



www.ausl.pe.it

AZIENDA U.S.L. di PESCARA

STROKE UNIT Unità di Terapia Neurovascolare

Via Fonte Romana n. 8 - 65126 Pescara

Tel. 085 425 2277 / 8 - Fax: 085 425 2280

E-mail: stroke.pescara@alice.it

Responsabile: dott. Armando Mancini

Allegato 4

PROTOCOLLI TERAPEUTICI

1) TERAPIA NELLA FASE ACUTA

A.1. ICTUS ISCHEMICO CANDIDATO ALLA TROMBOLISI E.V.

La Trombolisi e.v. viene eseguita secondo il protocollo SITS-MOST (ora SITS- ISTR) attraverso la infusione di Actilyse (Alteplase – rtPa) alla dose di 0.9 mgr/kg di peso corporeo (dose max 90 mgr) in infusione e.v. della durata di 60' e con il 10% somministrato in bolo iniziale.

Il trattamento viene iniziato dopo aver escluso tramite TAC la presenza di emorragia intracranica.

Criteri di indirizzo alla possibilità di trombolisi sono i seguenti:

- **il trattamento deve poter avvenire entro 3 ore dall'esordio dei sintomi**
- **in persone di età comprese tra i 18 e gli 80 anni**
- **l'ictus deve essere di grado moderato-grave (non pazienti in coma)**

Debbono poi essere soddisfatti tutti i criteri di esclusione/inclusione come da check list allegata.

I dati sull'andamento della trombolisi e sull'outcome sono trasmessi al Karolinska Institut di Stoccolma per formare il Registro Europeo.

E' possibile, in situazioni selezionate, l'ampliamento a 4.5 ore della finestra temporale.

CHECK LIST: CRITERI ESCLUSIONE/INCLUSIONE PER TROMBOLISI

<i>CRITERIO</i>	<i>ESCLUSIONE</i>	<i>INCLUSIONE</i>	<i>ESCLUSIONE</i>
<i>ESORDIO SINTOMO</i>	<i>NON NOTO</i>	<i>< 3 H</i>	<i>> 3 H</i>
<i>ETA'</i>	<i><18</i>	<i>18-80</i>	<i>>80</i>
<i>DURATA SINTOMO</i>	<i>< 30'</i>	<i>>30'</i>	
<i>TAO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>SOMMINISTRAZIONE EPARINA ULTIME 24 ORE</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>SI</i>
<i>GLICEMIA</i>	<i><50</i>	<i>50-400</i>	<i>>400</i>
<i>CONVULSIONI ALL'ESORDIO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>ICTUS NEGLI ULTIMI 3 MESI (ESCLUSO ATTUALE)</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>INTERVENTI CHIRURGICI MAGGIORI O TRAUMI GRAVI < 3 MESI</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>PA</i>	<i>SIST >185</i>	<i>NORMALE</i>	<i>DIASST >110</i>
<i>PTL PT</i>	<i><100.000</i>	<i>>100.000</i>	<i>PT<80%</i>
<i>NIHSS</i>	<i><4</i>	<i>4-25</i>	<i>>25</i>
<i>ICTUS PREGRESSO + DIABETE ANAMNESTICO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>ENDOCARDITE BATTERICA PERICARDITE</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>PANCREATITE ACUTA</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>FATTORI CLINICI O ANAMNESTICI DI RISCHIO EMORRAGICO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>SI</i>
<i>DIATESI EMORRAGICA NOTA</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>SANGUINAMENTO GRAVE RECENTO O IN ATTO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>EMORRAGIA INTRACRANICA ANAMNESTICA O IN ATTO</i>		<i>NO</i>	<i>TC POSITIVA</i>
<i>ANAMNESI DI DANNI SNC (NEOPLASIA, CHIRURGIA)</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>RETINOPATIA EMORRAGICA</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>RECENTE MCE, PARTO, PUNTURA DI VASO INCOMPRIMIBILE</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>ULCERA GASTRICA E/O DUODENALE < 3 MESI, VARICI ESOFAGEE</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>ANEURISMA ARTERIOSO, MAV, NEOPLASIE A RISCHIO EMORRAGICO ED EPATOPATIE GRAVI</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	
<i>CONSENSO DEL PAZIENTE DICHIARATO O TESTIMONIATO</i>	<i>NO</i>	<i>SI</i>	
<i>IL PAZIENTE HA CRITERI DI ESCLUSIONE AL TRATTAMENTO TROMBOLITICO?</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>SI</i>

