

Dijagnostički algoritam i endovaskularno liječenje postavljanjem stenta kod stenookluzivne bolesti unutarnje karotidne arterije

Franić, Ivana Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:739502>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-10-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Karla Franić

**Dijagnostički algoritam i endovaskularno
liječenje postavljanjem stenta kod
stenookluzivne bolesti unutarnje karotidne
arterije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu neurologiju i cerebrovaskularne bolesti Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Zdravke Poljaković, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA:

ACI – arterija carotis interna (unutrašnja karotidna arterija)

CAS – carotid artery stenting (ugradnja potpornice karotidne arterije)

CCA – common carotid artery (zajednička karotidna arterija)

DAA – dvojna antiagregacijska terapija

DM – diabetes mellitus (šećerna bolest)

EDV – end diastolic volume (završni dijastolički volumen)

ICA – internal carotid artery (unutrašnja karotidna arterija)

LDL – low density lipoprotein (lipoprotein niske gustoće)

mRS – modified Rankin Scale (prilagođena Rankinova ljestvica)

MU – moždani udar

NASCET – The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NMDA – N-metil-D-aspartat

PSV – peak systolic volume (vršni sistolički volumen)

TEA – trombendarterektomija

UZV – ultrazvuk

SADRŽAJ:

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
4. Hipoteza.....	8
5. Ciljevi rada.....	9
6. Ispitanici i metode.....	10
7. Rezultati.....	12
8. Rasprava.....	16
9. Zaključak.....	22
10. Zahvale.....	24
11. Literatura.....	25
12. Životopis.....	28

SAŽETAK:

Dijagnostički algoritam i endovaskularno liječenje postavljanjem stenta kod stenookluzivne bolesti unutarnje karotidne arterije

Ivana Karla Franić

Stenookluzivna bolest karotidnih arterija nastaje kao posljedica generaliziranog aterosklerotskog procesa u ljudskome organizmu. Otprilike 20% svih moždanih udara pripisuje se stenozu karotidnih arterija. Budući da je moždani udar treći po redu uzrok smrti te prvi uzrok invaliditeta u svijetu, jasna je i važnost njegovog uspješnog liječenja. U našem Centru smo proveli retrospektivnu studiju na 120 pacijenata koji su bili podvrgnuti stentiranju unutarnje karotidne arterije tijekom dvije godine zbog simptomatske stenozе ili asimptomatske, ali hemodinamski značajne stenozе visokog stupnja. Period praćenja pacijenata bilo je minimalno 12 mjeseci poslije zahvata. Cilj našega istraživanja bio je utvrditi učestalost javljanja ranih i kasnih komplikacija zahvata stentiranja. Rane komplikacije, unutar prva 24 sata, povezane su sa samim zahvatom te su iznosile 3,3%. Što se kasnih komplikacija zahvata tiče, bolesnici su praćeni nakon 3, 6 i 12 mjeseci od zahvata, te su svaki puta bili evaluirani klinički i neurosonološki. Pratili smo javljanje kliničkih komplikacija po tipu tranzitorne ishemijske atake i/ili moždanog udara te ultrazvučno određivali prohodnost stenta, odnosno eventualnu progresiju restenoze u postoperativnom razdoblju. Kliničkih komplikacija bilo je također 3,3% i to isključivo u prva tri mjeseca poslije ugradnje stenta. Sve kliničke komplikacije bile su isključivo po tipu tranzitornih ishemijskih ataka. Progresija stenozе na ultrazvučnim nalazima nađena je u do 11% pacijenata, ali nitko od tih pacijenata nije pokazivao kliničke simptome bolesti kao posljedicu progresije stenozе. Sveukupno gledajući, naša studija pokazala je vrlo niske postotke kako ranih, tako i kasnih komplikacija. Svoje dobivene rezultate usporedili smo sa podacima iz literature te vidjeli da naši rezultati odgovaraju učestalosti komplikacija stentiranja koji se prijavljuju u drugim međunarodnim studijama. Osim toga naše rezultate usporedili smo sa literaturnim postotcima javljanja komplikacija nakon zahvata trombendarterektomije, gdje također nismo uočili značajnu razliku u javljanju komplikacija. Sve navedeno govori u prilog uspješnosti analizirane metode liječenja stenookluzivnih promjena karotidne arterije. Potrebno je međutim naglasiti i da, kod odabira metode liječenja, najvažniju ulogu igra iskustvo centra koji liječenje provodi. U centru sa pravovaljanim iskustvom, endovaskularno liječenje stenozе karotidne arterije metodom ugradnje stenta sigurna je i vrlo uspješna metoda liječenja.

