτική θεραπεία στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό διασπά τους θρόμβους αίματος, εμποδίζοντας τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο για την αποκατάσταση της ροής του αίματος στις περιοχές του εγκεφάλου που δεν έχουν υποστεί ακόμη έμφραγμα. Σύμφωνα με τις οδηγίες της AHA (American Heart Association/ASA (American Stroke Association)), η ενδοφλέβια αλτεπλάση (tPA) είναι ο βασικός άξονας θρομβόλυσης στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που βελτιώνει σημαντικά τα λειτουργικά αποτελέσματα όταν χορηγείται εντός 4,5 ωρών από την έναρξη του εγκεφαλικού. Όλοι οι ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό που παρουσιάζονται εντός ενός χρονικού διαστήματος 4,5 ωρών από τον τελευταίο γνωστό χρόνο τους και χωρίς καμία απόλυτη αντένδειξη θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ενδοφλέβια αλτεπλάση (tPA). Το όφελος είναι σημαντικό όταν η θεραπεία με θρομβολυτικά εμφανίζεται νωρίς μετά την έναρξη του εγκεφαλικού και μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.<sup>(16)</sup>

Η μηχανική θρομβεκτομή είναι ευεργετική όταν ένα οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο προκύπτει από εγγύς ενδοκρανιακή αρτηριακή απόφραξη. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, οι ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, με απόφραξη μεγάλου αγγείου που λαμβάνουν τενεκτεπλάση, έχουν καλύτερη επανεγκατάσταση και κλινικά αποτελέσματα από εκείνους που λαμβάνουν ενδοφλέβια αλτεπλάση.<sup>(31)</sup> Η αλτεπλάση είναι ο προτιμώμενος θρομβολυτικός παράγοντας στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η συνιστώμενη δόση είναι 0,9 mg/kg (μέγιστη συνολική δόση 90 mg), το 10% της συνολικής δόσης χορηγείται ως αρχική IV bolus σε διάστημα ενός λεπτού και η υπόλοιπη δόση εγχέεται σε διάστημα 60 λεπτών.<sup>(16)</sup>

## Δυσμενείς επιδράσεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οποιωνδήποτε ινωδολυτικών παραγόντων είναι σχεδόν παρόμοιες, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, της αιμορραγίας, της υπότασης, των αλλεργικών αντιδράσεων, του αγγειοιδήματος, του αναφυλακτικού σοκ και των αρρυθμιών επαναιμάτωσης (όταν χρησιμοποιούνται σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου). Μεταξύ όλων των ινωδολυτικών παραγόντων, η στρεπτοκινάση είναι η πιο αντιγονική. Έτσι, πιο συχνά επιπλέκεται από αλλεργικές αντιδράσεις και υπόταση.<sup>(28)</sup>

Η αιμορραγία είναι η πιο συχνή επιπλοκή της θρομβολυτικής θεραπείας και μπορεί να εμφανιστεί σε σημεία παρακέντησης ή αυθόρμητα οπουδήποτε μέσα στο σώμα. Η ενδοκρανιακή αιμορραγία ή το αιμορραγικό εγκεφαλικό είναι η μεγαλύτερη ανησυχία. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αιμορραγικές επιπλοκές περιλαμβάνουν ηλικιωμένους ασθενείς, ανεξέλεγκτη υπέρταση, πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο ή χειρουργική επέμβαση, την παρουσία αιμορραγικής διάθεσης και την ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών.<sup>(28)</sup>

Η υπερδοσολογία εμφανίζεται συχνότερα όταν χορηγείται με τρόπο μη προσαρμοσμένο στο σωματικό βάρος και μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές. Εμβολή χοληστερόλης αναφέρεται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θρομβολυτικούς παράγοντες. Η εμβολή χοληστερόλης μπορεί να οδηγήσει σε κυανωτικό ή «σύνδρομο πορφυρού δακτύλου» και οξεία νεφρική βλάβη.<sup>(28)</sup>

## Αντενδείξεις

### Απόλυτες αντενδείξεις για θρομβολυτική θεραπεία<sup>(16)</sup>

Πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICH)

Δομική εγκεφαλική αγγειακή βλάβη

Ενδοκρανικό νεόπλασμα

Ισχαιμικό εγκεφαλικό εντός τριών μηνών

Πιθανός διαχωρισμός αορτής

Ενεργή αιμορραγία ή αιμορραγική διάθεση (εκτός από την έμμηνο ρύση)

Σημαντικός τραυματισμός στο κεφάλι ή τραύμα στο πρόσωπο εντός τριών μηνών

Πρόσφατη ενδοκρανιακή ή σπονδυλική επέμβαση

Σοβαρή ανεξέλεγκτη υπέρταση

Για τη στρεπτοκινάση, προηγούμενη θεραπεία εντός έξι μηνών

### **Σχετικές αντενδείξεις για θρομβολυτική θεραπεία<sup>(16)</sup>**

Ιστορικό σοβαρής και ανεπαρκώς ελεγχόμενης υπέρτασης

Σοβαρή υπέρταση κατά την εμφάνιση (συστολική αρτηριακή πίεση >180 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση >110 mmHg)

Παρατεταμένη (>10 λεπτά) καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΙΑ) ή σοβαρή χειρουργική επέμβαση εντός τριών εβδομάδων.

Ιστορικό ισχαιμικού εγκεφαλικού.

Άνοια

Εσωτερική αιμορραγία μέσα σε 2 έως 4 εβδομάδες Μη συμπίεσιμες αγγειακές παρακεντήσεις

Εγκυμοσύνη

Ενεργό πεπτικό έλκος

## Θρομβόλυση σε ασθενείς με αντιθρομβωτική αγωγή

Ο στόχος αυτού του κεφαλαίου είναι να παρουσιάσει την τρέχουσα κατάσταση της γνώσης σχετικά με την ενδοφλέβια θρομβόλυση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο υπό αντιθρομβωτικούς παράγοντες (αντιαιμοπεταλιακά, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, κουμαρινικά αντιπηκτικά και άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά-DOAC) .

## Θρομβόλυση σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες πριν από ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο sICH σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αλτεπλάση<sup>(32)</sup>, αλλά η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία δεν ήταν κριτήριο αποκλεισμού στις τυχαίοποιημένες μελέτες. Μερικές από αυτές τις δοκιμές έχουν αναλύσει χωριστά ασθενείς που χρησιμοποιούσαν έναν αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα πριν από την έναρξη του εγκεφαλικού. Μια δευτερεύουσα ανάλυση του IST-3 έδειξε ότι το ποσοστό του sICH σε ασθενείς που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακό τις προηγούμενες 48 ώρες πριν από την έναρξη του εγκεφαλικού ήταν 9% για αυτούς που έλαβαν αλτεπλάση έναντι 1% στον έλεγχο, σε σύγκριση με 5% για την αλτεπλάση και 1% για τον έλεγχο για εκείνους χωρίς πρόσφατη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία.<sup>(33)</sup> Μια δευτερεύουσα ανάλυση της δοκιμής ENCHANTED έδειξε συσχέτιση μεταξύ της τυπικής δόσης alteplase και του κινδύνου sICH σε ασθενείς που λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά πριν από το εγκεφαλικό<sup>(34)</sup>, αλλά η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν σχετίζεται με χειρότερη λειτουργική έκβαση.<sup>(35)</sup>

Μια άλλη ανάλυση δεδομένων παρατήρησης, από το VISTA, έδειξε ότι η θρομβόλυση βελτίωσε τη λειτουργική έκβαση σε ασθενείς που είχαν λάβει προ-θεραπεία με έναν μόνο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα.<sup>(36)</sup>

Η βιβλιογραφική έρευνα δεν εντόπισε τυχαίοποιημένες μελέτες της IVT σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (DAPT) πριν από το

εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ανάλυση VISTA έδειξε σχετικά υψηλό κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε ασθενείς που έλαβαν DAPT.<sup>(36)</sup> Ομοίως, μία ανάλυση ασθενών με IVT στο πλαίσιο της μελέτης SAINT έδειξε ότι η DAPT συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο sICH αλλά όχι με υψηλότερο κίνδυνο κακής λειτουργικής έκβασης (βαθμολογία mRS 3-6) στους τρεις μήνες.<sup>(37)</sup> Επίσης υπάρχουν μελέτες μεταξύ ασθενών με και χωρίς DAPT δείχνουν ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν DAPT πριν από την IVT με αλτεπλάση έχουν συγκρίσιμα ποσοστά sICH και συγκρίσιμη λειτουργική έκβαση και επιβίωση σε τρεις μήνες σε σύγκριση με ασθενείς που δεν χρησιμοποιούν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.<sup>(38,39)</sup>

Τέλος, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 9 μελετών παρατήρησης που περιελάμβανε 66.675 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που έλαβαν θεραπεία με IVT απέτυχε να τεκμηριώσει οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ DAPT και πιθανότητας sICH.<sup>(40)</sup>

Συνοψίζοντας, οι αναλύσεις των δεδομένων παρατήρησης υποδεικνύουν ότι η μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν σχετίζεται ανεξάρτητα με χειρότερη λειτουργική έκβαση και υψηλότερο κίνδυνο sICH. Η χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων δεν θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται ως λόγος διακοπής της IVT με αλτεπλάση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αν και απαιτείται περισσότερη έρευνα.

### **Θρομβόλυση σε ασθενείς υπό ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους**

Το 2018, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία στις κατευθυντήριες οδηγίες επέτρεψε σε ασθενείς που λαμβάνουν προφυλακτική ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (LMWH) να ληφθούν υπόψη για θρομβολυτική θεραπεία. Αυτό έχει οδηγήσει σε αυξημένο αριθμό ασθενών που λαμβάνουν θρομβόλυση. Ωστόσο, λιγότερα είναι γνωστά σχετικά με την ασφάλεια. Προηγούμενες μελέτες παρατήρησης κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής αιμορραγίας και θανάτου με τη χορήγηση θρομβολυτικής θεραπείας και την ταυτόχρονη χρήση LMWH. Ωστόσο, αυτό συνέβη σε μελέτες με περιορισμένο μέγεθος δείγματος.



Σε μία μελέτη παρατήρησης, 109.291 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που δεν λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή ή ηπαρίνη υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια θρομβόλυση. 1.411 (1,3%) ήταν σε προφυλακτική LMWH κατά την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στα ποσοστά αιμορραγίας μεταξύ της ομάδας με προφυλακτική δόση LMWH και μη LMWH. Η θνησιμότητα τριών μηνών ήταν υψηλότερη στην ομάδα προφυλακτικής LMWH. Επίσης, η θνησιμότητα και η λειτουργική εξάρτηση ήταν ίσες και στις δύο ομάδες<sup>(41)</sup>.