A. 2. ICTUS ISCHEMICO IN PAZIENTE NON CANDIDATO ALLA TROMBOLISI

1) Terapia specifica

- Il trattamento antiaggregante è indicato nell'ictus ischemico entro 48 ore dall'esordio dei sintomi
- Il farmaco di scelta è l'ASA al dosaggio di 100-300 mg/die (il dosaggio di 300 mg è preferibile).
- La modalità di somministrazione può essere per os o SNG (eccezionalmente per via endovenosa)
- Nei pazienti già in trattamento con ASA o intolleranti è indicato l'utilizzo di:
 - . clopidogrel 75 mg/die o
 - . dipiridamolo 200 mg a lento rilascio associato a 25 mg di ASA due volte/die

2) Terapia specifica nell'ictus cardioembolico

- la terapia anticoagulante è in generale il trattamento di scelta nell'ictus cardioembolico:
 - in presenza di FA non valvolare è indicato l'uso della TAO mantenendo un INR tra 2 e 3;
 - in presenza di una valvulopatia associata o non a FA è indicato l'uso di eparina EV con un PTT di 1,5-2,5 volte il valore basale, seguita da TAO da embriacare alla eparina, mantenendo un INR tra 2 e 3 (se non sono presenti protesi valvolari meccaniche) e un INR tra 2,5-3,5 (se sono presenti protesi valvolari meccaniche);
 - il trattamento anticoagulante deve essere procrastinato per un periodo compreso tra 48 ore e 14 giorni, in relazione a gravità clinica, estensione del danno cerebrale, rischio cardioembolico (stratificabile con l'aiuto di ecocardio transesofageo)
- in presenza di controindicazioni all'uso di TAO, è indicato il trattamento con ASA 325 mg/die.

3) Schemi di trattamento dell'ipertensione arteriosa

P.A. sist.	P.A. diast.	Trattamento
<185	<105	Non trattare
185-220	105-120	Trattare solo se concomita infarto miocardico, dissezione aortica o scompenso cardiaco (v. sotto)
>220	121-140	* Labetalolo (Trandate) boli e.v. di 10-40 mg in 1-2', con ripetizione o raddoppio ogni 10-20' o infusione e.v. continua a 2-8 mg/min <i>oppure</i> * Urapidil (Ebrantil) boli e.v. da 10-50 mg o infusione e.v. continua a 0,1-0,5 mg/min
	>140	* Nitroglicerina e.v. in infusione continua, partendo da 10 μ /min <i>oppure</i> * Nitroprussiato di sodio e.v. in infusione continua, a 1-10 μ /Kg/min

4) Prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP)

- E' indicato, per la prevenzione delle TVP, l'uso di calze elastiche o, nel paziente totalmente plegico, della compressione pneumatica.
- L'indicazioni alla profilassi include le condizioni a rischio elevato e persistente nel tempo:
 - . plegia completa
 - . pregressa patologia venosa
 - . prolungata alterazione dello stato di coscienza
 - . obesità
 - . previsione di immobilità superiore a 4 giorni.

La profilassi farmacologica della TVP e/o EP si basa sull'uso di:

- eparina calcica non frazionata alla posologia di 5000 unità /due volte/die o
 - eparina a basso peso molecolare alla posologia suggerita in rapporto a peso e gravità
- la terapia va iniziata al momento dell'ospedalizzazione
- è necessario il monitoraggio sistematico, dal secondo giorno di terapia, per rilevare una eventuale trombocitopenia e/o sanguinamento.

5) Trattamento intensivo dell'iperglicemia

OBIETTIVO: MANTENERE I VALORI TRA 80 E 110 MGR/DL MEDIANTE INFUSIONE CON POMPA DI INSULINA. MONITORAGGIO GLICEMICO: OGNI 2 ORE

SE GLICEMIA

100 -149	25 U HUMALOG in 250 GLUCOSATA 5% a	10 ml/h (1 U/h)
150- 199	“ FISIOLÓGICA	20 “ (2 “)
200- 249	“	25 “ (2 “)
250- 299	“ “	30 “ (3 “)
300- 399	“ “	40 “ (4 “)
> 400	“ “	50 “ (5 “)

IN PAZIENTI SOTTO STEROIDI O DIABETICI I.D. (con fabbisogno insulinico > di 80/U/die) adoperare l'algoritmo 2: invece di 25, passare a 50 unità di Humalog, mantenendo invariato lo schema di infusione. In questo modo le quantità di U/h si raddoppiano mentre i liquidi infusi rimangono invariati.