Ključne riječi: karotidna arterija, stenookluzivna bolest, stent, moždani udar, liječenje

SUMMARY:

Diagnostic algorithm and treatment with carotid artery stenting in steno-occlusive disease of the internal carotid artery

Ivana Karla Franić

Steno-occlusive disease of the carotid arteries is a consequence of a generalized atherosclerotic process in the human body. Approximately 20% of all strokes are caused by carotid artery stenosis. Since stroke is the third leading cause of death and the first leading cause of disability in the world, the importance of its successful treatment is evident. At our Centre, we conducted a retrospective study on 120 patients who, over the course of two years, underwent stenting of the internal carotid artery due to symptomatic stenosis or asymptomatic, but hemodynamically significant high-grade stenosis. The follow-up period was a minimum of 12 months after the procedure. The aim of our study was to determine the frequency of occurrence of early and late complications of stenting. Early complications, within the first 24 hours, were related to the procedure itself and amounted to 3.3%. As for late complications of the procedure, the follow-up was 3, 6 and 12 months after the procedure and the patients were evaluated clinically and neurosonologically each time. We monitored the occurrence of clinical complications such as transient ischemic attack and/or stroke, and with ultrasound we determined the patency of the stent, i.e., the possible progression of restenosis in the postoperative period. There were also 3,3% of clinical complications, exclusively in the first three months after the stent implantation. All clinical complications were in the form of transient ischemic attacks. Progression of stenosis on ultrasound findings was found in up to 11% of patients, but none of these patients showed any clinical symptoms of the disease as a result of stenosis progression. Overall, our study showed very low rates of both early and late complications. We compared our results with data from the literature and saw that our results correspond to the reported frequency of stenting complications. We compared our results with percentages of complications after thrombendarterectomy, where we did not notice a significant difference in the occurrence of complications as well. All of the above speaks in favour of the success of the analysed method of treatment of the carotid artery steno-occlusive changes. In choosing the method of treatment for carotid stenosis, the most important limiting factor is the experience in performing the procedure of stent implantation of the centre that performs the treatment. In a centre with long and rich experience, endovascular treatment of carotid artery stenosis with stent implantation is a safe and very successful method of treatment.

Key words: carotid artery, steno-occlusive disease, stent, stroke, treatment

UVOD:

Unutarnja karotidna arterija jedna je od najvažnijih opskrbnih arterija mozga. Čini tzv. prednju cirkulaciju mozga, odvajajući se od zajedničke karotidne arterije u vratu. Svojim tokom daje brojne ogranke, sve dok se na poslijetku ne podijeli na dva terminalna i najvažnija ogranka – prednju i srednju cerebralnu arteriju koje su dio Willisovog kruga, centralne strukture krvne opskrbe mozga.¹

Slika 1:



Slika prikazuje digitalnu subtraksijsku angiografiju na kojoj je vidljiva lijeva zajednička karotidna arterija, bifurkacija uz djelomični prikaz vanjske karotidne arterije, te prikaz unutrašnje karotidne arterije sa 80% stenozom distalnog ruba bulbusa.

Slika je preuzeta iz vlastite arhive.

Stenoza unutarnje karotidne arterije čest je uzrok ishemijskih moždanih udara. Stenoza ili suženje nastaje kao posljedica generaliziranog aterosklerotskog procesa, koji zahvaća sve arterije pa tako i one koje opskrbljuju mozak. Ateroskleroza je iznimno česta bolest te je odgovorna za 30% svih smrti u svijetu.² To je bolest arterijske stijenke u kojoj dolazi do njezinog oštećenja te posljedično tome stvaranja aterosklerotskih plakova na njezinoj površini, koji primarno sadržavaju lipide, ali i druge gradivne komponente poput vezivnog tkiva i kalcija. Plakovi rastu te mogu suziti lumen arterija, time efektivno smanjujući dovod krvi u svoja ciljna opskrbna područja. Iako sam proces počinje u ranijoj životnoj dobi, ponekad čak i u djetinjstvu, prvi znakovi simptomske ateroskleroze se javlja u muškaraca poslije 40. godine, a u žena između 50. i 60. godine života.³ Sama patofiziologija ovoga kompleksnoga i dugotrajnoga procesa nije u potpunosti razjašnjena, ali su dobro poznati rizični čimbenici koji pridonose njezinom razvitku.