Αυτή η μελέτη ρίχνει φως στο προφίλ ασφάλειας της θρομβολυτικής θεραπείας σε όσους λαμβάνουν προφυλακτικές δόσεις LMWH. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί αυτής της μελέτης που χρήζουν συζήτησης. Πρώτον, τόσο το όνομα όσο και η δόση της LMWH που χρησιμοποιήθηκε δεν αναφέρθηκαν. Η προφυλακτική δόση της ενοξαπαρίνης, για παράδειγμα, είναι χαμηλότερη στην Ευρώπη από τις Ηνωμένες Πολιτείες. Δεύτερον, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η νεφρική λειτουργία δεν ελήφθησαν υπόψη, αλλά ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί με βάση αυτές τις μεταβλητές. Επίσης, θα ήταν σημαντικό να γνωρίζουμε γιατί κάθε ασθενής ήταν σε προφυλακτική LMWH. Κλινικές καταστάσεις όπως η μετεγχειρητική προφύλαξη από DVT, η σοβαρή ακινησία και η οξεία ασθένεια που απαιτεί νοσηλεία είναι όλοι παράγοντες που μπορούν ανεξάρτητα να επηρεάσουν τον κίνδυνο ICH, τη θνησιμότητα ή τη λειτουργική έκβαση. Τέλος, δεν συμπεριλήφθηκε ο αριθμός των δόσεων LMWH που χορηγήθηκαν πριν από τη θρομβολυτική θεραπεία.<sup>(41)</sup>

### **Θρομβόλυση σε ασθενείς υπό κουμαρινικά αντιπηκτικά**

Σύμφωνα τις κατευθυντήριες οδηγίες AHA/ASA, αυτή η θεραπεία δεν είναι κατάλληλη για ασθενείς που υποβάλλονται σε από του στόματος θεραπεία με κουμαρινικά, με INR > 1,7 ή PT > 15 δευτερόλεπτα.<sup>(16)</sup>

Δεν είναι βέβαιο εάν η θρομβολυτική θεραπεία είναι ασφαλής σε ασθενείς με AIS που λαμβάνουν βαρφαρίνη. Η IVT μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο συμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας και μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε θάνατο. Συνεπώς, δεν συνιστάται για ασθενείς με INR >1,7.<sup>(16,42)</sup> Επομένως, οι κίνδυνοι όπως

σοβαρές συνέπειες λόγω εγκεφαλικού ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας λόγω θρομβόλυσης, καθώς και τα οφέλη θα πρέπει να λαμβάνονται επαρκώς υπόψη κατά την αξιολόγηση ασθενών με θρομβόλυση και αυξημένο INR. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι η θεραπεία με IVT δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με εκτεταμένο INR. Οι Mazya et al διαπίστωσαν ότι η IVT είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη από το στόμα. Διαπίστωσαν επίσης ότι το ποσοστό επανασωλήνωσης ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με  $INR < 1,7$  σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.<sup>(43)</sup> Ωστόσο, παραμένει ασαφές εάν η ασφάλεια της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς με  $INR > 1,7$  μπορεί να μειωθεί. Οι Italo et al έχουν αναφέρει 2 ασθενείς με οξύ εμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο που έλαβαν βαρφαρίνη, οι οποίοι είχαν  $INR > 1,7$  και 1,9, αντίστοιχα, και κατά συνέχεια έλαβαν θεραπεία με ενδοαρτηριακή θρομβόλυση. Και οι δύο ασθενείς ανάρρωσαν καλά και δεν ανέπτυξαν καμία ενδοκρανιακή αιμορραγία.<sup>(44)</sup> Επιπλέον, μια μελέτη βασισμένη στην καταχώριση του SITI στην Ευρώπη έδειξε ότι μεταξύ 212 ασθενών που έλαβαν από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα σε συνδυασμό με IVT, 45 ασθενείς είχαν  $INR > 1,7$ . Μετά την προσαρμογή των ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων, αυτοί οι ασθενείς δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά το ποσοστό συμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας, τη θνησιμότητα 3 μηνών και την πρόγνωση σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν αντιπηκτικά φάρμακα.<sup>(45)</sup> Επιπλέον, οι Frank et al<sup>(46)</sup> ανακάλυψαν ότι μεταξύ 2755 ασθενών με θρομβόλυση 138 περιπτώσεις είχαν  $INR > 1,7$  και η αύξηση του INR σε 14 ασθενείς οφειλόταν σε από του στόματος βαρφαρίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν από του στόματος βαρφαρίνη δεν εμφάνισαν ενδοκρανιακή συμπτωματική αιμορραγία και μόνο 7 από τους 138 ασθενείς ανέπτυξαν ενδοκρανιακή συμπτωματική αιμορραγία. Μετά την προσαρμογή για την ηλικία και τη βασική βαθμολογία NIHSS, οι ασθενείς με  $INR > 1,7$  εμφάνισαν ελαφρώς υψηλότερη πιθανότητα καλής πρόγνωσης από την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο, μόνο 1 από τους 115 ασθενείς με εγκεφαλικό με  $INR > 1,7$  που έλαβαν βαρφαρίνη ανέπτυξε ενδοκρανιακή συμπτωματική αιμορραγία<sup>(47)</sup>, γεγονός που υποδηλώνει ότι η IVT μπορεί να είναι αποτελεσματική και σχετικά ασφαλής σε ασθενείς με εγκεφαλικό με  $INR > 1,7$ .

Η αντιπηκτική αγωγή που προκαλείται από το VKA μπορεί γρήγορα να αντιστραφεί με έγχυση συμπυκνώματος του συμπλέγματος προθομβίνης 4 παραγόντων (4F-PCC), ωστόσο υπάρχει ανησυχία ότι η έγχυση συμπυκνωμάτων ενεργών παραγόντων πήξης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε θρομβοεμβολικές επιπλοκές <sup>(48)</sup> ειδικά σε ένα θρομβοεμβολικής αιτιολογίας ισχαιμικό εγκεφαλικό. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν συστηματικές επεμβατικές δοκιμές σχετικά με τη χρήση οποιουδήποτε παράγοντα αναστροφής για αντιπηκτική αγωγή που προκαλείται από VKA πριν από τη θρομβόλυση. Αρκετές αναφορές περιστατικών καθώς και μικρότερες σειρές περιστατικών αναφέρουν τη χρήση κυρίως 4F-PCC πριν από την IVT σε ασθενείς που έλαβαν VKA με AIS. Στη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα σειρά, 26 ασθενείς (ηλικίας  $77,8 \pm 12,8$  ετών) με βασική τιμή NIHSS  $11,6 \pm 5,6$  και βασικό INR  $2,3 \pm 0,6$  αντιμετωπίστηκαν με αυτήν την προσέγγιση. Μόνο ένας ασθενής υπέστη μείζονα συστηματική (εξωκράνια) αιμορραγία και δεν παρατηρήθηκε εμφανής περίσσεια οξών θρομβωτικών επιπλοκών, αν και δύο ασθενείς υπέστησαν καινούριο ισχαιμικό εγκεφαλικό πριν από την επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής <sup>(49)</sup>. Με βάση αυτά τα δεδομένα, καμία δήλωση που να καθοδηγεί τη χρήση παραγόντων αναστροφής πριν από τη θρομβόλυση για ασθενείς που λαμβάνουν VKA δεν φαίνεται δικαιολογημένη.

### Θρομβόλυση σε ασθενείς υπό Direct Oral Anticoagulants (DOACS)

Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), τα οποία εγκρίθηκαν στην Ευρώπη το 2011 (Rivaroxaban, Dabigatran ), αντίστοιχα, 2012 (Apixaban) και 2015 (Edoxaban) για την πρόληψη του εγκεφαλικού και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή προκρίνονται έναντι των VKA στις περισσότερες περιπτώσεις.<sup>(51,52,53,54)</sup> Ο κύριος λόγος για αυτό είναι το υψηλότερο προφίλ ασφάλειας όσον αφορά την εγκεφαλική αιμορραγία με παρόμοια αποτελεσματικότητα θρομβοεμβολικής πρόληψης.

Παρόλα αυτά, το ισχαιμικό εγκεφαλικό εμφανίζεται παρά την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή <sup>(55)</sup> με ποσοστά 1–2% ετησίως σε μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και δεδομένα παρατήρησης πραγματικού κόσμου.<sup>(56,57)</sup> Μια πρόσφατη (2014–2019) ελβετική μελέτη κοόρτης έδειξε ότι το 18% όλων των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή με ισχαιμικό εγκεφαλικό είχαν λάβει προηγούμενη

θεραπεία με VKA και το 20% σε θεραπεία με DOAC.<sup>(58)</sup> Οι λόγοι για ισχαιμικό εγκεφαλικό παρά την αντιπηκτική αγωγή περιλαμβάνουν ανταγωνιστική αιτιολογία ή διαφορετικούς μηχανισμούς εγκεφαλικού (π.χ. αθηροσκλήρωση μεγάλης αρτηρίας, νόσος των μικρών αγγείων, ενεργή κακοήθεια <sup>(59,60)</sup>, φαρμακευτικό λάθος (π.χ. μη συμμόρφωση, ακατάλληλη δοσολογία ή υποθεραπευτικό INR) καθώς και καρδιοεμβολή παρά την αντιπηκτική θεραπεία. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες διαπίστωσαν ότι η προηγούμενη θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή με VKA ή DOAC συσχετίστηκε με χαμηλότερη βαρύτητα εγκεφαλικού <sup>(58,61)</sup> και λιγότερο ισχαιμική απόφραξη μεγάλων αγγείων εγκεφαλικό.<sup>(61)</sup> Η ενδοφλέβια θρομβόλυση με αλτεπλάση είναι η θεραπεία εκλογής του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού.<sup>(62)</sup> Η προηγούμενη αντιπηκτική αγωγή κατά την έναρξη του εγκεφαλικού παραμένει μια σχετική αντένδειξη για την IVT ( σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία <sup>(16)</sup> και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Εγκεφαλικού Επεισοδίου <sup>(63)</sup>). Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα παρατήρησης παρέχουν καθησυχαστικά αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση της IVT σε επιλεγμένους ασθενείς σε VKA και DOAC με προφίλ ασφάλειας συγκρίσιμα με τους ασθενείς χωρίς προηγούμενη αντιπηκτική αγωγή. Για τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, μεγάλα δεδομένα παρατήρησης διαπίστωσαν ότι η αποκοπή του INR < 1,7 συσχετίστηκε με ένα εύλογο προφίλ ασφάλειας. Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν την IVT σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές βιταμίνης K και χαμηλό INR <sup>(63,64)</sup>. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει μεγάλη αβεβαιότητα σχετικά με τη χρήση της IVT σε ασθενείς που λαμβάνουν DOAC κατά τη στιγμή της έναρξης του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>(65,66,67,68)</sup> Επομένως, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι μια πρόσφατη ελβετική μελέτη βρήκε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό IVT σε δυνητικά επιλέξιμους ασθενείς που λαμβάνουν DOAC (15%) από ό,τι σε αυτούς που έλαβαν VKA (63%) ή σε μάρτυρες που δεν έλαβαν από του στόματος αντιπηκτικό (74%).<sup>(58)</sup> Μια γερμανική μελέτη έδειξε ακόμη χαμηλότερο ποσοστό IVT 6% μεταξύ των ασθενών με DOAC.<sup>(68)</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι η συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία (sICH) δεν ήταν πιο συχνή σε ασθενείς σε προηγούμενη θεραπεία με DOAC από ό,τι στους μάρτυρες (sICH σε ασθενείς χωρίς αντιπηκτική δράση: 3,6%, sICH σε ασθενείς με VKA: 4,6% και sICH σε ασθενείς σε θεραπεία με DOAC: 3,1 %).

