

# Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια Σύντομη Ανασκόπηση

Στυλιανή Γερακάρη, Όλγα-Μαρία Σπυροπούλου, Χαρίλαος Σαμαράς,  
Λάμπρος Αθανασίου, Παρασκευή Ποταμούση  
Α' Παθολογικό Τμήμα Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

## Stroke - Brief Review

S. Gerakari, O.M. Spyropoulou, Ch. Samaras, L. Athanasiou, P. Potamoussi

A' Internal Medicine Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία αναπηρίας στους ενήλικες και μια από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Προκαλούν σοβαρές σωματικές, ψυχικές, κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις όχι μόνο στους επιζώντες αλλά και στις οικογένειές τους. Το κλειδί της αποτελεσματικής αντιμετώπισης είναι η έγκαιρη αναγνώριση, θεραπεία και υποστήριξη ασθενών με ΑΕΕ πριν τα νευρολογικά ελλείμματα καταστούν μη αναστρέψιμα.

Λέξεις κλειδιά: ισχαιμικό ΑΕΕ, αιμορραγικό ΑΕΕ, υπέρταση, λυκοφωτική ζώνη, θρομβόλυση

### ABSTRACT

Stroke is the leading cause of death and serious long term disability in adults worldwide. It causes direct physical, psychological and socioeconomic damage to the patients who survive and to their families. The key of an effective treatment is the early identification of symptoms, treatment and support of patients with stroke before neurologic deficits become non-reversible.

*Kew words:* ischemic stroke; hemorrhagic stroke; hypertension; penumbra; thrombolysis.

### Εισαγωγή

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν την 3<sup>η</sup> αιτία θανάτου στο Δυτικό κόσμο, μετά τις παθήσεις της καρδιάς και τον καρκίνο, και έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Είναι η κύρια αιτία αναπηρίας των ενηλίκων και περίπου το 50% των νευρολογικών προβλημάτων που εισάγεται σε ένα νοσοκομείο. Στις ΗΠΑ οι οξείες αγγειακές προσβολές αγγίζουν τα 700.000 περιστατικά ανά έτος, εκ των οποίων τα 500.000 είναι ισχαιμικά. Η παγκόσμια επίπτωση των εγκεφαλικών παρουσιάζει μόνο αύξηση επειδή οι άνθρωποι άνω των 65 ετών το 2025 θα αυξηθούν στα 800 εκατομμύρια, θα αποτελούν δηλαδή το 10% του πληθυσμού ενώ στις ΗΠΑ το 2050 η ετήσια επίπτωση εγκεφαλικών επεισοδίων αναμένεται

να είναι 1 εκατομμύριο. Στη χώρα μας υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο συμβαίνουν 30.000-35.000 νέα ΑΕΕ, ενώ το σύνολο των εισαγωγών στα νοσοκομεία ξεπερνά τις 40.000 ετησίως. Εκτός από την άμεση βλάβη του ασθενούς και του περιβάλλοντός του προκαλούν και σημαντικότερη κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση. Εξάλλου το 25-30% των ασθενών που υπέστησαν ΑΕΕ θα πεθάνουν εντός έτους, ενώ περισσότεροι από το 1/3 των ασθενών θα εμφανίσουν νέο και συχνά βαρύτερο ΑΕΕ.

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια χαρακτηρίζονται από οξεία εισβολή, εστιακή σημειολογία, ενώ η πορεία τους είναι άλλοτε βελτιούμενη, στάσιμη ή επιδεινούμενη. Τα συχνότερα αίτια των ΑΕΕ είναι η αρτηριοσκλήρωση και η αθηρωμάτωση, η αρτηριακή υπέρταση, άλλες αγγειοπάθειες, καρδιακές νόσοι και αιματολογικές πα-

θήσεις. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η κληρονομική προδιάθεση.