IN CASO DI IPOGLICEMIA

Se 60- 99: interrompere infusione

Se <60 : “ e praticare 5 ml ev di glucosio al 33%

B) EMORRAGIA CEREBRALE NON CHIRURGICA

a) procedere alla valutazione del punteggio di gravità con 5 parametri

1 -Glasgow Coma Scale

3-4	2
5-12	1
13-15	0

2 -Volume dell'emorragia

> 30 ml	1
< 30 ml	0

3 -Sede

Sovratent	0
Sottotent	1

4 -Emorragia nei ventricoli

Si	1
No	0

5 -Età

> 80 anni	1
< 80 anni	0

TOT. PUNTI:

Il Rapporto tra punteggio ottenuto e Mortalità a 30 giorni è il seguente:	
0	0%
1	15%
2	60%
3	75%
4	99%
5	100%

b) cercare notizie su eventuali trattamenti antitrombotici

c) ottenere i valori di INR/aPTT ed emocromo :

SE

Emorragia Intracranica (EIC) e *PAZIENTE NON IN TAO*

Se INR > 1.5	vedi oltre (come emorragia intracranica in TAO)
Se solo aPTT alterato	<ul style="list-style-type: none">• insistere su anamnesi di eventuale malattia emorragica (cercare cartellino diagnostico) o di trattamento eparinico• chiedere consulenza coagulativa/angiologica
Se piastrinopenia severa	infusione di concentrati piastrinici (1 ogni 10 Kg)
	richiedere consulenza neurochirurgia

SE

Emorragia Intracranica (EIC) e *PAZIENTE IN TAO*

<i>È d'obbligo l'immediato ripristino di normali livelli di coagulazione</i>	
	infondere vitamina K1 (Konakion ®) 10 mg diluita in Soluzione Fisiologica 100 ml in almeno 30 minuti
	Contemporaneamente
	infondere complesso protrombinico concentrato (CPC)* con i seguenti dosaggi: <ul style="list-style-type: none">○ 20 UI/Kg di peso corporeo se INR<2.0○ 30 UI/kg di peso corporeo se INR 2.0-4.0○ 50 UI/kg di peso corporeo se INR>4.0 La dose complessiva può essere infusa in 15-20 minuti. * E' richiesto il consenso informato come per tutti gli emoderivati.
	In alternativa e solo se il CPC non è disponibile:
	infondere plasma fresco congelato (PFC) 15 ml/Kg di peso corporeo. In questo caso valutare l'opportunità di somministrare diuretici e.v. per evitare sovraccarico circolatorio
	sospendere la somministrazione di tutti i trattamenti antitrombotici e anticoagulanti
	ripetere controllo PT-INR dopo 15 min circa dalla fine dell'infusione del CPC (o del PFC) e accertare che l'INR sia < 1,5; in caso contrario infondere aggiunta di CPC (a secondo del risultato, v. tabella precedente)
	applicare calze antitrombo (al ginocchio) a scopo preventivo e (se disponibile) apparecchio per compressione pneumatica intermittente
	richiedere consulenza neurochirurgica

Ulteriori considerazioni terapeutiche:

- effettuare manovre cruente (endoscopiche/chirurgiche), se necessarie, **solamente** subito dopo la normalizzazione dei livelli emostatici.
- valutare caso per caso in base al rapporto individuale rischio/beneficio la ripresa della TAO .

Schemi di trattamento dell'ipertensione arteriosa in Emorragia Cerebrale

P.A. sist.	P.A. diast.	Trattamento
<180	<105	Non trattare
180-230	105-140	* Labetalolo (Trandate) boli e.v. di 10-40 mg in 1-2', con ripetizione o raddoppio ogni 10-20' o inf. e.v. continua a 2-8 mg/min
>230	>140	* Nitroprussiato di sodio in inf. e.v. continua a 1-10 μ /Kg/min <i>oppure</i> * Urapidil (Ebrantil) bolo e.v. 25 mg ripetibile dopo 2', proseguendo con inf. e.v. continua a 0,1-0,5 mg/min

Prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP) in Emorragia Cerebrale

- stesse indicazioni dell'ictus ischemico
- uso di calze elastiche ed eventuali mezzi meccanici (compressione pneumatica intermittente e la stimolazione muscolare elettrica)
- l'uso di dosi profilattiche di eparina a basso p.m. non è in genere consigliato, tuttavia se ritenuto indispensabile dovrebbe essere iniziato dopo almeno 3-4 giorni dall'evento acuto e dopo controllo TC .