Οι γιατροί έχουν ηθική υποχρέωση να μην αποκλείουν δυνητικά επιλέξιμους ασθενείς (εντός χρονικού διαστήματος 4,5 ωρών με την Κλίμακα Εγκεφαλικού

Εγκεφαλικού Επεισοδίου του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIHSS)  $\geq 4$ ) από την οξεία θεραπεία επανασηραγγοποίησης με IVT. <sup>(63)</sup> Ωστόσο, μόνο ασαφείς και ανακριβείς διεθνείς συστάσεις (American Heart Association <sup>(16)</sup>, European Stroke Organization <sup>(63)</sup>, Japan Stroke Society <sup>(70,71)</sup>) είναι διαθέσιμα αυτήν τη στιγμή. Έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια επιλογής (χρόνος από την τελευταία λήψη, παρακολούθηση φαρμάκου, χρήση ειδικών παραγόντων αναστροφής) για δυνητικά επιλέξιμους ασθενείς IVT υπό την υπάρχουσα θεραπεία DOAC <sup>(68)</sup>, αλλά επί του παρόντος χωρίς συναίνεση.

#### **American Heart/Stroke Association<sup>(16)</sup>**

-Η ενδοφλέβια αλτεπλάση δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν άμεσους αναστολείς θρομβίνης ή άμεσους αναστολείς του παράγοντα Χα εκτός εάν οι εργαστηριακές εξετάσεις όπως aPTT, INR, αριθμός αιμοπεταλίων, χρόνος πήξης εκαρίνης, χρόνος θρομβίνης ή κατάλληλες άμεσες δοκιμές δραστηριότητας του παράγοντα Χα είναι φυσιολογικές ή

-Ο ασθενής δεν έχει λάβει μια δόση αυτών των παραγόντων για >48 ώρες (υποθέτοντας φυσιολογική νεφρική μεταβολική λειτουργία)

#### **Japanese consensus statement <sup>(70,71)</sup>**

Γιατο dabigatran:

-Η IVT μπορεί να ληφθεί υπόψη εάν ο χρόνος της τελευταίας δόσης είναι  $\geq 4$  ώρες και το επίπεδο του aPTT είναι  $\leq 1,5$  φορές την τιμή αναφοράς

-Εάν το aPTT είναι > 1,5 φορές την αρχική τιμή ( $\geq 40$  δευτερόλεπτα μόνο ως οδηγός) ή η τελευταία δόση είναι <4 ώρες Η IVT μπορεί να ληφθεί υπόψη μετά την ενδοφλέβια χορήγηση idarucizumab. Ωστόσο, αυτή η σύσταση δεν διαθέτει επαρκή αποδεικτικά στοιχεία. Επομένως, η άμεση μηχανική θρομβεκτομή χωρίς idarucizumab και χωρίς γεφύρωση IVT μπορεί να είναι λογικό να εξεταστεί σε ινστιτούτα ικανά να πραγματοποιήσουν θεραπεία ενδαγγειακού εγκεφαλικού

Για τους αναστολείς του παράγοντα Χα:

-Η IVT δεν συνιστάται εάν το INR υπερβαίνει τουλάχιστον το 1,7 ή εάν ο χρόνος της τελευταίας δόσης είναι < 4 ώρες (μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης μηχανικής θρομβεκτομής για τέτοιους ασθενείς)

-Η IVT μετά από επείγουσα αναστροφή του παρατεταμένου INR με χρήση αντιδότων για άλλα αντιπηκτικά δεν συνιστάται

### **European Stroke Organisation (ESO) Update 2021 <sup>(63)</sup>**

Για ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο διάρκειας < 4,5 ωρών, οι οποίοι χρησιμοποίησαν DOAC κατά τις τελευταίες 48 ώρες πριν από την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου και για τους οποίους δεν υπάρχουν διαθέσιμα ειδικά τεστ πήξης (δηλαδή, βαθμονομημένη δράση αντι-Χα για αναστολείς του παράγοντα Χα, θρομβίνη χρόνος για το dabigatran, ή τις συγκεντρώσεις NOAC στο αίμα), η IVT δεν προτείνεται

Συναινετικές δηλώσεις ειδικών για ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο διάρκειας < 4,5 ωρών, οι οποίοι χρησιμοποίησαν

-Ένα NOAC κατά τη διάρκεια των τελευταίων 48 ωρών πριν από την έναρξη του εγκεφαλικού και που έχουν αντι-Χα δράση < 0,5 U/ml (για αναστολείς του παράγοντα Χα) ή χρόνο θρομβίνης < 60 s (για άμεσους αναστολείς θρομβίνης), 7 από τα 9 μέλη της ομάδας προτείνουν IVT με alteplase

-Dabigatran κατά τις τελευταίες 48 ώρες πριν από την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου, τα 8/9 μέλη της ομάδας προτείνουν το συνδυασμό idarucizumab και IVT με αλτεπλάση έναντι μη IVT

-Αναστολείς του παράγοντα Χα τις τελευταίες 48 ώρες πριν από την έναρξη του εγκεφαλικού, 9/9 μέλη της ομάδας δεν προτείνουν τον συνδυασμό andexanet και IVT

### **Επιλογή ασθενών με βάση το χρόνο από την τελευταία πρόσληψη DOAC**

Οι διεθνείς συστάσεις είναι ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με DOAC με τελευταία δόση λήψης > 48 ώρες (ή 4 ημιζωές) και κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min (φόρμουλα Cockcroft-Gault) μπορούν να γίνει IVT χωρίς καθυστέρηση.<sup>(16,72)</sup>

Ωστόσο, συχνά οι ασθενείς δεν μπορούν να παράσχουν πληροφορίες σχετικά με το

χρόνο της τελευταίας τους λήψης DOAC. Δυστυχώς, η αντιπηκτική δραστηριότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν DOACs έχει υψηλή διαπροσωπική διακύμανση, καθιστώντας την πρόβλεψη των επιπέδων DOAC < 48 ώρες μετά την τελευταία λήψη δύσκολη.<sup>(67)</sup> Τόσο οι εγγενείς (ηλικία, νεφρική λειτουργία, γενετικοί πολυμορφισμοί) όσο και εξωγενείς παράγοντες (αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και μεταβολισμός), καθώς και η συχνότητα δοσολογίας και δόσης (μία ή δύο φορές την ημέρα) μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα DOAC .<sup>(68,73)</sup>

### **Επιλογή Ασθενών με βάση επιπέδων φαρμάκων**

Η παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας σε ασθενείς με VKA είναι εύκολη και εφικτή με τη χρήση του International Normalized Ratio (INR). Το όριο INR < 1,7 σε επιλεγμένους ασθενείς κατάλληλους για θρομβόλυση έχει προταθεί εδώ και καιρό, αν και μόνο τα τελευταία χρόνια δεδομένα από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες από την Ευρώπη και τις ΗΠΑ διαπίστωσαν ότι αυτό το όριο είναι ασφαλές χωρίς αυξημένο κίνδυνο sICH.<sup>(74,75)</sup> Η παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν DOACs είναι πιο δύσκολη.<sup>(76)</sup> Οι μη ειδικές δοκιμασίες πήξης όπως το INR, ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) ή ο χρόνος προθρομβίνης (PT) είναι γενικά ακατάλληλοι για την παρακολούθηση της δραστηριότητας DOAC καθώς τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν . Ωστόσο, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες AHA/ASA υποδεικνύουν ότι εάν οι προαναφερθείσες δοκιμές είναι φυσιολογικές, τότε οι ασθενείς που λαμβάνουν DOAC είναι πιθανοί υποψήφιοι για IVT.<sup>(67)</sup> Ειδικές αναλύσεις για την αξιολόγηση της αντιπηκτικής δράσης των DOACs περιλαμβάνουν τον χρόνο πήξης της εκαρίνης (για το dabigatran) και τις βαθμονομημένες δοκιμές δραστηριότητας anti-Xa (για rivaroxaban, apixaban, edoxaban), οι οποίες έχουν γραμμικές συσχετίσεις με τα αντίστοιχα δοσοεξαρτώμενα επίπεδα φαρμάκου στον ορό.<sup>(76)</sup> Ωστόσο, η διαθεσιμότητα αυτών των δοκιμών πήξης ποικίλλει ευρέως διεθνώς και σε εθνικό επίπεδο.<sup>(58)</sup> Ακόμη και στην περίπτωση των διαθέσιμων επιπέδων στο πλάσμα σε περιπτώσεις οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, δεν υπάρχει επί του παρόντος διεθνώς συμφωνημένο όριο για την ασφαλή εφαρμογή της IVT. Μόνο μικρές μελέτες παρατήρησης ή αναφορές περιπτώσεων είναι διαθέσιμες, ενώ οι μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες λείπουν ως επί το πλείστον. Για παράδειγμα,



μια γερμανική μελέτη, η οποία περιελάμβανε 261 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό που λάμβαναν DOAC, πρότεινε ότι μια βαθμονομημένη δραστηριότητα αντι-Χα < 50 ng/ml θα μπορούσε να υποστηρίξει την καταλληλότητα για ασφαλή IVT, καθώς μόνο ένας ασθενής εμφάνισε sICH (4,2%).<sup>(77)</sup> Μια ελβετική μελέτη δεν παρατήρησε επίσης κανένα sICH ή συστηματικά αιμορραγικά επεισόδια μετά την IVT σε ασθενείς που έλαβαν rivaroxaban με χαμηλά (< 20 ng/ml) ή ενδιάμεσα επίπεδα δραστηριότητας αντι-Χα (20–100 ng/ml).<sup>(67)</sup> Μια πρακτική οδηγία από την European Heart and Rhythm Association αντίθετα πρότεινε την IVT σε επιλεγμένους ασθενείς που λάμβαναν rivaroxaban, apixaban ή edoxaban με βαθμονομημένο επίπεδο anti-Χα < 30 ng/ml.<sup>(78)</sup> Οι πιο πρόσφατες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ESO) το 2021 πρότειναν τα ακόλουθα πιθανά κριτήρια επιλογής για την IVT <sup>(63)</sup> με βάση τα προαναφερθέντα στοιχεία: για τον άμεσο αναστολέα θρομβίνης dabigatran, συνιστάται φυσιολογικός χρόνος θρομβίνης ή < 60 δευτερόλεπτα <sup>(69)</sup> για ασθενείς που λαμβάνουν rivaroxaban IVT είναι δυνατή με δράση αντι-Χα < 0,5U/ml.