Η αρτηριακή υπέρταση λόγω της συστηματικής επίδρασής της στα αγγεία αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα κινδύνου για ισχαιμικά (70%) και αιμορραγικά (80%) ΑΕΕ<sup>1</sup>. Από μελέτες φαίνεται πως η αρτηριακή υπέρταση αυξάνει 7 φορές τον κίνδυνο για ΑΕΕ και 6 φορές τον κίνδυνο θανάτου από ΑΕΕ (μελέτη PROCAM). Μάλιστα η επίπτωση των ΑΕΕ αυξάνεται ανάλογα με τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) και τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) με τρόπο γραμμικό, συνεχή και ανεξάρτητο (μελέτη Framingham)<sup>3</sup>. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ σε υπερτασικά άτομα ήταν 1.9 σε σχέση με νορμοτασικά και το 60% των ΑΕΕ στους υπερτασικούς ήταν λόγω αθηροθρομβωτικών εμφράκτων. Η αύξηση της ΣΑΠ ακόμη και 10-14mmHg αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο για ΑΕΕ έως 40%. Άτομα με ΣΑΠ>140mmHg παρουσίασαν 5πλάσιο κίνδυνο συγκριτικά με άτομα με ΣΑΠ>120mmHg, ενώ άτομα με ΣΑΠ 121-140mmHg παρουσίασαν 3πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Επίσης η αύξηση της ΔΑΠ κατά 7.5mmHg διπλασιάζει τον κίνδυνο ΑΕΕ και στα δύο φύλα στις μικρότερες και μεσαίες ηλικίες, ενώ η ελάττωση της ΔΑΠ κατά 5-6mmHg συνεπάγεται μείωση των μη θανατηφόρων ΑΕΕ. Η σημασία της υπέρτασης ως παράγοντα κινδύνου αυξημένης συχνότητας εμφάνισης ΑΕΕ αποδεικνύεται με τη σημαντική μείωση των αιμορραγικών και ισχαιμικών ΑΕΕ με τη συστηματική θεραπεία της ΑΥ, με τις προόδους στη θεραπεία αυτή και τη συμμόρφωση των ασθενών με την αντιυπερτασική αγωγή καθώς και με τη μείωση πρόσληψης άλατος και αλκοόλ, τη διακοπή καπνίσματος, την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, του σακχαρώδους διαβήτη και της στεφανιαίας νόσου (τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ).

## Παθοφυσιολογία εγκεφαλικής κυκλοφορίας

Ο εγκέφαλος αντιπροσωπεύει το 2% του σώματος και χρειάζεται το 15-20% του κατά λεπτό όγκου αίματος (ΚΛΟΑ), δηλαδή 750 κυβ εκατοστά αίματος/ λεπτό. Εάν η εγκεφαλική αιματική ροή είναι <1.5 κ.ε./100γρ ιστού/ λεπτό κατανάλωση οξυγόνου δημιουργείται έμφρακτο, σε κατανάλωση 1.5-2.5 κ.ε./100γρ ιστού/λεπτό η εξέλιξη είναι αβέβαιη, ενώ σε τιμές >2.5 η περιοχή του εγκεφάλου σώζεται. Η ικανότητα του εγκεφάλου να διατηρεί σταθερή ροή αίματος παρά τις αυξομειώσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και της μερικής πίεσης διοξειδίου ονομάζεται αυτορρύθμιση. Κυρίαρχο ρόλο σε αυτή την ιδιότητα του εγκεφάλου διαδραματίζουν οι αρτηρίες και τα αρτηριόλια διαμέτρου >500μ, ενώ δευτερεύοντα ρόλο έχει η μικροκυκλοφορία (50-100μ). Το όριο της αρτηριακής πίεσης για αποτελεσματική αυτορ-

ρύθμιση είναι 200-210mmHg και 50-60mmHg, με φυσιολογική την πίεση διοξειδίου. Ένας επίσης σημαντικός παράγοντας για τη διατήρηση επαρκούς ροής είναι η γλοιότητα, η οποία αυξάνεται σε αύξηση του αιματοκρίτη, του ινωδογόνου, των αιμοπεταλίων και των σφαιρινών και στη συγκόλληση ερυθρών και μειώνει τη ροή του αίματος, ενώ η αύξηση του ρυθμού ροής αποχωρίζει τα ερυθρά και μειώνει τη γλοιότητα<sup>12</sup>.

## Οξείες εγκεφαλικές αγγειακές προσβολές

Οι οξείες εγκεφαλικές αγγειακές προσβολές προκαλούνται από στένωση αγγείου, από απόφραξη αγγείου ή από ρήξη αγγείου και εξαγγείωση αίματος. Η συχνότητα είναι 2-3% στον γενικό πληθυσμό και 20% σε ηλικίες 60-80 ετών.