Rizične čimbenike možemo podijeliti na one promijenjive i nepromjenjive. Nepromjenjivi čimbenici su oni na koje osoba ne može utjecati, poput dobi, spola, opterećene obiteljske anamneze te genetske predispozicije za razvitak bolesti. Ateroskleroza je češća u muškaraca, te se rapidno pogoršava s dobi bolesnika. Neke osobe su sklonije razvitku aterosklerotskih procesa zbog abnormalne građe, izgleda ili položaja svojih karotidnih arterija, a rizik je veći i u pripadnika obitelji u kojoj je poznata anamneza familijarne hiperkolesterolemije te onih koji u najbližoj obitelji imaju povijest cerebrovaskularnih događaja.⁴ Rizični čimbenici u drugoj skupini, tj. oni na koje bolesnik može utjecati su hipertenzija, šećerna bolest, pušenje, nezdrava prehrana s puno masti pogotovo onih zasićenih te masti životinjskog podrijetla, prekomjerna tjelesna težina, povišena razina kolesterola, manjak fizičke aktivnosti itd. Svi ovi čimbenici uvelike pospješuju i ubrzavaju razvitak aterosklerotskih plakova unutar unutarnje karotidne arterije, ali i drugih arterija u tijelu.⁵

Aterosklerotski plakovi nastaju polagano tijekom niza godina kao posljedica tri glavna patofiziološka procesa koja se događaju u stijenci krvne žile – nakupljanja lipida te drugih gradivnih sastojaka plaka, oksidacija lipida te posljedična inflamacija. Rizični faktori tijekom godina oštećuju intimu arterije, prvenstveno time uzrokujući endotelnu disfunkciju, te kroz oštećenje ulaze LDL lipoproteini iz krvi koji se nakupljaju ispod endotela. Pod utjecajem štetnih čimbenika, povećano se stvaraju slobodni kisikovi radikali, koji oksidiraju nakupljene lipoproteine.⁵ Jednom oksidirani lipoproteini potiču inflamatorni proces, tj. otpuštanje citokina koji privlače monocite koji se, jednom kada se nakupe u arterijskoj stijenci, pretvaraju u makrofage. Makrofagi ingestiraju oksidirane lipoproteine te time postaju tzv. pjenušave stanice

koje će činiti osnovu mekih plakova. Citokini iz oštećenog endotela dovode i do proliferacije i migracije stanica glatkih mišića arterijske stijenke koje stvaraju ekstracelularni matriks sačinjen od kolagena i proteoglikana. To je tzv. fibrozna kapa plaka koja obavija njegovu mekanu, lipidnu unutrašnjost.⁶ Upalne čestice koje se otpuštaju dovode do odumiranja lipidnih, pjenušavih stanica u središtu plaka, čime se stvara nekrotična jezgra. Nakupina odumrlih stanica ispod fibrozne kore samo još više potiče daljnji upalni proces, stvarajući začarani krug, a upala posljedično tome razara i stanjuje čvrsti fibrozni omotač koji time postaje skloniji rupturi.²

Aterosklerotski plakovi mogu se podijeliti u dvije skupine: čvrste i mekane. Čvrsti plakovi su stabilni i asimptomatski. Građeni su većinom od ekstracelularnog matriksa i glatkomišićnih stanica te zbog svoje čvrste fibrozne kape nisu skloni rupturi. Mekani plakovi su građeni od pjenušavih stanica, a ekstracelularni matriks koji čini fibroznu kapu je izuzetno tanak.⁷ Zbog tankog i vulnerabilnog fibroznog sloja, izuzetno su skloni rupturi te su samim time puno opasniji od čvrstih plakova. Upravo zbog sklonosti rupturi mekim plakovima pridajemo poseban značaj kada razmatramo ulogu ateroskleroze u procesu stenozе karotide. Rupturom mekoga plaka stvaraju se ugrušci koji mogu u potpunosti okludirati karotidnu arteriju ili njezine glavne distalne grane te prouzročiti moždani udar kao najteži ishod ovoga procesa.⁸