### **Χρήση ειδικών παραγόντων αντιστροφής**

Ένας άλλος πιθανός τρόπος διευκόλυνσης της IVT σε από του στόματος αντιπηκτικούς ασθενείς είναι η χρήση παραγόντων αναστροφής, αν και υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για την υποστήριξη αυτής της προσέγγισης. <sup>(67,69)</sup>

Η Andexanet alfa, μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη του ανθρώπινου παράγοντα Χα, είναι ένα θραύσμα FX που φέρει μια θέση δέσμησης για αναστολείς και επομένως είναι ένα ανταγωνιστικό υπόστρωμα για τα DOAC. Η ένωση έχει τροποποιηθεί ώστε να μην έχει την ενζυματική δράση του FXa αντικαθιστώντας το αμινοξύ σερίνη με αλανίνη στη δραστική θέση. Ως αποτέλεσμα, σε αντίθεση με το FXa, το andexanet alfa δεν είναι σε θέση να διασπάσει και να ενεργοποιήσει την προθρομβίνη. Έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) το 2018 και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) το 2019 για την αναστροφή των αντιπηκτικών επιδράσεων των αναστολέων του παράγοντα Χα (apixaban ή rivaroxaban) λόγω απειλητικής για τη ζωή ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας. Σε αντίθεση με το idarucizumab σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με dabigatran, το andexanet alfa δεν έχει εγκριθεί για την αναστροφή της δραστηριότητας του

αναστολέα του παράγοντα Χα σε ασθενείς που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική επέμβαση/επείγουσες διαδικασίες όπως η IVT μετά από οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το Andexanet alfa χορηγείται ενδοφλεβίως ως bolus ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση για 2 ώρες. Εφόσον απαιτείται IVT σε χρονικό διάστημα 4,5 ωρών, η διάρκεια χορήγησης του andexanet alfa μειώνει την κλινική πρακτικότητά του. Επιπλέον, το υψηλό κόστος (100 mg: 2750\$) είναι ένας άλλος περιοριστικός παράγοντας.<sup>(79)</sup> Επιπλέον, το andexanet alfa δεν έχει εγκριθεί για αναστροφή της εντοξαμπάνης<sup>(80)</sup>, αν και υπάρχουν πολλά υποσχόμενα δεδομένα.<sup>(81)</sup> Τα μειονεκτήματα της χρήσης του andexanet alfa περιλαμβάνουν το δυνητικό αποτέλεσμα ανάκαμψης της δράσης anti-Xa και την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.<sup>(82)</sup> Δυστυχώς, μέχρι στιγμής έχει αναφερθεί μόνο μία περίπτωση χρήσης του andexanet alfa πριν από τη θρομβόλυση σε οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό.<sup>(83)</sup> Ως εκ τούτου, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Εγκεφαλικού Εγκεφαλικού (ESO) προειδοποιεί κατά της μη χρήσης του andexanet alfa για αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής με arixaban ή rivaroxaban σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που είναι δυνητικά κατάλληλοι για IVT.<sup>(63)</sup>

Αντίθετα, υπάρχουν περισσότερα κλινικά δεδομένα για τον παράγοντα αναστροφής idarucizumab <sup>(84,85)</sup>, ένα εξανθρωπισμένο θραύσμα μονοκλωνικού αντισώματος, το οποίο συνδέεται ειδικά με το dabigatran, αναστέλλοντας έτσι το φάρμακο με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η ουσία έχει 350 φορές υψηλότερη συγγένεια δέσμευσης με το dabigatran από τη θρομβίνη.<sup>(86)</sup> Σε αντίθεση με το andexanet alfa, το idarucizumab είναι εγκεκριμένο για ασθενείς που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική επέμβαση ή άλλες επείγουσες διαδικασίες και έχουν παρατεταμένο χρόνο πήξης.<sup>(87)</sup> Ένα άλλο πλεονέκτημα, ειδικά σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, είναι η διάρκεια εφαρμογής: 5 g idarucizumab (2 φιαλίδια των 2,5 g/50 ml) χορηγούνται ενδοφλεβίως ως δύο διαδοχικές εγχύσεις για 5 έως 10 λεπτά η καθεμία ή ως ένεση bolus. <sup>(87)</sup> Η θεωρητική ανησυχία ότι το idarucizumab μπορεί να έχει προθρομβωτική δράση στη φάση του οξέος εγκεφαλικού, οδηγώντας σε επιδείνωση ή επανεμφάνιση συμβαμάτων εγκεφαλικής ισχαιμίας, δεν έχει επιβεβαιωθεί σε μικρότερες μελέτες από τη Νέα Ζηλανδία και τη Γερμανία.<sup>(85,88)</sup> Παραμένει επίσης ανοιχτό εάν η θεραπεία αναστροφής με idarucizumab θα πρέπει να προσφέρεται μόνο όταν δεν υπάρχει δυνατότητα ενδαγγειακής θεραπείας.<sup>(84)</sup> Συνολικά, η πλειονότητα των συγγραφέων

των κατευθυντήριων γραμμών του ESO ευνόησε την IVT μετά το idarucizumab σε ασθενείς με εγκεφαλικό που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με dabigatran στην περίπτωση έναρξης εγκεφαλικού επεισοδίου < 4,5 ώρες και τελευταίας χρήσης dabigatran < 48 h.<sup>(63)</sup>

Η ασφάλεια της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και πρόσφατη λήψη DOAC αποτελεί αντικείμενο έρευνας διάφορων κλινικών μελετών που έρχονται σε αντιδιαβολή με τις διεθνείς συστάσεις. Μία διεθνής, πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη κούρτης περιελάμβανε κέντρα στην Ευρώπη, την Ασία, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία. Συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που έλαβαν IVT (τόσο με όσο και χωρίς θρομβεκτομή). Οι ασθενείς των οποίων η τελευταία γνωστή λήψη DOAC ήταν περισσότερες από 48 ώρες πριν από την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου αποκλείστηκαν. Συνολικά 832 ασθενείς με πρόσφατη χρήση DOAC συγκρίθηκαν με 32 375 μάρτυρες χωρίς πρόσφατη χρήση DOAC. Από τους 832 ασθενείς που έλαβαν DOAC, 252 (30,3%) έλαβαν αναστροφή DOAC πριν από την IVT (όλοι το idarucizumab), 225 (27,0%) είχαν μετρήσεις επιπέδων DOAC και 355 (42,7%) έλαβαν IVT χωρίς μέτρηση των επιπέδων DOAC στο πλάσμα ή θεραπεία αντιστροφής. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τον Ιανουάριο του 2008 έως τον Δεκέμβριο του 2021. Η πρόσφατη λήψη DOAC συσχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες sICH μετά από IVT σε σύγκριση με τη μη χορήγηση και συνολικά δεν βρέθηκε ένδειξη υπερβολικής βλάβης που σχετίζεται με την IVT σε επιλεγμένους ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό με πρόσφατη κατάποση DOAC.<sup>(89)</sup>

Σε άλλη μελέτη εξετάστηκαν αναδρομικά 163.038 ασθενείς (διάμεση ηλικία 70 ετών, 49,1% γυναίκες) με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που υποβλήθηκε σε θεραπεία με ενδοφλέβια αλτεπλάση εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων σε 1.752 νοσοκομεία των ΗΠΑ μεταξύ Απριλίου 2015 και Μαρτίου 2020. Οι 2.207 (1,4%) ασθενείς που έλαβαν DOAC τις 7 ημέρες πριν από το εγκεφαλικό τους ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία με περισσότερες συννοσηρότητες και πιο σοβαρά εγκεφαλικά σε σύγκριση με εκείνους που δεν έπαιρναν αυτά τα φάρμακα. Τα ποσοστά της πρωτογενούς έκβασης της συμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας που εμφανίστηκε εντός 36 ωρών μετά την ενδοφλέβια χορήγηση αλτεπλάσης ήταν παρόμοια για τους ασθενείς που λάμβαναν DOAC (3,7%) και εκείνους που δεν έπαιρναν (3,2%). Επίσης, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν

έπαιρναν αντιπηκτικά, εκείνοι στην ομάδα DOAC είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να λάβουν εξιτήριο στο σπίτι, να είναι απαλλαγμένοι από αναπηρίες και να είναι λειτουργικά ανεξάρτητα. Σε μια διερευνητική ανάλυση 47 ασθενών από το μητρώο Addressing Real-World Anticoagulant Management Issues in Stroke (ARAMIS) που έλαβαν alteplase και γνώριζαν πότε έλαβαν την τελευταία τους δόση DOAC, το 53,2% είπε ότι έλαβε την τελευταία τους δόση τις 48 ώρες πριν από το εγκεφαλικό επίθεση. Από αυτούς, μόνο δύο (8,0%) ανέπτυξαν συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία, αλλά δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές σχετιζόμενες με την αλτεπλάση σε ασθενείς που είχαν την τελευταία τους δόση DOAC έως και 24 ώρες ή περισσότερο από 48 ώρες πριν από το εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>(90)</sup>

Σε μία μετα-ανάλυση καταγράφηκαν οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν προηγουμένως DOAC και έλαβαν IVT για οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση συγκρίνοντας το ποσοστό συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε αυτούς τους ασθενείς με (1) ασθενείς με εγκεφαλικό χωρίς προηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία και (2) ασθενείς σε βαρφαρίνη με  $INR < 1,7$ . Το συμπέρασμα ήταν πως δεν εντοπίστηκε επιπλέον κίνδυνος συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας μετά από IVT μεταξύ ασθενών που έλαβαν DOACs εντός 48 ωρών. Ομοίως, δεν εντοπίστηκε πρόσθετος κίνδυνος χωρίς χρονικό όριο μεταξύ της τελευταίας πρόσληψης DOAC. Επίσης, δεν υπήρξε σημαντική αύξηση στον κίνδυνο αιμορραγικού μετασχηματισμού, συμπτωματικής αιμορραγικής μεταμόρφωσης ή πρώιμης θνησιμότητας μεταξύ κοορτών που έλαβαν ή δεν έλαβαν πριν την IVT idarucizumab.<sup>(91)</sup>

## Επανάραξη αντιθρομβωτικών μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ

Σε αυτό το κεφάλαιο θα γίνει ανάλυση των δεδομένων όσον αφορά την επανάραξη της αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό με κύριο θέμα την επανάραξη της αντιπηκτικής αγωγής.

Οι ασθενείς που λάμβαναν ανταιμοπεταλιακή αγωγή πριν την εμφάνιση του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και δεν έχουν λόγο να λάβουν αντιπηκτική αγωγή συνεχίζουν να λαμβάνουν ανταιμοπεταλιακό παράγοντα αμέσως μόλις αποκλεισθεί η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία με νευροαπεικόνιση. Ασθενείς που με παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό ή ήπιο εγκεφαλικό μπορούν να λάβουν έως και 90 ημέρες διπλή ανταιμοπεταλιακή αγωγή εάν δεν υπάρχει κάποια αντένδειξη. Επίσης, μη καρδιοεμβολικό επεισόδιο σε ασθενείς που ήδη λάμβαναν ασπιρίνη, η αύξηση της δόσης απιρίνης ή η χορήγηση άλλου ανταιμοπεταλιακού δεν έχει διαπιστωθεί εάν οφελεί.<sup>(16)</sup> Βέβαια σε μία μελέτη παρατήρησης με 1129 ασθενείς, από τους οποίους οι 538 άλλαξαν ανταιμοπεταλιακό μετά το εγκεφαλικό ενώ οι 591 παρέμειναν στον ίδιο παράγοντα, διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με αλλαγή ανταιμοπεταλιακού είχαν μικρότερη λειτουργική εξάρτηση με βάση την κλίμακα mRS στις 90 ημέρες μετά το εγκεφαλικό.<sup>(92)</sup> Σε άλλη μετα-ανάλυση η αλλαγή ή η προσθήκη επιπλέον ανταιμοπεταλιακού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη συσχετίστηκε με την εμφάνιση λιγότερων αγγειακών συμβαμάτων στο μέλλον, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών.<sup>(93)</sup>

Στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή, ο κίνδυνος τόσο του πρώιμου υποτροπιάζοντος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>(94)</sup> όσο και του αιμορραγικού μετασχηματισμού<sup>(95)</sup> είναι υψηλότερος τις ημέρες αμέσως μετά το εγκεφαλικό του δείκτη. Η ακεραιότητα του μικροαγγειακού συστήματος χάνεται<sup>(96,97)</sup> και οδηγεί στη ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού<sup>(98)</sup> και στην αιμορραγική μετατροπή του ισχαιμικού εγκεφαλικού ιστού, η οποία κυμαίνεται από πετεχειώδη αιμορραγία μέχρι σοβαρό παρεγχυματικό αιμάτωμα.<sup>(99)</sup> Αιμορραγική μετατροπή αναφέρεται στο 9% περίπου των ασθενών με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό. Το παρεγχυματικό αιμάτωμα σχετίζεται με μεγάλες καρδιοεμβολικές βλάβες και θεραπείες οξείας επανασηραγγοποίησης.<sup>(100)</sup> Υπάρχει υποψία (αν και δεν υποστηρίζεται από στοιχεία) ότι η πρώιμη έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να επιδεινώσει ή να προκαλέσει παρεγχυματική αιμορραγία, με δυνητικά σοβαρές