Το οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ είναι μια άκρως επείγουσα ιατρική κατάσταση. Ο χρόνος από την έναρξη του επεισοδίου μέχρι την έναρξη της θεραπείας είναι εξαιρετικά σημαντικός. Η επέκταση της ισχαιμικής περιοχής του εγκεφάλου και η νευρολογική έκβαση σχετίζεται με το χρόνο (time is brain) και είναι μια δυναμικά εξελισσόμενη κατάσταση και μετά τη διάγνωση. Η ισχαιμία αποτελείται από την κεντρική περιοχή του εμφράκτου που δεν αιματώνεται και την περιφερική λυκοφωτική ζώνη (penumbra) που παρουσιάζει μειωμένη αιμάτωση και δυνητικά αναστρέψιμες βλάβες. Η περιοχή της κεντρικής ισχαιμίας επεκτείνεται σε βάρος της λυκοφωτικής, με αποτέλεσμα την επέκταση της αρχικής βλάβης τις πρώτες ώρες. Ο όρος penumbra χρησιμοποιείται από τη δεκαετία του 1980 και είναι η δακτυλιοειδής ισχαιμική περιοχή γύρω από την κεντρική ισχαιμική ζώνη του εμφράκτου όπου διατηρείται η αυτορρύθμιση, η λειτουργία των αντλιών K<sup>+</sup> και Na<sup>+</sup> και η κυτταρική μεμβράνη παραμένει άθικτη. Φυσιολογικά η εγκεφαλική αιματική ροή είναι 55ml/100gr ιστού/min και είναι σταθερή σε ένα επίπεδο μέσης ΑΠ 60-140 mmHg (μετατοπιζόμενο προς τα άνω σε υπερτασικούς, έως 180mmHg), επίπεδο που πρέπει να υπερβαίνει η συστηματική ΑΠ ώστε να αποφευχθεί επέκταση της εγκεφαλικής βλάβης στην υπεροξεία φάση του ΑΕΕ<sup>14</sup>. Η μείωση της ροής του αίματος <20-30ml/100γρ ιστού/min δημιουργεί νευρολογικά προβλήματα, ενώ η ροή <10 ml/100γρ ιστού/min συνεπάγεται τη διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης.

Η κατάταξη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων περιλαμβάνει:

- Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια
- Εγκεφαλικό έμφρακτο (από θρόμβωση ή παρατεταμένη ισχαιμία)
- Εγκεφαλική εμβολή
- Εγκεφαλικό έμφρακτο από εμβολή
- Lacunar (κενοχωριώδης κατάσταση)
- Εγκεφαλική αιμορραγία

## Παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΤΙΑ)

Η εισβολή είναι αιφνίδια και η διάρκεια του επεισοδίου κυμαίνεται από μερικά λεπτά έως 24 ώρες (περιορισμένη χρονικά νευρολογική σημειολογία <24ώρες). Η αγγειακή προέλευση είναι από την έσω καρωτίδα, το σπονδυλοβασικό σύστημα, την υποκλείδιο ή το αορτικό τόξο και τα αίτια είναι η αθηρωμάτωση, η μείωση της ροής, η στένωση ή έμβολα από την καρδιά ή απόσπαση θρόμβων από αθηρωματικές πλάκες. Τα επεισόδια είναι επαναλαμβανόμενα, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ με κακή έκβαση είναι 15% σε έξι μήνες. Αντιμετωπίζεται ως πλήρες ΑΕΕ καθώς θεωρείται ενιαία νοσολογική οντότητα<sup>13</sup>.

## Εγκεφαλικό έμφρακτο

Η παρατεταμένη ισχαιμία οδηγεί σε εγκεφαλικό έμφρακτο. Τα 2/3 των εμφράκτων οφείλονται σε αρτηριακή υπέρταση, ενώ η υπόταση αποτελεί σπανιότερο αίτιο.

Σύμφωνα με την "TOAST CLASSIFICATION" η αιτιολογία των ισχαιμικών ΑΕΕ είναι:

- **Καρδιοεμβολική νόσος** (26%): κολπική μαρμαρυγή, ενδοκαρδίτιδα, θρόμβος αριστεράς κοιλίας, παράδοξη εμβολή από ανοικτό ωοειδές τρήμα, καρδιακή ανεπάρκεια με βαριά αρτηριακή υπόταση κ.ά
- **Μακραγγειοπάθεια** (αγγειακά από το κυκλοφορικό σύστημα του εγκεφάλου) (21%): στενώσεις αγγείων, αθηρωματική νόσος, διαχωρισμός τοιχώματος τραχηλικών αγγείων κ.ά
- **Μικραγγειοπάθεια** (21%): συστηματικό νόσημα, αγγειίτιδες
- **Αιματολογικές διαταραχές** (9%): πηκτολογικός μηχανισμός
- **Άγνωστα αίτια** (23%)

## Διάγνωση ΑΕΕ

Η προνοσοκομειακή διάγνωση γίνεται αρχικά από τον ασθενή ή τους οικείους του με την έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων, με την κλήση του ΕΚΑΒ για άμεση μεταφορά του ασθενούς στο νοσοκομείο, ενώ γίνεται ο διαγνωστικός αλγόριθμος Face- Arm- Speech Test από τους διασώστες.