EMORRAGIE CEREBRALI: INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il trattamento chirurgico **può** essere indicato nei seguenti casi (da verificare con lo specialista Nch):

A: emorragie cerebellari di diametro >3 cm con quadro di deterioramento neurologico o con segni di compressione del tronco e idrocefalo secondario a ostruzione ventricolare;

B: emorragie lobari di medie o grandi dimensioni (> 50 cm³) in rapido deterioramento per compressione di strutture vitali o erniazione

C: emorragie intracerebrali associate ad aneurismi o a malformazioni artero-venose, nel caso in cui la lesione strutturale associata sia accessibile chirurgicamente.

Non vi è indicazione chirurgica invece in

A: piccole emorragie intracerebrali (< 10 cm³)

B: presenza di grado 4 alla GCS perché l'intervento non modifica l'outcome (disabilità e mortalità)

C. MISURE COMUNI AD ICTUS ISCHEMICO ED EMORRAGICO

1) Trattamento dell'edema cerebrale

- Non intervenire indiscriminatamente in tutti i casi di edema cerebrale documentato dalla TAC
- **In presenza di edema cerebrale, intervenire solo quando :**
 - vi è un rapido deterioramento dello stato di coscienza
 - l'edema causa segni di ipertensione endocranica / erniazione cerebrale
 - l'edema si associa a segni TAC di dislocazione della linea mediana o oblitterazione delle cisterne perimesencefaliche

Terapia:

- Mantenere il capo sollevato di 30°
- Trattamento farmacologico:

agenti osmotici:

sono le prime sostanze da utilizzare, ma non sono da usare come profilassi. Il mannitolo al 20% (0,25-0,5 g/kg per 4 ore) è da riservare ai pazienti con ipertensione endocranica di livello elevato e clinica in rapido deterioramento. Per i noti fenomeni di rebound è da utilizzare per tempi inferiori ai 5 giorni. Il glicerolo viene generalmente somministrato per

via parenterale (250 mL di glicerolo al 10% in 30-60 minuti, ogni 6 ore), in alternativa è possibile la somministrazione orale (50 mL al 10% ogni 6 ore). Anche in questo caso l'uso non è ancora sostenuto da solide evidenze. Da ricordare la necessità di controllo dell'emocromo durante la terapia con glicerolo in quanto il farmaco può indurre emolisi.

furosemide:

alla dose di 10 mg ogni 2-8 h può essere somministrata contemporaneamente alla terapia osmotica. L'osmolarità plasmatica va valutata due volte al giorno nei pazienti in terapia osmotica e come obiettivo vanno mantenuti livelli 310 mOsm/L.

iperventilazione:

l'ipocapnia causa vasocostrizione cerebrale, la riduzione del flusso cerebrale è praticamente immediata con riduzione dei valori di pressione endocranica dopo 30 minuti. Una riduzione di pCO₂ a 30-35 mm Hg si ottiene mediante ventilazione costante con volumi di 12-14 mL/kg e riduce la pressione endocranica del 25-30%. Da attuarsi con ventilazione a pressione positiva.

Farmaci sedativi:

la paralisi neuromuscolare in combinazione con una adeguata sedazione con tiopentale previene le elevazioni di pressione intratoracica da vomito, tosse, resistenza al respiratore. In queste situazioni sono da preferirsi farmaci non depolarizzanti come il vecuronio o il pancuron. Terapia riservata alla Rianimazione.

- **Eventuale chirurgia decompressiva (se emisfero non dominante ed età < 50 a)**

- **Non è mai indicato l'uso di corticosteroidi (non migliorano l'outcome e favoriscono le complicanze infettive)**

2) Prevenzione e Trattamento della iperpiressia, ipoglicemia, iperglicemia

- Ridurre l'ipertermia con antipiretici, preferibilmente con paracetamolo, e/o mezzi fisici
- Tenere sotto controllo l'iperglicemia con insulina pronta (come da tabella allegata).

3) Liquidi

- Garantire idratazione adeguata:

- ◆ la soluzione fisiologica è il cristalloide di scelta.
- ◆ evitare le soluzioni glucosate.