κλινικές συνέπειες.<sup>(100)</sup> Αυτή η ανησυχία έχει οδηγήσει τους κλινικούς γιατρούς να καθυστερήσουν την αντιπηκτική αγωγή, αν και η ανεξάρτητη συμβολή της αιμορραγικής μετατροπής του εμφράγματος στην κλινική επιδείνωση παραμένει αβέβαιη<sup>(101)</sup> και δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες είναι ανακριβείς όσον αφορά το πότε και τον τρόπο έναρξης της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής μετά την έναρξη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με την κολπική μαρμαρυγή. Ο «κανόνας 1–3–6–12 ημερών» εισήχθη το 2013 από την European Heart Rhythm Association της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (EHRA-ESC)<sup>(102)</sup> λόγω των στοιχείων ότι τα σοβαρά εγκεφαλικά είναι πιθανότερο να αιμορραγήσουν.<sup>(100)</sup> Αυτή η κατευθυντήρια γραμμή έχει υιοθετηθεί, με ορισμένες παραλλαγές, από διάφορες ενώσεις (συμπεριλαμβανομένου του EHRA-ESC και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Εγκεφαλικού<sup>(104)</sup> και χώρες ( συμπεριλαμβανομένων του Καναδά, της Αυστραλίας, των χωρών της Μέσης Ανατολής και των χωρών της Βόρειας Αφρικής). Οι οδηγίες του 2018 της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας/American Stroke Association (AHA/ASA) συνιστούν την έναρξη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής 4–14 ημέρες μετά την έναρξη των νευρολογικών συμπτωμάτων.<sup>(103)</sup> Αυτή η σύσταση βασίστηκε σε ευρήματα της προοπτικής μελέτης παρατήρησης RAF σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και κολπική μαρμαρυγή (RAF), στην οποία συμμετείχαν 1029 διαδοχικοί ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και γνωστή ή πρόσφατα διαγνωσθείσα κολπική μαρμαρυγή (μόνο 93 (12%) από τους οποίους υποβλήθηκαν σε θεραπεία με DOAC).<sup>(106)</sup> Οι κατευθυντήριες γραμμές του ‘Ηνωμένου Βασιλείου’ συνιστούν ότι η από του στόματος χορήγηση αντιπηκτικών θα πρέπει να αναβάλλεται για τουλάχιστον 14 ημέρες από την έναρξη σε ασθενείς με αναπηρικό ισχαιμικό εγκεφαλικό, αλλά μπορεί να ξεκινήσει νωρίτερα για εγκεφαλικό που δεν προκαλεί αναπηρία, κατά την κρίση του κλινικού ιατρού.<sup>(107)</sup> Γερμανικές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι η αποτελεσματικότητα των DOACs δεν έχει αποδειχθεί εντός λιγότερο από 14 ημέρες μετά από ένα εγκεφαλικό, αλλά δεν γίνονται συστάσεις με βάση αυτή τη δήλωση.<sup>(108)</sup> Η επαναληπτική νευροαπεικόνιση πριν από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με μέτριο και σοβαρό εγκεφαλικό για την αξιολόγηση του αιμορραγικού μετασχηματισμού συνιστάται μόνο από τις κατευθυντήριες γραμμές της ESC,<sup>(104)</sup> χωρίς αποδεικτικά στοιχεία. Η γεφύρωση της θεραπείας (δηλαδή, η θεραπεία μετά την έναρξη του εγκεφαλικού

μέχρι την έναρξη της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής) με ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους δεν συνιστάται από τις περισσότερες κατευθυντήριες γραμμές, ενώ οι κατευθυντήριες γραμμές του HB συνιστούν τη χρήση ασπιρίνης (300 mg/ημέρα) πριν από την έναρξη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Όλες οι κατευθυντήριες γραμμές αναφέρουν ότι το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων είναι χαμηλό (κυρίως βαθμός C—δηλαδή, γνώμη ειδικού) και ότι απαιτούνται πρόσθετες μελέτες. Μόνο ο European Stroke Organisation-Karolinski Stroke Update (ESO-KSU)<sup>(105)</sup> και οι κατευθυντήριες γραμμές ASA/AHA<sup>(103)</sup> αναφέρουν δεδομένα παρατήρησης (από τη μελέτη RAF) για να υποστηρίξουν τις συστάσεις τους. Είναι σημαντικό ότι καμία από τις κατευθυντήριες γραμμές δεν κάνει διάκριση μεταξύ χρήσης VKA και DOAC, παρά τις ουσιαστικές διαφορές στη φαρμακοδυναμική αυτών των ενώσεων. Για παράδειγμα, μπορεί να χρειαστούν 2-4 ημέρες μετά την πρώτη λήψη ενός VKA για να επιτευχθεί INR μεγαλύτερο από 2,0, ενώ η θεραπευτική αντιπηξία επιτυγχάνεται την πρώτη ημέρα μετά την έναρξη των DOAC.

Προηγούμενες μελέτες επικεντρώθηκαν στις ηπαρίνες για πρόιμη αντιπηκτική δράση λόγω της ταχείας έναρξης της δράσης με αυτά τα φάρμακα σε σύγκριση με τα VKA (που χρειάζονται αρκετές ημέρες για να επιτευχθεί πλήρης θεραπευτική αντιπηκτική δράση), αλλά δεν βρέθηκε σημαντική μείωση στην πρόιμη υποτροπή και διαπίστωσε, αντ' αυτού, σημαντική αύξηση στον αιμορραγικό μετασχηματισμό.<sup>(109)</sup> Με βάση δεδομένα από μελέτες που έγιναν αμέσως μετά τη χρήση των DOAC στην κλινική πράξη (μελέτη RAF, (29) 12% των ασθενών σε DOAC) ή μελέτες που προηγήθηκαν της χρήσης DOAC (μελέτη VISTA, <sup>(110)</sup> κανένας ασθενής δεν έλαβε θεραπεία με DOAC), το βέλτιστο χρονικό σημείο για την έναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας μπορεί να είναι μεταξύ 4-14 ημερών μετά την έναρξη του εγκεφαλικού. Ωστόσο, αυτό το συμπέρασμα πρέπει να ερμηνεύεται προσεκτικά, καθώς η μελέτη RAF περιελάμβανε πρωτόκολλα μικτής θεραπείας με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη και βαρφαρίνη καθώς και από του στόματος αντιπηκτικά μη κουμαρινικά (DOACs) είχε ανεπαρκή στατιστική ισχύ για να αξιολογήσει το όφελος της πρόιμης έναρξης αντιπηκτικού.<sup>(106)</sup>

Δύο μικρές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν επικεντρωθεί στην πρόιμη χρήση των DOAC. Σε μια δοκιμή με 195 ασθενείς με ήπιο εγκεφαλικό επεισόδιο (NIHSS 0-4), η ριβαροξαμπάνη είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με τη βαρφαρίνη, όταν η θεραπεία ξεκίνησε εντός 5 ημερών μετά από ήπιο ισχαιμικό

εγκεφαλικό επεισόδιο που σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή.<sup>(111)</sup> Η πρωτογενής έκβαση νέων ισχαιμικών ή αιμορραγικών αλλοιώσεων σε μαγνητικές τομογραφίες παρακολούθησης δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων (η συχνότητα εμφάνισης ήταν 49,5% στην ομάδα του rivaroxaban έναντι 54,5% στην ομάδα της βαρφαρίνης). Δεν υπήρχε διαφορά στα κλινικά αποτελέσματα (κάθε ομάδα είχε ένα κλινικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ δεν υπήρχαν συμπτωματικές αιμορραγίες), αλλά αυτή η μελέτη είχε ανεπαρκή στατιστική ισχύ λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος. Η DATAS II τυχαία όρισε 301 ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή ελαφρύ εγκεφαλικό χωρίς διάγνωση κολπικής μαρμαρυγής να λάβουν ασπιρίνη ή νταμπιγατράνη εντός 72 ωρών από την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου για 30 ημέρες. Το πρωτεύον σημείο ήταν η συμπτωματική παρεγχυματική αιμορραγία σε μαγνητική τομογραφία σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 5 εβδομάδων. Δεν υπήρξαν συμβάντα πρωτογενούς έκβασης σε καμία από τις δύο ομάδες (ασυμπτωματική αιμορραγία εμφανίστηκε στο 7,8% της ομάδας dabigatran έναντι 3,5% της ομάδας ασπιρίνης).<sup>(112)</sup> Ωστόσο, δεδομένου ότι οι ασθενείς στο DATAS II δεν είχαν διαγνωστεί κολπική μαρμαρυγή, τα δεδομένα δεν παρέχουν άμεσες ενδείξεις για τον κίνδυνο υποτροπιάζοντος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και αιμορραγικής μετατροπής με τη χρήση της νταμπιγατράνης σε ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο, αυτές οι μικρές δοκιμές παρέχουν κάποια διαβεβαίωση σχετικά με την ασφάλεια της πρώιμης έναρξης χορήγησης ριβαροξαμπάνης ή νταμπιγατράνης σε ασθενείς με ήπιο έως μέτριο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (NIHSS score <9).

Αρκετές μη τυχαιοποιημένες, προοπτικές μελέτες παρατήρησης έχουν διερευνήσει τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της πρώιμης αντιπηκτικής αγωγής με DOAC σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που σχετίζεται με την κολπική μαρμαρυγή. Τρεις μελέτες<sup>(113-115)</sup> περιελάμβαναν ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και κολπική μαρμαρυγή που παρακολουθήθηκαν για τουλάχιστον 3 μήνες. Η ελβετική μελέτη NOACISP44 περιελάμβανε 204 συμμετέχοντες. Η ιαπωνική μελέτη SAMURAI-NVAF45 περιελάμβανε 1192 Ιάπωνες ασθενείς. Η διεθνής (Ευρώπη και Ασία) μελέτη RAF-NOAC46 περιελάμβανε 1127 ασθενείς. Όλες αυτές οι μελέτες ενέγραψαν ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που έλαβαν DOAC (155 [75%] στη μελέτη NOACISP, 475 [41%] στη μελέτη SAMURAI-NVAF και 1127 [100%] στη μελέτη RAF-NOAC). Όλες οι