Στο νοσοκομείο λαμβάνεται το ιστορικό του ασθενούς (ώρα έναρξης συμπτωμάτων, σπασμοί, λήψη φαρμάκων, συγκοπή, αντιπηκτικά, υπογλυκαιμία), γίνεται κλινική εξέταση (ζωτικές λειτουργίες, κλίμακα Γλασκόβης, μέγεθος κορών, φυσήματα, ψηλάφηση παλμών τραχήλου, κερκιδικών, μηριαίων άμφω, επισκόπηση) και νευρολογική εξέταση (κλίμακα NIHSS). Λαμβάνεται εργαστηριακός έλεγχος (γενική αίματος, βιοχημικά, πήξη, καρδιακά ένζυμα, τροπονίνη) με τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα, γίνεται ηλεκτροκαρδιογράφημα για αποκλεισμό οξεί-

ος εμφράγματος μυοκαρδίου, σοβαρής αρρυθμίας και απεικόνιση εγκεφάλου (CT) για να αποκλειστεί η εγκεφαλική αιμορραγία ή άλλα αίτια και να αναδειχθούν πρώιμα στοιχεία ισχαιμίας στο εγκεφαλικό παρέγχυμα ή οξεία απόφραξη βασικού κλάδου της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Η CT εγκεφάλου άλλωστε είναι προαπαιτούμενο για την IV θρομβόλυση στο θεραπευτικό παράθυρο έως 4.5 ώρες. Η MRI δεν αποτελεί εξέταση εκλογής λόγω περιορισμένης διαθεσιμότητας, αλλά προσφέρει πρώιμες πληροφορίες για την περιοχή της ισχαιμίας. Οι ακολουθίες διάχυσης (diffusion weighted) αναδεικνύουν την κεντρική περιοχή της ισχαιμίας (πρώιμες ισχαιμικές βλάβες), ενώ στις ακολουθίες αιμάτωσης (perfusion weighted) αναγνωρίζονται περιοχές με μειωμένη αιμάτωση κατά την οξεία φάση. Η αναντιστοιχία (mismatch) των δύο ακολουθιών αντικατοπτρίζει το μέγεθος του ισχαιμικού εμφράκτου<sup>15</sup>. Ο προσδιορισμός του "mismatch" χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό των ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από τη θρομβόλυση πέραν των 4.5 ωρών με την έγκαιρη επαναιμάτωση της δυνητικά αναστρέψιμης βλάβης. Τα μειονεκτήματα της MRI είναι η περιορισμένη διαθεσιμότητα, η απόλυτη ακινητοποίηση και συνεργασία του ασθενούς και η διενέργεια T2 ακολουθίας για αποκλεισμό αιμορραγίας, η οποία είναι χρονοβόρα διαδικασία. Ο αγγειολογικός απεικονιστικός έλεγχος περιλαμβάνει την υπερηχοτομογραφία (triplex) τραχηλικών αγγείων, τη CT αγγειογραφία με σκιαγραφικό και την MRI αγγειογραφία χωρίς σκιαγραφικό. Η κλασσική αγγειογραφία αντενδείκνυται στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ.

## Αντιμετώπιση ΑΕΕ

Η αντιμετώπιση των ΑΕΕ γίνεται κανονικά από συντονισμένη ομάδα ή τμήμα (stroke team ή stroke unit)<sup>2,16</sup>. Βασικά στοιχεία αποτελούν:

- το monitoring ζωτικών λειτουργιών (ΑΠ, θερμοκρασία, ηλεκτρολύτες, σάκχαρο)
- Α,Β,С (δισσφάλιση αεραγωγού, αναπνευστική λειτουργία, κυκλοφορία)
- Χορήγηση οξυγόνου ( $sO_2 >94\%$ ) για την προστασία της λυκοφωτικής ζώνης
- Παρακολούθηση της εξέλιξης της νευρολογικής εικόνας (ειδικά σε εκτεταμένα έμφρακτα μέσης εγκεφαλικής και στελέχους με αυξημένη ενδοκράνιο πίεση (ICP) ή υποαερισμό, όπου αυξάνεται το  $CO_2$ , με συνέπεια την αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων, γι' αυτό η ροή στα διεσταλμένα αγγεία εξαρτάται από τη συστηματική αρτηριακή πίεση)
- Η θέση της κεφαλής να είναι 15-30° για τη διατήρηση σταθερής ICP-CPP (κεντρική πίεση άρδευσης)
- Θερμοκρασία <37° καθώς η υπερθερμία επιδεινώνει την εγκεφαλική ισχαιμία (αποκλεισμός μηνιγγίτιδας,

υποσκληριδίου εμπύηματος, αποστήματος εγκεφάλου, ενδοκαρδίτιδας). Χορηγείται παρακεταμόλη. Δεν συνιστάται θεραπευτική υποθερμία

- Ουδέν per os μέχρι να ελεγχθεί το αντανεκαστικό κατάποσης ώστε να αποφευχθεί η πνευμονία εξ εισροφήσεως

## Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε οξύ ΑΕΕ

Η ΑΠ σε οξύ ΑΕΕ είναι συνήθως υψηλή λόγω χρόνιας υπέρτασης, λόγω οξείας συμπαθητικής απάντησης από το ΑΕΕ, λόγω του stress του οξέος συμβάντος και της παραμονής στο νοσοκομείο ή λόγω παθοφυσιολογικών μηχανισμών του ΑΕΕ. Πτώση της ΑΠ πάνω από 20 mmHg την 1<sup>η</sup> ημέρα συνεπάγεται νευρολογική επιβάρυνση και κακή πρόγνωση. Η οξεία αύξηση της ΑΠ είναι χρήσιμη για τη διατήρηση της πίεσης άρδευσης της λυκοφωτικής ζώνης (penumbra), γι' αυτό η CT ή MRI είναι κριτικής σημασίας για τη σωστή ρύθμιση της ΑΠ καθώς διαφαίνεται η έκταση της βλάβης. Η αυξημένη ΑΠ αποτελεί παροδικό προστατευτικό μηχανισμό του εγκεφάλου και παρατηρείται μείωση κατά 20/10 mmHg σε 10 ημέρες. Η αύξηση της ΑΠ που παρατηρείται σε γνωστούς υπερτασικούς αντικατοπτρίζει τον μηχανισμό αυτορρύθμισης που υπάρχει.

Σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ πρέπει να είναι 180/100mmHg, ενώ στους μη υπερτασικούς ασθενείς πρέπει να είναι 160-180/100mmHg (AHA, EUSI). Επί αρτηριακής πίεσης >220/120mmHg πρέπει να δίνεται πάντα θεραπεία καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης νέου ισχαιμικού ΑΕΕ στο 50% των ασθενών<sup>4</sup>. Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε i.v. θρομβόλυση η αρτηριακή πίεση πρέπει να είναι αυστηρά <180/100mmHg και να παραμείνει και για 24 ώρες μετά τη θρομβόλυση. Είναι αξιοσημείωτο όμως πως η υπόταση (ΑΠ<120mmHg) συνεπάγεται αυξημένα ποσοστά θανάτου από στεφανιαία επεισόδια καθώς και κλινική νευρολογική επιβάρυνση.

Επί ενδείξεως έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής συνιστάται προσεκτική μείωση της ΑΠ κατά 15% τις πρώτες 24 ώρες μετά το συμβάν. Η αρχική δοσολογία πρέπει να είναι χαμηλή καθώς μια ταχεία πτώση της ΑΠ (>25%) μπορεί να προκαλέσει κρίσιμη μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής στην περιοχή εμφράκτου και ως εκ τούτου επέκτασή του. Σε νευρολογικά σταθερούς ασθενείς συνιστάται επανέναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής μετά τις 24 ώρες, εκτός και αν υπάρχει αντένδειξη. Σε ασθενείς όμως με εξωκρανική ή ενδοκρανική στένωση μεγάλου αγγείου χρειάζεται σταδιακή μείωση της ΑΠ σε 7-10 μέρες μετά το ΑΕΕ. Σε επείγουσες καταστάσεις χρησιμοποιείται ο α-MEA καπτοπρίλη (υπογλωσσίως), ενώ στη ΜΕΘ χρησιμοποιείται η κλονιδίνη, η νιτρογλυκερίνη ή το νιτροπρωσσικό νάτριο σε ΔΑΠ>140mmHg, υπό συνεχή παρακολούθηση της ΑΠ καθώς το τελευταίο αυξάνει τη

ενδοκράνιο πίεση (ICP) ή επηρεάζει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Επίσης ασφαλή αντιυπερτασικά και με ταχεία δράση είναι η λαβεταλόλη και η νικαρδιπίνη. Η χρήση της νιφεδιπίνης υπογλωσσίως αντενδείκνυται λόγω της απότομης πτώσης της ΑΠ που μπορεί να προκαλέσει. Μέτρια ΑΥ (160-179/105-114mmHg) θεραπεύεται τις πρώτες 2 εβδομάδες μετά το επεισόδιο με στόχο την προοδευτική μείωση στο φυσιολογικό (<140/90mmHg ή <130/85mmHg σε ΣΔ, νεφροπάθεια και καρδιαγγειακό ιστορικό).

Μέρος της βασικής θεραπείας του ΑΕΕ είναι η νορμογλυκαιμία. Η υπεργλυκαιμία του stress (Σ.Α.>126 mg/dL) συνεπάγεται κακή έκβαση, λόγω μειωμένης πιθανότητας διάσωσης της λυκοφωτικής ζώνης. Χρειάζεται αποφυγή της υπερ- ή υπο-γλυκαιμίας. Στόχος είναι Σ.Α.:140-180 mg/dL και αυτό επιτυγχάνεται με χορήγηση αναλόγων ινσουλίνης ή αντλίας ινσουλίνης στη ΜΕΘ εάν Σ.Α.>180 mg/dL (κατευθυντήριες οδηγίες AHA/ASA).