4) Trattamento delle Crisi epilettiche

1. La terapia antiepilettica a scopo profilattico non è indicata
2. La terapia antiepilettica non è indicata in presenza di singola crisi che si manifesta entro 15 giorni.
3. La terapia antiepilettica è indicata in presenza di crisi subentranti, stato di male epilettico o singola crisi ad esordio tardivo (dopo 15-30 giorni). In questo ultimo caso il rischio di sviluppare una epilessia è più alto (HR 12,37, 95% CI 4,74-32,32).
4. La tipologia dei farmaci da utilizzare, escludendo il gardenale, coinvolge in genere molecole attive sulle crisi parziali o parziali secondariamente generalizzate (es. oxycarbamazepina, levetiracetam, lamotrigina) da somministrare, quando possibile, per os.
5. Il trattamento in acuto dello **stato di male epilettico** (SE) prevede:
 - Paziente che giunge all'osservazione ancora in crisi o che è in coma post- critico e presenta una ulteriore crisi. Monitorizzare respiro, PA, ECG. Catetere venoso, con soluzione fisiologica. Prelievo per esami ematochimici di routine, dosaggio eventuali antiepilettici, eventuali esami tossicologici. Emogas. Destrostick.
Somministrare ev 100 mg di tiamina seguita da 50 ml glucosio al 50%, eventuale ossigenoterapia.
 - Somministrare ev lorazepam 0.1 mg/kg a 2mg/min o diazepam 0.2 mg/kg a 5 mg/min. Lorazepam e diazepam si possono ripetere dopo 5 min.
 - Se lo SE non si risolve, iniziare fenitoina 20 mg/kg con somministrazione lenta (50 mg/min) direttamente endovena. Necessario monitorare PA ed ECG durante l'infusione, rallentando la somministrazione in caso di ipotensione. Se al termine della infusione lo SE continua, somministrare altri boli di 5 mg/kg fino a una dose massima complessiva di 30 mg/kg.

- Se lo SE non si risolve (SE refrattario), intubare il paziente e iniziare il coma farmacologico (midazolam, propofol o pentobarbitale), fino ad ottenere e mantenere la soppressione dell'EEG. Tentativi di sospensione ogni 12-24 ore. Es: midazolam 0.2 mg/kg seguito da infusione a 0.75-10 ug/kg/min; propofol 1-2 mg/kg seguito da infusione a 2-10mg/kg/h; pentobarbitale 5-20 mg/kg a < 25 mg/min seguito da infusione 0.5-1 mg/kg/h. Tale trattamento è di pertinenza del Rianimatore.
- La terapia con fenitoina va continuata mantenendo il range terapeutico tra 10-20

D) PROTOCOLLI TERAPEUTICI PECULIARI

Sono da definire e concordare con gli specialisti coinvolti indicazioni e protocolli terapeutici dedicati a:

- 1) Terapia della TVP o EP in atto per ictus ischemico o ictus emorragico
 - posizionamento di filtro cavale a permanenza o temporaneo
 - embolectomia
- 2) Terapia della piastrinopenia indotta da eparina

2) TERAPIA FARMACOLOGICA A LUNGO TERMINE (prevenzione secondaria)

Per la prevenzione secondaria verranno forniti suggerimenti e indicazioni terapeutiche al momento del trasferimento dalla S.U. ed alla dimissione.

Dopo ictus ischemico è indicato:

- l'uso di antiaggreganti (ASA 100 mg, ASA 25 mg + Dipyridamolo 200 mg x 2, Clopidogrel 75 mg con controlli periodici dell'emocromo);
- perseguire un controllo ottimale della PA, specie in presenza di diabete o insufficienza renale;
- perseguire un controllo ottimale (farmacologico e dietetico) del diabete;
- scoraggiare fumo e consumo di alcool;
- aggiungere Ac. folico per livelli di omocisteina > 15 µmol/l (anche se il vantaggio del trattamento non è ancora dimostrato, il costo ridotto e l'assenza di effetti collaterali ne fanno ritenere ragionevole l'attuazione);
- Nell'ictus o TIA cardioembolico, da F.A non valvolare, associato a cardiopatie e valvulopatie emboligene è indicata la terapia anticoagulante orale mantenendo l'INR tra 2 e 3 (con controlli regolari dell'INR), in relazione alla presenza di indicazioni o controindicazioni specifiche;
- Nei casi di ictus e TIA con alto rischio vascolare, non necessariamente con colesterolo elevato, può essere indicato l'utilizzo di statine perché determinano una riduzione degli eventi ischemici maggiori.