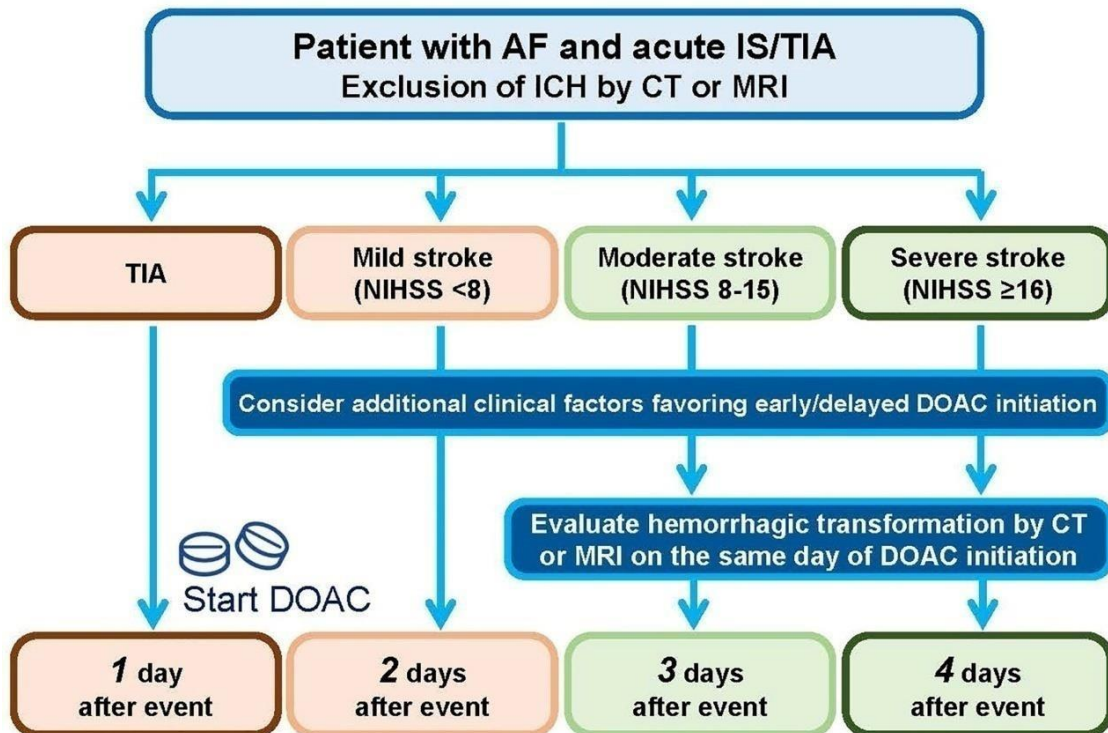


μελέτες περιελάμβαναν ηλικιωμένους ασθενείς (διάμεση ηλικία 76–79 ετών) κυρίως με εγκεφαλικά επεισόδια μικρής έως μέτριας βαρύτητας (διάμεση βαθμολογία NIHSS 3–8) και είχαν μέση καθυστέρηση μεταξύ του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της έναρξης χορήγησης DOAC πέντε ημέρες. Ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπιάζοντος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν σταθερά μεταξύ 7,7% ετησίως έως 8,5% ετησίως. Το ετήσιο ποσοστό της συμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν χαμηλό στις μελέτες NOACISP (1,3% ετησίως) και SAMURAI-NVAF (0,9% ανά έτος), ενώ ήταν σημαντικά υψηλότερο στη μελέτη RAF-NOAC (6,4% ετησίως). Ωστόσο, αν και η πλειονότητα των ενδοκρανιακών αιμορραγιών στη μελέτη RAF-NOAC εμφανίστηκε σε ασθενείς που άρχισαν να λαμβάνουν τη θεραπεία λιγότερο από 3 ημέρες μετά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η συσχέτιση αυτών των αιμορραγιών με την πρόιμη θεραπεία είναι αβέβαιη επειδή οι αιμορραγίες εμφανίστηκαν μετά από 30 ημέρες. Δύο από τις μελέτες ανέφεραν αυξημένες συχνότητες υποτροπιάζοντος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου όταν η χορήγηση DOAC ξεκινούσε καθυστερημένα: 5,1% ετησίως, εάν ξεκινούσε στις πρώτες 7 ημέρες έναντι 9,3% ετησίως εάν ξεκινούσε μετά από 7 ημέρες, (44) 2,1% ετησίως (μέσα στους πρώτους 3 μήνες) εάν ξεκινούσε μεταξύ 3–14 ημερών έναντι 9,1% ετησίως (μέσα στους πρώτους 3 μήνες) εάν ξεκινούσε μετά από 14 ημέρες.<sup>(115)</sup>

Τέσσερις μονοκεντρικές μελέτες παρατήρησης<sup>(116-119)</sup> επικεντρώθηκαν στο χρονοδιάγραμμα έναρξης χορήγησης DOAC και τα βραχυπρόθεσμα (δηλαδή πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο) κλινικά και ακτινολογικά αποτελέσματα. Όλες οι μελέτες ανέφεραν πρόιμη έναρξη (1-3 ημέρες) της θεραπείας με DOAC σε ασθενείς με ήπιο έως μέτριο εγκεφαλικό επεισόδιο (βαθμολογία NIHSS <9) ή έμφρακτο μικρού έως μεσαίου μεγέθους (λιγότερο από το ένα τρίτο της προσβεβλημένης αρτηριακής επικράτειας) και εντόπισαν χαμηλή συχνότητα συμπτωματικής και ασυμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή υποτροπιάζοντος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Δύο πρόσθετες μελέτες πρόιμης έναρξης θεραπείας με DOAC διαπίστωσαν ότι η αιμορραγική μετατροπή του εμφράκτου (παρουσιάστηκε πριν από την έναρξη της χορήγησης DOAC) επιδεινώθηκε μόνο σε λίγους ασθενείς χωρίς νέα συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία (1 στους 15 ασθενείς<sup>(117)</sup> και 5 στους 25 ασθενείς<sup>(118)</sup> με αιμορραγικός μετασχηματισμός πριν από την έναρξη).

Με βάση συνδυασμένα δεδομένα των μελετών SAMURAI-NVAF (Σεπτέμβριος 2011 έως Μάρτιος 2014) και RELAXED (Φεβρουάριος 2014 έως Απρίλιος 2016)

χωρίσθηκαν ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό με βάση την κλινική εικόνα σε παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και 3 υποομάδες εγκεφαλικού με βάση τη βαθμολογία NIHSS: ήπια (0-7), μέτρια (8-15) και σοβαρή ( $\geq 16$ ). Η ομάδα πρώιμης θεραπείας ορίστηκε ως ασθενείς που ξεκίνησαν DOAC νωρίτερα από τη μέση ημέρα έναρξης σε κάθε υποομάδα. Τα αποτελέσματα περιελάμβαναν ένα συνδυασμό υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και σοβαρής αιμορραγίας εντός 90 ημερών. Στους ασθενείς της ομάδας πρώιμης έναρξης, τα DOAC ξεκίνησαν κατά μέσο όρο 2 ημέρες μετά το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και 3, 4 και 5 ημέρες μετά από ήπια, μέτρια και σοβαρά εγκεφαλικά επεισόδια, αντίστοιχα. Το εγκεφαλικό επεισόδιο ή η συστηματική εμβολή ήταν λιγότερο συχνά στην πρώιμη ομάδα —έναρξη DOACS εντός 1, 2, 3 και 4 ημερών αντίστοιχα—από ό,τι στην καθυστερημένη ομάδα. Η μεγάλη αιμορραγία είχε παρόμοια συχνότητα. Συμπερασματικά, η πρώιμη έναρξη του DOAC εντός 1, 2, 3 ή 4 ημερών ανάλογα με τη σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου φάνηκε να είναι εφικτή για τη μείωση του κινδύνου υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής και χωρίς αύξηση της μείζονος αιμορραγίας. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν συνεχιζόμενες τυχαιοποιημένες δοκιμές για τον καλύτερο καθορισμό του βέλτιστου χρονισμού της έναρξης του DOAC.<sup>(120)</sup>



Development and validation of the practical “1-2-3-4-day” rule for starting direct oral anticoagulants after ischemic stroke/TIA with atrial fibrillation

Εικόνα 5. Μελέτη SAMURAI-NVAF, RELAXED

Όλες οι μελέτες παρατήρησης έχουν περιορισμούς: ήταν επιρρεπείς σε μεροληψία επιλογής (δηλαδή, οι ασθενείς που κρίνεται ότι διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας είναι πιο πιθανό να αρχίσουν να λαμβάνουν θεραπεία νωρίς, ενώ οι ασθενείς που θεωρούνταν υψηλότερου κινδύνου αρχίζουν να λαμβάνουν θεραπεία αργότερα). Ωστόσο, όλες αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι η πρόωμη χορήγηση DOAC σε ασθενείς με ήπιο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε διαφορετικές χώρες και εθνότητες έχει χαμηλή συχνότητα ενδοκρανιακής αιμορραγίας.

Η μελέτη TIMING (Timing of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation) ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που διερεύνησε την εμφάνιση νέου ισχαιμικού εγκεφαλικού, συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ή θανάτου από όλες τις αιτίες μετά την έναρξη μη

ανταγωνιστή βιταμίνης K από του στόματος αντιπηκτικό (DOAC) εντός των πρώτων 10 ημερών μετά το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Η έναρξη της θεραπείας με DOAC εντός 4 ημερών μετά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο δεν ήταν κατώτερη από την έναρξη της θεραπείας με DOAC μεταξύ 5 και 10 ημερών. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία σε καμία ομάδα μελέτης και τα ποσοστά ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου ήταν αριθμητικά χαμηλότερα στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε πρόωμη έναρξη DOAC. Τα αποτελέσματα της μελέτης TIMING μπορεί να διευκολύνουν τη λήψη κοινής απόφασης μεταξύ ιατρών και ασθενών για να διασφαλιστεί η επαρκής πρόληψη οξέος δευτερογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου στην πρόωμη φάση της φροντίδας στη μονάδα εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>(121)</sup> Περισσότερα δεδομένα αναμένονται από τις μελέτες ELAN, OPTIMAS και START.

Ένα άλλο θέμα προς διερεύνηση είναι η χρήση βιοδεικτών νευροαπεικόνισης για τη διαστρωμάτωση και τη διαφοροποίηση των κινδύνων μελλοντικής ισχαιμίας και αιμορραγίας. Σε 1490 ασθενείς που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή αμέσως μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο που σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή, η βασική παρουσία εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών, οι οποίες βρέθηκαν σε 311 (21%) των συμμετεχόντων, συσχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής ενδοκρανιακής αιμορραγίας.<sup>(122)</sup> Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες είναι ένας νευροαπεικονιστικός βιοδείκτης μιας αιμορραγικής αρτηριοπάθειας που σχετίζεται ειδικά με την ενδοκρανιακή αιμορραγία που σχετίζεται με την αντιπηκτική αγωγή. Οι εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες μπορεί επίσης να έχουν σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικού μετασχηματισμού και με τον βέλτιστο χρόνο λήψης αντιπηκτικών από το στόμα αμέσως μετά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που να διερευνούν αυτήν την υπόθεση. Η σημασία της φλοιώδους επιφανειακής σιδέρωσης, ενός πολύ λιγότερο συχνού υποτιθέμενου δείκτη εγκεφαλικής αμυλοειδούς αγγειοπάθειας και του σχετικού κινδύνου ενδοκρανιακής αιμορραγίας, δεν έχει ακόμη διερευνηθεί.<sup>(123)</sup> Οι δείκτες της καρδιακής ανατομίας και λειτουργίας μπορεί να έχουν σχέση με τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας εγκεφαλικής εμβολής (π.χ. διαθωρακική ή διοισοφαγική ηχοκαρδιογραφία) και χρήζουν διερεύνησης για να βοηθήσουν στην επιλογή ασθενών για πρόωμη θεραπεία με

DOAC. Για παράδειγμα, η διεύρυνση του αριστερού κόλπου είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας υποτροπιάζοντος εγκεφαλικού επεισοδίου εμβολικού τύπου σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ακόμη και σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις κολπικής μαρμαρυγής). Ολοκληρωμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην περαιτέρω κατανόηση του ρόλου των βιοδεικτών του εγκεφάλου και της καρδιάς στην καθοδήγηση της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής.<sup>(123)</sup>