Η θεραπεία του ισχαιμικού ΑΕΕ περιλαμβάνει τη χρήση μαννιτόλης ως αποιδηματικό με προσοχή στην ενυδάτωση με ορούς, τους ηλεκτρολύτες και τη διούρηση. Δίνεται ακετυλοσαλικυλικό οξύ 160-325 mg/dL πρώιμα κατά την οξεία φάση (24-48 ώρες) ή 24 ώρες μετά από τη θρομβόλυση και συνεχίζεται η χορήγησή του σε δόση συντήρησης 75-160mg. Ηπαρινοθεραπεία σε θεραπευτική δόση εντός 48ώρου δίνεται μόνο σε ύπαρξη καρδιακού θρόμβου, σε θρόμβωση οβελιαίου κόλπου ή σε διαχωρισμό. Οι κατακεκλιμένοι ασθενείς λαμβάνουν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) σε δόση προφύλαξης για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή ή δίνεται 24 ώρες μετά στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θρομβόλυση.

Ενδείξεις για θεραπεία με i.v. θρομβόλυση είναι η διάγνωση του ισχαιμικού ΑΕΕ με κλινικό νευρολογικό έλλειμμα με έναρξη συμπτωμάτων 3-4.5 ώρες πριν σε ασθενείς από 18-80 ετών. Η ενδοφλέβια θρομβόλυση με rtPA (Alteplase 0.9 mg/kg έως 90mg μέγιστη δόση) είναι η θεραπεία εκλογής και η μόνη ουσιαστικά παρέμβαση επαναιμάτωσης στο θεραπευτικό παράθυρο των 4.5 ωρών<sup>17,20</sup>. Ενδαρτηρική θρομβόλυση με προουρακινάση ((r-pro-UK) γίνεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών με εκτεταμένα ΑΕΕ.

## Αντενδείξεις i.v. θρομβόλυσης:

- ηλικία >80 ετών
- «βαρύ» εγκεφαλικό (NIHSS>25)
- λήψη p.os αντιπηκτικών ανεξάρτητα από το INR
- ιστορικό ΣΔ και παλαιότερου ισχαιμικού ΑΕΕ
- συμπτώματα υπαραχνοειδούς ή ενδοκράνιας αιμορραγίας
- νεοπλασία, ανεύρυσμα, αρτηριοφλεβική δυσπλασία στον ΚΝΣ
- πρόσφατη νευροχειρουργική επέμβαση

- ενεργός εσωτερική αιμορραγία
- ΣΑΠ>185mmHg ή ΔΑΠ>110mmHg
- γνωστή αιμορραγική διάθεση ή PLTs<100.000mm<sup>3</sup>
- πρόσφατη λήψη αναστολέων θρομβίνης, ανταγωνιστών βιταμίνης Κ, αναστολέων παράγοντα Χα, με επηρεασμένο INR, aPTT, PLT..
- εκτεταμένη ισχαιμία >1/3 του εγκεφαλικού ημισφαιρίου στη CT εγκεφάλου

### Σχετικές αντενδείξεις i.v. θρομβόλυσης:

- ελαφρό νευρολογικό έλλειμμα που βελτιώνεται ταχύτατα χωρίς θεραπεία
- εγκυμοσύνη
- σπασμοί κατά την έναρξη του ΑΕΕ και μετακριτική φάση με συνοδό νευρολογικό έλλειμμα
- βαρύ τραύμα ή χειρουργείο τις τελευταίες 14 ημέρες
- αιμορραγία πεπτικού ή ουροποιητικού τις τελευταίες 3 εβδομάδες
- OEM τους τελευταίους μήνες

Επιμέρους θεραπείες εφόσον υπάρχουν ενδείξεις είναι επί συμπτωματικής στένωσης καρωτίδας η πρόωμη χειρουργική επέμβαση, επί εμφράκτου μέσης εγκεφαλικής στις 0-48 ώρες να γίνει κраниεκτομή αν ο ασθενής είναι <60 ετών, επί θρόμβωσης της βασικής αρτηρίας να γίνει i.v. θρομβόλυση σε 4.5-12 ώρες και τοποθέτηση stent.

Για τη δευτερογενή πρόληψη χορηγείται:

- στατίνη,
- αντιαιμοπεταλιακά (ακέτυλοσαλικυλικό οξύ 100mg ή κλοπιδογρέλη 75mg)<sup>19</sup>,
- αντιϋπερτασική αγωγή με α-MEA, AT II ή αναστολείς ασβεστίου ως μονοθεραπεία, ακόμη και διουρητικά (δε χρησιμοποιούνται οι β-αναστολείς εκτός και αν υπάρχει άλλη ένδειξη). Εάν χρειάζεται συνδυαστική αγωγή χορηγείται συνδυασμός α-MEA ή AT με μακράς αποδέσμευσης αναστολέα ασβεστίου (διϋδροπυριδίνης) αντί για α-MEA με διουρητικό

Εάν υπάρχει στένωση μεγάλου αγγείου συνιστάται προσεκτική μείωση της ΑΠ κατά 10/5 mmHg. Εάν ΑΠ <120/70mmHg δεν χρειάζεται θεραπεία. Εάν δεν υπάρχει στένωση συνιστάται προσεκτική μείωση της ΑΠ κατά 10/5 mmHg με στόχο ΑΠ=140/90mmHg. Χρειάζεται μεγάλη προσοχή σε εμφάνιση υποτασικών ή νευρολογικών συμπτωμάτων<sup>18</sup>.