Kako plak s vremenom raste, tako dolazi do sužavanja lumena karotidne arterije. Stenoze ne daju nikakvih simptoma sve dok značajno ne narušavaju protok kroz žilu. Prema međunarodnim klasifikacijama stupnja stenozе karotide, kada je suženje veće od 70%, to nazivamo hemodinamski značajnom stenozom.⁹ Takve stenoze visokog stupnja uglavnom postaju simptomatske, te pacijenti doživljavaju prve znakove svoje bolesti. Budući da je unutarnja karotidna arterija zadužena za moždanu opskrbu, onda su i simptomi takve prirode, to su neurološki ispadi koji nastaju kao posljedica nedovoljne opskrbe mozga krvlju. Najčešće stenoza visokog stupnja prvo uzrokuje tzv. tranzitorne ishemijske atake (TIA) – prolazne i privremene epizode neurološke disfunkcije koji su posljedica smanjenog dovoda krvi u mozak i ne ostavljaju trajne posljedice. Klinička slika može biti izuzetno varijabilna, i što se simptoma i njihove težine tiče. Najčešće je to prolazna slabost lica, ruke, noge ili cijele polovice tijela, vrtoglavica, nestabilnost, konfuzija, zamućenje vida, glavobolja, gubljenje svijesti ili teškoće u govoru. Takve atake prolaze unutar 24 sata te ne ostavljaju trajni deficit, ali su dobar pokazatelj smanjenog dovoda krvi u mozak.¹⁰

Ako stenoza, a samim time i ishemija, potraje i plak progredira, može doći i do potpune okluzije lumena karotidne arterije stvaranjem tromba. Tromb se formira nakon što tzv. meki i nestabilni, odnosno ranjivi aterosklerotski plak rupturira. Dijelovi plaka koji su se oslobodili rupom su

veoma trombogeni jer sadržavaju tzv. tkivni faktor kojega možemo naći subendotelno u stijenci arterije.⁸ On aktivacijom i privlačenjem trombocita, moduliranjem aktivnosti trombina te poticanjem cijele kaskade zgrušavanja krvi dovodi do stvaranja krvnog ugruška iznad mjesta oštećenja plaka koji onda u potpunosti okludira lumen arterije.⁸ Posljedično tome dolazi do prekida opskrbe krvlju dijela mozga, tj. infarkcije moždanog parenhima – ishemijskog moždanog udara. Ishemijski moždani udar predstavlja 85% svih moždanih udara, te je jedna od najznačajnijih neuroloških dijagnoza. Ne treba zaboraviti da osim tromboze, može doći do embolije, kada se dio ugruška otkine te distalno od mjesta stvaranja plaka dovede do začepljenja arterije i prekida krvne opskrbe mozga.¹¹

Ponekad je moždani udar i prva simptomatologija značajne stenozе karotidne arterije u pacijenta, pogotovo pri potpunoj okluziji unutarnje karotidne arterije s kontralateralne strane. Moždano tkivo prestaje funkcionirati već nakon nekoliko minuta bez kisika, a nepovratno oštećenje parenhima se razvija, ovisno o postojanju kolateralne cirkulacije unutar 3 sata.¹² Mozak bez kisika i glukoze o kojoj je ovisan za dobivanje energije, prelazi na anaeroban metabolizam u kojem se kao nusprodukt stvara mliječna kiselina koja potiče oštećenje tkiva.¹¹ Osim toga, manjak energije očituje se u nemogućnosti održavanja ionskog gradijenta na staničnim membranama putem ionskih pumpi. Ionski disbalans, prvenstveno nakupljanje inače ekstracelularnog natrija, a potom i kalcija unutar stanica dovodi do depolarizacije stanične membrane te aktivacije neurotransmitera glutamata. Glutamat, preko NMDA receptora, dodatnim poticanjem ulaska kalcija u stanice pokreće kaskadu aktivacije enzima proteaza i slobodnih radikala koji dovode do uništenja staničnih dijelova. Posljedično tome stanice ulaze u apoptozu, tj. programiranu staničnu smrt.¹¹