## **Συμπεράσματα**

Η επιλογή των κατάλληλων ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά τη στιγμή του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου για IVT παραμένει κλινικό αίνιγμα, αν και υπάρχουν αναδυόμενες ενδείξεις ότι αυτό μπορεί να γίνει με ασφάλεια εάν εφαρμοστούν ορισμένα κριτήρια. Ενώ η επιλογή για IVT σε ασθενείς που λαμβάνουν VKA και αντιαιμοπεταλιακά φαίνεται απλή, η προηγούμενη θεραπεία με DOAC παραμένει μια σημαντική πρόκληση. Συμπερασματικά, μια ισορροπημένη προσέγγιση φαίνεται πιο κατάλληλη λαμβάνοντας υπόψη: (1) τη σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου, (2) την ποσότητα του δυνητικά διασώσιμου ιστού (π.χ., η απόφραξη μεγάλου αγγείου θα πρέπει να υποβληθεί σε άμεση μηχανική θρομβεκτομή χωρίς καθυστέρηση, εάν ο ασθενής είναι υποψήφιος), (3) κατάλληλη αξιολόγηση της δραστηριότητας DOAC και (4) πιθανή χρήση παραγόντων αναστροφής DOAC σε προσεκτικά επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών

Η αντιπηκτική αγωγή με χρήση DOACs αποτρέπει αποτελεσματικά το υποτροπιάζον ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο, το πόσο σύντομα θα πρέπει να χορηγούνται τα DOAC μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε αυτούς τους ασθενείς είναι ασαφές. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές ποικίλλουν μεταξύ διαφορετικών οργανισμών και χωρών και έχουν δημιουργηθεί με βάση τη συναίνεση των ειδικών και όχι με βάση εμπειρικά στοιχεία. Τα δεδομένα παρατήρησης δείχνουν ότι πολλοί γιατροί ξεκινούν τη θεραπεία με DOAC νωρίτερα από το χρονικό πλαίσιο που δοκιμάστηκε σε μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και ότι παρόλο που η πρόιμη θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική και αποδεκτά ασφαλής, η ασφάλεια και η

αποτελεσματικότητά της πρέπει να επιβεβαιωθούν σε τυχαιοποιημένες δοκιμές. Η επί του παρόντος αποδεκτή πρακτική, που βασίζεται σε συναίνεση και όχι σε εμπειρικά στοιχεία, προτείνει την καθυστέρηση της θεραπείας με από του στόματος αντιπηκτικά σε άτομα με σοβαρό εγκεφαλικό επεισόδιο και μεγάλες περιοχές εμφράγματος. Μια αξονική τομογραφία εγκεφάλου πριν από την έναρξη χορήγησης από του στόματος αντιπηκτικών μπορεί επίσης να αποσαφηνίσει τη σοβαρότητα και το πρότυπο του αιμορραγικού μετασχηματισμού, γι' αυτό χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πράξη, αλλά παραμένει άγνωστο εάν ο αιμορραγικός μετασχηματισμός πρέπει να καθοδηγεί τη θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά και πώς. Οι συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές θα πρέπει να βοηθήσουν να διαπιστωθεί εάν η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας με DOAC σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι ασφαλής, αποτρέπει το υποτροπιάζον ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, συντομεύει την παραμονή στο νοσοκομείο και βελτιώνει τη συνέχεια της αντιπηκτικής θεραπείας. Αυτές οι δοκιμές θα υπογραμμίσουν επίσης εάν η προσαρμογή του χρόνου της αντιπηκτικής αγωγής σύμφωνα με το μέγεθος του εμφράγματος ή την κλινική βαρύτητα του δείκτη εγκεφαλικού επεισοδίου είναι απαραίτητη για τη μείωση του κινδύνου κλινικά επιβλαβούς αιμορραγικού μετασχηματισμού, η εμφάνιση του οποίου μπορεί να είναι χαμηλότερη από ό,τι είχε εκτιμηθεί προηγουμένως από τότε που η χρήση των DOAC εισήχθη στην κλινική πρακτική.

## Βιβλιογραφία

1. Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., ... Culebras, A. (2013). An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(7), 2064–2089. doi:10.1161/str.0b013e318296aeca
2. Guzik, A., & Bushnell, C. (2017). Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 23(1), 15–39. doi:10.1212/con.0000000000000416
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
4. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439-458.
5. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. Saini V, Guada L, Yavagal DR. *Neurology*. 2021 Nov 16;97(20 Suppl 2):S6-S16. doi: 10.1212/WNL.0000000000012781. PMID: 34785599
6. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-1214. doi:10.1056/NEJMoa1300615
7. Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke*. 2001;32(1):262-267. doi: 10.1161/01.str.32.1.262
8. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Lecumberri R, et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134(4):774-782. doi:10.1016/j.thromres.2014.06.020
9. 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. doi:10.1161/01.str.24.1.35

10. Gomez-Outes A, Lecumberri R, Suarez-Gea ML, et al. Case fatality rates of recurrent thromboembolism and bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants for the initial and extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015;20(5):490-500. doi:10.1177/1074248415575154

11. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, et al. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2018;320(15):1583-1594. doi:10.1001/jama.2018.14346

12. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014 Mar;60(1):61. doi: 10.1016/j.jphys.2013.12.012. Epub 2014 May 3. PMID: 24856948

13. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989 Jul;20(7):864-70. doi: 10.1161/01.str.20.7.864. PMID: 2749846.

14. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA.* 2015;313(19):1950-1962. doi:10.1001/jama.2015.4369

15. Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2021;384(4):353-361. doi:10.1056/NEJMcp2023658

16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12):e344-e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211

17. Blanc C, Blanc G, Boveda S, et al. Left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation and coexisting cerebral amyloid angiopathy. *Stroke.* 2021;52(12):e792-e793. doi:10.1161/STROKEAHA.121.037248



18. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4):1004-1009. doi:10.1016/0735-1097(93)90409-t
19. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(11):E117-E127.
20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870-947.
- 21.. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, et al.; 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(11):3646-3678.
22. Salottolo KM, Fanale CV, Leonard KA, et al. Multimodal imaging does not delay intravenous thrombolytic therapy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:864–8. 10.3174/ajnr.A2394
23. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, et al. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. *Acad Emerg Med.* 2013;20(10):986-996.
24. Warach SJ, Dula AN, Milling TJ Jr. Tenecteplase Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020 Nov;51(11):3440-3451. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029749. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33045929; PMCID
25. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter

BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29129157.

26. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26898852.

27. Oliveira AJF, Viana SMN, Santos AS. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2022 Aug 8;20:eRW6642. doi: 10.31744/einstein\_journal/2022RW6642. PMID: 35946742; PMCID: PMC9345509.

28. Baig MU, Bodle J. Thrombolytic Therapy. 2022 Sep 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32491343.

29. Dillon GM, Stevens S, Dusenbury WL, Massaro L, Toy F, Purdon B. Choosing the Correct "-ase" in Acute Ischemic Stroke: Alteplase, Tenecteplase, and Reteplase. *Adv Emerg Nurs J*. 2019 Jul/Sep;41(3):271-278.

30. Katsanos AH, Safouris A, Sarraj A, Magoufis G, Leker RR, Khatri P, Cordonnier C, Leys D, Shoamanesh A, Ahmed N, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Intravenous Thrombolysis With Tenecteplase in Patients With Large Vessel Occlusions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2021 Jan;52(1):308-312.

31. Warach SJ, Dula AN, Milling TJ Jr. Tenecteplase Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020 Nov;51(11):3440-3451. doi:

10.1161/STROKEAHA.120.029749. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33045929; PMCID: PMC7606819.

32. Hacke W, Lichy C. Thrombolysis for acute stroke under antiplatelet therapy: safe enough to be beneficial? *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 474–475.

33. Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, et al.; IST-3 Collaborative Group. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the third international stroke trial. *Stroke* 2015; 46: 746–756.

34. Robinson TG, Wang X, Arima H, et al.; ENCHANTED Investigators. Low-versus standard-dose alteplase in patients on prior antiplatelet therapy: the ENCHANTED trial (enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study). *Stroke* 2017; 48: 1877–1883.

35. Schellinger PD, Tsivgoulis G. Another enchantment from ENCHANTED (enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study): are savings and safety more salutary than efficacy? *Stroke* 2017; 48: 1720–1722.

36. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al.; VISTA Collaborators. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke* 2013; 44: 727–733.

37. Cucchiara B, Kasner SE, Tanne D, et al. Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic stroke: pooled analysis of placebo data from the Stroke-Acute ischemic NXY treatment (SAINT) I and SAINT II trials. *Stroke* 2009; 40: 3067–3072.

38. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke patients on dual antiplatelets. *Ann Neurol* 2018; 84: 89–97.

39. Tsivgoulis G, Goyal N, Kerro A, et al. Dual antiplatelet therapy pretreatment in IV thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* 2018; 91: e1067–e1076.

40. Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, et al. Safety and efficacy of dual antiplatelet pretreatment in patients with ischemic stroke treated with IV thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2020; 94: e657–e666.

41. Cooray C, Mazya M, Mikulik R, Jurak L, Brozman M, Ringleb P, Dixit A, Toni D, Ahmed N. Safety and Outcome of Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients on

Prophylactic Doses of Low Molecular Weight Heparins at Stroke Onset. *Stroke*. 2019 May;50(5):1149-1155. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024575. PMID: 30943884.

42. Li Z, Su J, Zhang S, Du H, Tang Y, Duan J, Chen Z. Is intravenous thrombolysis safe for acute ischemic stroke patients taking warfarin with INR 1.9?: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(10):e19358. doi: 10.1097/MD.00000000000019358. PMID: 32150076; PMCID: PMC7478538.

43. Mazya MV, Lees KR, Markus R, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol* 2013;74:266–74.

44. Linfante I, Reddy AS, Andreone V, et al. Intra-arterial thrombolysis in patients treated with warfarin. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:133–5.

45. Karlinski M, Kobayashi A, Mikulik R, et al. Intravenous alteplase in ischemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke* 2012;7:615–22.

46. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke* 2013;44:727–33.

47. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:581–641.

48. Brekelmans MPA, van Ginkel K, Daams JG, et al. Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2017;44(1):118–129. doi: 10.1007/s11239-017-1506-0.

49. Chausson N, Soumah D, Aghasaryan M, et al. Reversal of vitamin K antagonist therapy before thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(10):2526–2528. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020890

50. Coutts SB, Wein TH, Lindsay MP, Buck B, Cote R, Ellis P, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *Int J Stroke*. 2015;10(3):282–91.

51. Foundation S. Clinical guidelines for stroke management 2017 <https://informme.org.au/Guidelines/Clinical-Guidelines-for-Stroke-Management>: Australian Stroke Foundation; 2017 [cited 2021 19 Mar 2021].
52. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and
53. Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e152S – e184.
54. Culebras A, Messe SR. Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;83(13):1220.
55. Rizos T, Horstmann S, Jenetzky E, Spindler M, Gumbinger C, Mohlenbruch M, et al. Oral anticoagulants—a frequent challenge for the emergency management of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(5–6):411–8.
56. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, Cools F, Fitzmaurice DA, Fox KA, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2882–9.
57. Bassand JP, Virdone S, Goldhaber SZ, Camm AJ, Fitzmaurice DA, Fox KAA, et al. Early risks of death, stroke/systemic embolism, and major bleeding in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Circulation*. 2019;139(6):787–98.
58. Meinel TR, Branca M, De Marchis GM, Nedeltchev K, Kahles T, Bonati L, et al. Prior anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation. *Annals of neurology*. 2021;89(1):42–53. (Data from a national stroke registry that found 20% of patients with AF who had a stroke to be on prior DOAC therapy — a major challenge for acute treatment.)
59. Meinel TR, Frey S, Arnold M, Kendroud S, Fischer U, Kaesmacher J, et al. Clinical presentation, diagnostic findings and management of cerebral ischemic events in patients on treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants — a systematic review. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213379.