### Αιμορραγικό ΑΕΕ

Τα αιμορραγικά ΑΕΕ είναι πιο σπάνια από τα ισχαιμικά και αποτελούν το 8-18% των ΑΕΕ αλλά έχουν χειρότερη έκβαση<sup>9</sup>. Οφείλονται σε λέπτυνση, ανευρυσματοειδή διάταση και ρήξη του τοιχώματος των μικρών αγγείων.

Η ενδοκράνια αιμορραγία μπορεί να συμβεί ενδοπαρεγχυματικά (ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) ή στους μηνιγγικούς χώρους που περιβάλλουν τον εγκέφαλο (επισκληρίδια, υποσκληρίδια, υπαραχνοειδής) ή ενδοκοιλιακά. Οι ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα κεφαλαλγία, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, επιληψία, ναυτία, έμετο και σημαντική υπέρταση.

Η διάγνωση γίνεται με CT ή MRI εγκεφάλου και είναι σημαντική η απεικόνιση των επιπλοκών της αιμορραγίας, όπως είναι η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, το εγκεφαλικό οίδημα και ο υδροκέφαλος. Για την έντονη κεφαλαλγία χορηγείται παρακεταμόλη (όχι σαλικυλικά). Ο πυρετός που εμφανίζεται μπορεί να οφείλεται στη φλεγμονώδη αντίδραση από το εξαγγειωμένο αίμα και συνιστάται έλεγχος της θερμοκρασίας (T<37° C). Χορηγούνται αντιεμετικά για την αποφυγή διακυμάνσεων της ενδοκράνιας πίεσης. Συνιστάται έλεγχος της γλυκόζης.

Η επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης μειώνει τα ποσοστά της επαναιμορραγίας αλλά αυξάνει τα ποσοστά της δευτερογενούς ισχαιμίας<sup>5,11</sup>. Προτείνεται η διατήρηση της ΣΑΠ<180mmHg εάν το ανεύρυσμα δεν έχει εμβολιστεί ή αποκλειστεί με διατήρηση της MA-Π>90mmHg (CPP>60mmHg). Η χρήση καλτσών μεταβλητής συμπίεσης ή των συσκευών πίεσης με αέρα για πρόληψη των θρομβώσεων ή της πνευμονικής εμβολής. Επίσης προτείνεται αντιεπιληπτική αγωγή σε ασθενείς με κλινικά εμφανείς κρίσεις. Συνιστάται διόρθωση της αντιπηκτικής δράσης της warfarin, της ηπαρίνης ή των νεότερων αντιπηκτικών (rivaroxaban, apixaban, dabigatran.).

Είναι χαρακτηριστικό ότι το 15% των ασθενών με αιμορραγικό ΑΕΕ επαναιμορραγούν τις πρώτες ώρες μετά το αρχικό συμβάν, κατά τη διακομιδή ή πριν αντιμετωπιστεί το ανεύρυσμα. Ασθενείς που επιβιώνουν την πρώτη μέρα έχουν 35-45% συνολικό ποσοστό επαναιμορραγίας με 40% θνητότητα. Στις 4 εβδομάδες οι επαναιμορραγούντες είναι 4% των ασθενών. Η κύρια πρόληψη της επαναιμορραγίας είναι η γρήγορη αντιμετώπιση του ραγέντος ανευρύσματος με ενδαγγειακό εμβολισμό (coiling) ή νευροχειρουργικό αποκλεισμό (clipping). Τα ραγέντα ανευρύσματα σε ασθενείς με μικρή ή μέτρια βαρύτητα πρέπει να αντιμετωπίζονται νωρίς, σε λιγότερο από 72 ώρες από την αρχική αιμορραγία, όταν το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς ή η προσβασιμότητα της μεθόδου.

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία συναντάται στο 45% των ασθενών με εγκεφαλική αιμορραγία προερχόμενη από τις κοιλίες ή πιο συχνά δευτεροπαθής σαν επέκταση της αρχικής αιμορραγίας και ειδικότερα των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου. Υδροκέφαλος συμβαίνει στο 20% των ασθενών στην οξεία φάση και 10% στη χρόνια σε ασθενείς μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία, οπότε ο ασθενής χρήζει τοποθέτησης κοιλιαιοστομίας για παροχέτευση ΕΝΥ. Οι επιπλοκές της παρέμβασης αυτής είναι

η επαναιμορραγία ή οι λοιμώξεις ΚΝΣ.