Pojednostavljeno gledano, infarktirani dio parenhima zbog nedostatka krvne opskrbe odumire i propada te su neurološki deficiti u moždanom udaru znatno snažniji i dugotrajniji. Simptomi su isti kao i kod prolaznih ishemijskih ataka koje mu mogu prethoditi – djelomična ili potpuna oduzetost dijelova ili cijele polovice tijela, problemi sa govorom, konfuzija, glavobolja itd., samo su u ovome slučaju deficiti trajni i teži. Moždani udar je peti uzrok smrti te prvi uzrok invaliditeta u svijetu, te izaziva trajne, ako ne i fatalne posljedice, stoga njegovo liječenje ne treba shvatiti olako.¹¹

Okolo 20% svih moždanih udara pripisuje se stenozu karotida.^{13,14} Samim time, liječenje suženih/okludiranih karotida zauzima značajno mjesto u stručnim raspravama današnje medicine, ali ujedno i predstavlja veliki izazov u liječenju, za koje još uvijek nema jasnog konsenzusa u neurološkim krugovima. Važno je napomenuti da ćemo stenozu karotide liječiti u tri slučaja: u slučaju simptomatske stenozе, koja je najčešće ujedno i hemodinamski značajna;

u slučaju simptomatske, ali ne nužno hemodinamski značajne stenoze visokog stupnja, te u slučaju da je stenoza asimptomatska, ali visokog stupnja.

Do devedesetih godina, kirurška metoda karotidne trombendarterektomije (TEA) bila je uvriježena kao metoda prvog izbora u liječenju pacijenata sa hemodinamski značajnom stenozom ili okluzijom unutarnje karotidne arterije.¹³ Trombendarterektomija standardan je i već dobro poznat kirurški zahvat u kojemu se tromb iz unutarnje karotidne arterije „ljušti“ otvorenim kirurškim pristupom na vratu pacijenta. Kao i svaka kirurška metoda, nosi određene rizike, pogotovo u starijih pacijenata sa puno komorbiditeta. Oporavak duže traje i zahtijevniji je, te je uvijek pristuan rizik od oštećenja okolnog tkiva, žila i živaca. I sama otvorena rana na vratu nosi za sobom potencijalni rizik od infekcije.

Zadnja dva desetljeća, usmjerenjem fokusa suvremene medicine ka neinvazivnim tehnikama te napredovanjem interventne radiologije, metoda stentiranja karotidne arterije (CAS) polako je počela nalaziti svoje mjesto u terapijskim opcijama za takve pacijente, rezultirajući sve češćim odlučivanjem za tu metodu u svakodnevnoj praksi.^{13,15} CAS je primarno minimalno invazivna, nekirurška metoda, koja se oslanja na interventnu radiologiju za svoje provođenje. Princip metode je endovaskularna procedura tijekom koje se balon kateter uvede najčešće kroz femoralnu arteriju sve do mjesta stenozu u unutarnjoj karotidnoj arteriji gdje se napuhavanjem balona komprimira plak te time efektivno otvara lumen arterije, odnosno dilatira mjesto suženja. Na to se mjesto postavlja samošireći stent, čija je primarna zadaća održavati lumen otvorenim, služeći kao potpora zahvaćenoj krvnoj žili.¹⁶ U pripremi za zahvat, bolesnici dobivaju antiagregacijsku terapiju (najčešće klopidogrel), a nakon zahvata bolesnici primaju dvojni antiagregacijsku terapiju (DAA), aspirinom i klopidogrelom prva tri mjeseca, a potom aspirin ostaje u dugoročnoj terapiji.¹⁶ Ukoliko pacijent ne odgovara na standardnu prvu liniju liječenja, umjesto klopidogrela uvodi se tikagrelor u drugoj liniji kao antitrombotik izbora.

Nekada je CAS bila metoda izbora u svega nekoliko indikacija: kod pacijenata s brojnim komorbiditetima, pogotovo kod srčanih bolesnika koji su prerizični da ih se podvrgne kirurškom liječenju, zatim pri nepovoljnoj anatomiji vrata za optimalan kirurški pristup kao što je slučaj u postiradijacijskih pacijenata, te u slučaju da se stent postavlja kao druga terapijska opcija, ako je došlo do recidiva moždanog udara ili do restenoze nakon već učinjene trombendarterektomije.¹⁷ Sastav plaka i tortuozitet vratnih žila u starijih pacijenata, rizični su čimbenici za CAS.^{14,15,17} Veća je vjerojatnost rupture mekoga plaka pri postavljanju stenta, a tortuozne i fragilne arterije starijih pacijenata su također rizičan faktor, koji svakako treba uzeti u obzir pri odluci o terapijskom pristupu. Danas, razvojem tehnike stentiranja, uporabom finijih

materijala te usavršavanjem većeg broja stručnjaka, CAS metoda se sve više nameće kao jednako vrijedna metoda klasičnoj trombendarterektomiji, a ne samo kao alternativa u liječenju stenozе karotida.^{13,17,18}