60. Purrucker JC, Hölscher K, Kollmer J, Ringleb PA. Etiology of ischemic strokes of patients with atrial fibrillation and therapy with anticoagulants. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(9).(Etiology and causes of stroke despite anticoagulant therapy are heterogenous and warrant thorough work-up.)
61. Xian Y, O'Brien EC, Liang L, Xu H, Schwamm LH, Fonarow GC, et al. Association of preceding antithrombotic treatment with acute ischemic stroke severity and in-hospital outcomes among patients with atrial fibrillation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2017;317(10):1057–67.(Large study from the US to demonstrate that prior DOAC therapy seems protective and was associated with lower stroke severity in case of stroke despite anticoagulation.)
62. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–29.
63. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I-lxii.(Most recent IVT guidelines including dedicated recommendations for IVT in patients on DOAC.)
64. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, Bluhmki E, Lyden P, Meretoja A, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke*. 2013;44(3):727–33.
65. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, Laskowitz DT, Schwamm LH, Bhatt DL, et al. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation*. 2017;135(11):1024–35.(Data from the US get-with-the guidelines registry that found low bleeding risk in patients with ischemic stroke despite DOAC therapy receiving IVT.)
66. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Goyal N, Sadighi A, Mowla A, Wang M, et al. Safety of intravenous thrombolysis among patients taking direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2020;51(2):533–41.(Systematic review and meta-analysis of published data on IVT in patients on DOAC.)

67. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris AA, Thilemann S, Wagner B, Hert L, et al. Intravenous thrombolysis in patients with stroke taking rivaroxaban using drug specific plasma levels: experience with a standard operation procedure in clinical practice. *J Stroke*. 2017;19(3):347–55.(Focused study on the use of DOAC plasma levels to guide IVT in patients on rivaroxaban.)
68. Seiffge DJ, Meinel T, Purrucker JC, Kaesmacher J, Fischer U, Wilson D, et al. Recanalisation therapies for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021.(Review paper summarizing current evidence and selection criteria of patients with DOAC receiving IVT.)
69. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Poli S, Kraft P, et al. Coagulation testing in acute ischemic stroke patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke*. 2017;48(1):152–8.(Important study to highlight importance of coagulation testing in patients with stroke on DOACs.)
70. Toyoda K, Koga M, Iguchi Y, Itabashi R, Inoue M, Okada Y, et al. Guidelines for intravenous thrombolysis (recombinant tissue-type plasminogen activator), the third edition, March 2019: a guideline from the Japan Stroke Society. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2019;59(12):449–91.
71. Toyoda K, Yamagami H, Koga M. Consensus guides on stroke thrombolysis for anticoagulated patients from Japan: application to other populations. *J Stroke*. 2018;20(3):321–31.
72. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34(27):2094–106.
73. Seiffge DJ, Kagi G, Michel P, Fischer U, Bejot Y, Wegener S, et al. Rivaroxaban plasma levels in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018;83(3):451–9.
74. Scheitz JF, Gensicke H, Zinkstok SM, Curtze S, Arnold M, Hametner C, et al. Cohort profile: Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients (TRISP): a multicentre research collaboration. *BMJ Open*. 2018;8(9):e023265.

75. Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine R, Seet RCS, Wahlgren N, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Cerebrovascular Diseases*. 2013;35:567-.
- 76..Drouet L, Bal Dit Sollier C, Steiner T, Purrucker J. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: when is it appropriate and which methods should be used? *Int J Stroke*. 2016;11(7):748–58.(Important review to guide interpretation of coagulation testing in patients with stroke and DOAC therapy.)
- 77.Marsch A, Macha K, Siedler G, Breuer L, Strasser EF, Engelhorn T, et al. Direct Oral anticoagulant plasma levels for the management of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48(1–2):17–25.
- 78.Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20(8):1231–42.
79. Cuker A, Burnett A, Triller D, Crowther M, Ansell J, Van Cott EM, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the anticoagulation forum. *Am J Hematol*. 2019;94(6):697–709.
80. (EMA) EMA. Andexanet alfa prescribing information [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_en.pdf): European Medicines Agency (EMA)
- 81..Lu G, Conley PB, Leeds JM, Karbarz MJ, Levy GG, Mathur VS, et al. A phase 2 PK/PD study of andexanet alfa for reversal of rivaroxaban and edoxaban anticoagulation in healthy volunteers. *Blood Adv*. 2020;4(4):728–39.
82. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326–35.
83. Kallmünzer B, Pott M, Schwab S. Letter by Kallmünzer et al Regarding Article, "Safety of intravenous thrombolysis among patients taking direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis". *Stroke*. 2020;51(7):e130-e1.(First case report to use andexanet alpfa prior to IVT in a patient on factor Xa inhibitor.)



- 84..Giannandrea D, Caponi C, Mengoni A, Romoli M, Marando C, Gallina A, et al. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(5):619–23.
85. Barber PA, Wu TY, Ranta A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort. *Neurology*. 2020;94(19):e1968-e72. (Data from a national IVT registry that report safety results for the use of idarucizumab prior to IVT in patients on dabigatran.)
86. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511–20.
- 87..(EMA) EMA. Summary of product characteristics,[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information_en.pdf): European Medicines Agency (EMA)
88. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Abraham A, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany—updated series of 120 cases. *Int J Stroke*. 2020;15(6):609–18.
89. Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, Scheitz JF, Ringleb P, Goganau I, Kaesmacher J, Bae HJ, Kim DY, Kermer P, Suzuki K, Kimura K, Macha K, Koga M, Wada S, Altersberger V, Salerno A, Palanikumar L, Zini A, Forlivesi S, Kellert L, Wischmann J, Kristoffersen ES, Beharry J, Barber PA, Hong JB, Cereda C, Schlemm E, Yakushiji Y, Poli S, Leker R, Romoli M, Zedde M, Curtze S, Ikenberg B, Uphaus T, Giannandrea D, Portela PC, Veltkamp R, Ranta A, Arnold M, Fischer U, Cha JK, Wu TY, Purrucker JC, Seiffge DJ; DOAC-IVT Writing Group for the International DOAC-IVT, TRISP, and CRCS-K-NIH Collaboration. Intravenous Thrombolysis in Patients With Ischemic Stroke and Recent Ingestion of Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol*. 2023 Jan 3;80(3):233–43. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4782. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2023 Apr 1;80(4):422. PMID: 36807495; PMCID: PMC9857462.
90. Kam W, Holmes DN, Hernandez AF, Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Bhatt DL, Schwamm LH, Reeves MJ, Matsouaka RA, Khan YM, Unverdorben M,

Birmingham MC, Lyden PD, Asimos AW, Altschul D, Schoonover TL, Jumaa MA, Nomura JT, Suri MFK, Moore SA, Lafranchise EF, Olson D, Peterson ED, Xian Y. Association of Recent Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Alteplase. *JAMA*. 2022 Feb 22;327(8):760-771. doi: 10.1001/jama.2022.0948. PMID: 35143601; PMCID: PMC8832308.

91. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Goyal N, Sadighi A, Mowla A, Wang M, Seiffge DJ, Zand R. Safety of Intravenous Thrombolysis Among Patients Taking Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):533-541. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026426. Epub 2019 Dec 30. Erratum in: *Stroke*. 2020 Mar;51(3):e59. PMID: 31884908.

92. Mazlan-Kepli W, MacIsaac RL, Walters M, Bath PM, Dawson J. Antiplatelet therapy following ischaemic stroke - Continue or change pre-existing therapy? *Eur Stroke J*. 2017 Mar;2(1):31-36. doi: 10.1177/2396987316678728. Epub 2016 Nov 4. PMID: 31008300; PMCID: PMC6453173.

93. Lee M, Saver JL, Hong KS, Rao NM, Wu YL, Ovbiagele B. Antiplatelet Regimen for Patients With Breakthrough Strokes While on Aspirin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2610-2613. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017895. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28701574.

94. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke* 1983; 14: 688–93.

95. D'Amelio M, Terruso V, Famoso G, et al. Early and late mortality of spontaneous hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 649–54.

96. Heo JH, Lucero J, Abumiya T, Koziol JA, Copeland BR, del Zoppo GJ. Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 624–33.

97. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation* 2003; 107: 598–603.

98. Kassner A, Merali Z. Assessment of blood–brain barrier disruption in stroke. *Stroke* 2015; 46: 3310–5.
99. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The Heidelberg bleeding classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke* 2015; 46: 2981–86.
100. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke* 2008; 39: 2249–56.
101. Kablau M, Kreisel SH, Sauer T, et al. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 334–41.
102. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094–106.
103. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49: e46–110.
104. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
105. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *Eur Stroke J* 2017; 2: 95–102.
106. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study. *Stroke* 2015; 46: 2175–82.

107. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. 2016. [https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-\(1\).aspx](https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-(1).aspx) (accessed May 31, 2018)
108. Endres M, Diener HC, Roether J, Benkhe M. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1). 2015. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-133k\\_S3\\_Sekun%C3%A4rprophylaxe\\_isch%C3%A4mischer\\_Schlaganfall\\_2015-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133k_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf)
109. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38: 423–30.
110. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, et al. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1048–55.
111. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, et al. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1206–15.
112. Butcher K, Ng K, Field T. The dabigatran following acute transient ischemic attack and minor stroke trial: final results. *Eur Stroke J* 2018; 3 (suppl 1): 3 (abstr).
113. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke: risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology* 2016.
114. Arihiro S, Todo K, Koga M, et al. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: the SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke* 2016; 11: 565–74.
115. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-K oral anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e007034.

116. Macha K, Volbers B, Bobinger T, et al. Early initiation of anticoagulation with direct oral anticoagulants in patients after transient ischemic attack or ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 2317–21.
117. Cappellari M, Carletti M, Danese A, Bovi P. Early introduction of direct oral anticoagulants in cardioembolic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42: 393–98.
118. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, et al. Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in hemorrhagic transformation: a prospective magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2016;47: 1917–19.
119. Deguchi I, Tanahashi N, Takao M. Timing of treatment initiation with oral anticoagulants for acute ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2017; 81: 180–84.
120. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, Minematsu K, Yasaka M, Paciaroni M, Werring DJ, Yamagami H, Nagao T, Yoshimura S, Polymeris A, Zietz A, Engelter ST, Kallmünzer B, Cappellari M, Chiba T, Yoshimoto T, Shiozawa M, Kitazono T, Koga M; SAMURAI, RELAXED, RAF, RAF-NOAC, CROMIS-2, NOACISP LONGTERM, Erlangen Registry and Verona Registry Investigators. Practical "1-2-3-4-Day" Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022 May;53(5):1540-1549. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036695. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35105180; PMCID: PMC9022681.
121. Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, Wester P, Bertilsson M, Norrving B; National TIMING Collaborators. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1056-1066. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666. Epub 2022 Sep 6. Erratum in: *Circulation*. 2022 Nov 8;146(19):e279. PMID: 36065821; PMCID: PMC9648987.
122. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic

stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol* 2018; 17: 539–47.

123. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639–47.