Η νιμοδιπίνη (ανταγωνιστής ασβεστίου) σε δοσολογία 60mg x4 p.ο.s ή p.Levin για 3 εβδομάδες αποτελεί το φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία καθώς μειώνει τη συχνότητα της δευτερογενούς ισχαιμικής βλάβης και έχει ευνοϊκή επίδραση στη θνητότητα. Η ρύθμιση της ΑΠ στην οξεία φάση έχει δύο στόχους, την ΑΠ<140mmHg ή ΑΠ<180mmHg, με έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής τις πρώτες 4.5 ώρες (AHA και ATACH-2 κατευθυντήριες οδηγίες)<sup>6</sup>. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη ρύθμιση της ΑΠ τις πρώτες 24 ώρες ώστε η να μην πέσει <130 mmHg καθώς υπάρχει κίνδυνος οξείας νεφρικής βλάβης. Οι μεγάλες διακυμάνσεις της ΑΠ πρέπει να αποφεύγονται ιδιαίτερα τις πρώτες ώρες, καθώς σχετίζονται με χειρότερη έκβαση (INTERACT-2)<sup>8,10</sup>. Η χορήγηση στατίνης δεν έδειξε καμία επίδραση στον αγγειόσπασμο ή στην έκβαση (SAMURAI-ICH), ενώ και το θειϊκό μαγνήσιο δεν έχει ένδειξη στην πρόληψη της δευτερογενούς ισχαιμικής βλάβης (FAST-MAG trial)<sup>7</sup>.

## Συμπέρασμα

Το ΑΕΕ αποτελεί οξύ και επείγον συμβάν, δυνητικά απειλητικό για τη ζωή του ασθενούς και απαιτεί επείγουσα διάγνωση και αντιμετώπιση. Αποτελεί την 3<sup>η</sup> αιτία θανάτου στις κοινωνικό-οικονομικά αναπτυγμένες χώρες. Μικρή μείωση της επίπτωσης των ΑΕΕ τα τελευταία χρόνια ενδεχομένως να οφείλεται στην έγκαιρη αναγνώριση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (ΣΔ, ΑΥ, δυσλιπιδαιμία κάπνισμα, καρδιακές νόσοι) και σε βελτίωση των προφυλακτικών μέτρων και της επιτήρησης των ασθενών αυτών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο. Οι πρόσφατες θεραπευτικές εξελίξεις αναδεικνύουν την έγκαιρη μεταφορά του ασθενούς σε εξειδικευμένο κέντρο όπου θα του παρέχεται ταχεία διαφοροδιαγνωστική προσπέλαση, υποστηρικτικά μέτρα, εφαρμογή της ενδεδειγμένης αγωγής και έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση εφόσον πληροί τα κριτήρια.

## Βιβλιογραφία

1. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*. 2004;43:18–24.
2. auch EC, Saver JL, Adams HP, Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.
3. Ntaios G, Lambrou D, Michel P. Blood pressure change and outcome in acute ischemic stroke: the impact of baseline values, previous hypertensive disease and previous antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2011;29:1583–1589.
4. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in

patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:479–489.

5. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355–2365.
6. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al; ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375:1033–1043
7. Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2032–2060
8. Arima H, Heeley E, Delcourt C, Hirakawa Y, Wang X, Woodward M, et al; INTERACT2 Investigators; INTERACT2 Investigators. Optimal achieved blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT2. *Neurology*. 2015;84:464–471.
9. Chung P-W, Kim J-T, Sanossian N, Starkmann S, Hamilton S, Gornbein J, et al; FAST-MAG Investigators and Coordinators. Association between hyperacute stage blood pressure variability and outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2018;49:348–354.
10. Manning L, Hirakawa Y, Arima H, Wang X, Chalmers J, Wang J, et al; INTERACT2 Investigators. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:364–373.
11. Tanaka E, Koga M, Kobayashi J, Kario K, Kamiyama K, Furui E, et al. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2014;45:2275–2279.
12. Saver J. Time is brain-quantified. *Stroke* 2006; 37:263–6.
13. Daffershofer M, Mielke O, Pullwitt A, et al. Transient ischemic attacks are more than “ministrokes”. *Stroke* 2004; 35:2453–2458.
14. Heiss WD Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2000;20:1276–1293
15. Heiss WD. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000 ;20(9):1276–93.
16. Stroke Unit Trialists’ Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4CD000197.
17. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, E-CASS, NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768–774.
18. auch E, Saver J, Adams H, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Health Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:870–947..
19. Sandercock P, Councell C, Gubitza G, Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.
20. Sandercock P, Wardlaw J, Lindley R, et al. the benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6h of acute ischaemic stroke (The Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379:2352–2363