Mnogi recentni radovi u literaturi bave se usporedbom ovih dviju metoda kako bi se riješilo pitanje koje zadnjih godina zaokuplja struku: koja metoda je uspješnija u vidu manjih postproceduralnih komplikacija te samim time koja od navedenih metoda se s pravom može nazvati prvim izborom u liječenju? Brojna randomizirana klinička istraživanja provode se s tim ciljem, ali se jasnog odgovora u dosadašnjoj literaturi još uvijek ne nalazi.¹³⁻¹⁸ Ono što je potvrđeno istraživanjima u specijaliziranim kliničkim centrima diljem svijeta je činjenica da stentiranje nosi veći rizik za pojavu tzv. „minor strokes“, odnosno moždanih udara koji ne ostavljaju trajni deficit u periterapijskom i postterapijskom periodu.^{13,15,19} Isto tako, ukoliko se pristupilo stentiranju tijekom prvih 14 dana od nastupa simptoma, značajno je veći postotak pojavnosti moždanih udara u perioperativnom razdoblju kod takvih pacijenata nego u onih tretiranih TEA-om.¹⁴ Stopa moždanih udara koji se mogu okarakterizirati kao „major strokes“, a koji za sobom ostavljaju značajan rezidualni deficit, tijekom dugoročnoga praćenja pacijenata, bila je relativno slična kod obje metode liječenja.^{13,15} Naspram toga, pojavnost infarkta miokarda poslije zahvata, bila je veća u pacijenata koji su bili podvrgnuti trombendarterektomiji, a isto vrijedi i za pojavnost pareze kranijalnih živaca u neposrednom periodu poslije kirurškog zahvata.¹³ Neki radovi ove razlike u ishodima liječenja opisuju samo kod simptomatskih pacijenata, dok kod asimptomatske skupine ne prijavljuju značajnije razlike u smrtnim ishodima, u pojavnosti opetovanog moždanog udara, infarkta miokarda ili pareze živaca u periproceduralnome i postproceduralnome razdoblju.¹⁵ Znatno je manje dostupnih podataka za asimptomatske pacijente jer se većina istraživanja provodi na bolesnicima sa simptomatskim stenozama. Neki autori zagovaraju trombendarterektomiju kao metodu prvog izbora u asimptomatskih pacijenata maloga rizika, dok kod rizičnijih pacijenata, zbog pridruženih komorbiditeta, predlažu stentiranje kao bolju opciju.¹⁵

Uz sve navedene podatke te istaknute razlike u ishodima liječenja, ono što također ide u prilog CAS metodi kao nekirurškoj opciji liječenja, pošteditost je zahvata, kraća hospitalizacija i brži oporavak te samim time i ranija mogućnost rehabilitacije bolesnika. Unatoč sve većem broju centara koji se odlučuju za stentiranje kao prvi izbor u liječenju moždanih udara uzrokovanih stenozom karotida, kao i unatoč brojnim studijama koje posljednjih godina tematiziraju navedenu problematiku, i dalje ne postoji jednoznačan odgovor na pitanje kojoj metodi treba dati prednost.¹³⁻¹⁹

CAS i TEA su dvije komplementarne, a ne kompetitivne metode. Zasigurno svaka ima prednosti i mane, te prije odabira metode liječenja treba individualiziranim pristupom pacijentu razmotriti sve opcije i rizike pa tek tada za svakoga izabrati najbolji put.¹³

HIPOTEZA:

Endovaskularno liječenje stenookluzivne bolesti karotidne arterije postavljanjem stenta jednako je učinkovita i sigurna metoda liječenja u odabranih pacijenata kao i kirurški zahvat trombendarterektomije.

CILJ RADA:

Cilj ovog rada je retrospektivnom analizom ishoda liječenja bolesnika sa simptomatskom ili hemodinamski značajnom stenozom karotidne arterije, koji su u Zavodu za intenzivno liječenje i cerebrovaskularne bolesti Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb endovaskularno liječeni postavljanjem karotidne potpornice u razdoblju od 2018. do 2020. godine, prikazati jednaku uspješnost i rizik ove metode u usporedbi s literaturnim podacima o kirurškom liječenju iste bolesti.

ISPITANICI I METODE:

Proveli smo retrospektivno istraživanje u kojem smo analizirali demografske, kliničke, neurosonološke i angiografske podatke bolesnika sa simptomatskom karotidnom stenozom. Uključili smo 120 pacijenata koji su tijekom dvije godine liječeni na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb. Svi uključeni bolesnici detaljno su obrađeni kako bi se utvrdila etiologija moždanog udara, a svi drugi uzroci, osim ateroskleroze velikih arterija, isključeni su. Kako je pretpostavljena etiologija moždanog udara u našoj skupini bila stenoza unutarnje karotidne arterije, pacijenti su posljedično tome podvrgnuti stentiranju karotidne arterije. Stupanj stenozе izražen je NASCET-ovim kriterijima za obje karotidne arterije. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) je studija objavljena 1991. u časopisu New England Journal of Medicine koja je dala univerzalne kriterije za određivanje i ocjenu razine stenozе unutarnje karotidne arterije (ICA). Vrijednosti potrebne za izračunavanje stupnja stenozе izmjerene su angiografskim metodama. Stenoza ICA izračunata je pomoću sljedeće dvije vrijednosti: promjer na mjestu najveće stenozе u krvnoj žili i promjer u normalnom dijelu ICA, izvan karotidnog izbočenja. Te dvije varijable ugrađene su u sljedeću formulu, koja je korištena za izračunavanje postotka ICA stenozе: % ICA stenozе = $(1 - [\text{najuži promjer ICA} / \text{promjer normalnog distalnog cervikalnog dijela ICA}]) \times 100\%$. Stenoza je zatim klasificirana kao 0-29%, 30-49% (iako se bilo koji stupanj stenozе <50% smatra normalnim protokom kroz ICA), 50-69% ili umjerena stenoza, 70-99% ili stenoza visokog stupnja/subokluzija i 100% stenozа što znači totalnu okluziju. NASCET studija zaključila je da su od simptomatskih bolesnika sa stenozom visokog stupnja (70-99%), oni koji su podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji, imali apsolutno smanjenje rizika od ipsilateralnog moždanog udara od 17% nakon dvije godine praćenja. U kriterije su također uključeni vršna sistolička brzina (PSV) i krajnja dijastolička brzina (EDV) kroz ICA, kao i PSV ICA/CCA omjer (Common Carotid Artery – zajednička karotidna arterija). Vrijednosti su prikazane u cm/s, a ICA PSV za stenozе <50% je <125, za 50-69% stenozе je 125-230, a za stenozu >70% PSV je > 230 cm/s. Za 96-99% stenozu (subokluziju) vrijednosti PSV su promjenjive, jer se može zabilježiti samo minimalni protok kroz arteriju, a za 100% stenozu ili okludiranu ICA, PSV nije mjerljiva. ICA EDV za stenozе <50% je <40, za 50-69% stenozе je 40-100, a za stenozu >70% EDV je >100 cm/s. Za 96-99% stenozu (subokluziju) vrijednosti EDV su promjenjive jer postoji samo minimalni protok, a za 100% stenozе ili okludiranu ICA, EDV također nije moguće izmjeriti. Vrijednosti PSV ICA/CCA omjera iznose za stenozе <50% <2, za 50-69% stenozе 2-4, a za stenozu >70% omjer

je >4. Za 96-99% stenozu (subokluziju) omjer može varirati jer u ICA postoji samo minimalan protok, a u slučaju 100% stenozе ili okluzije, ICA/CCA omjer nije primjenjiv.

Razdoblje praćenja bilo je do 12 mjeseci postoperativno. Ispitanicima je učinjen kontrolni ultrazvuk, kao i temeljiti klinički pregled svaki put kad su došli na kontrolni pregled. Svi su pacijenti imali učinjena tri ultrazvuka, kao i tri klinička pregleda tijekom razdoblja praćenja - nakon 3, 6, odnosno 12 mjeseci. Rezultati su izraženi opisno i s funkcionalnom mRS ljestvicom. Također smo analizirali glavne čimbenike rizika za razvoj aterosklerotske bolesti: hipertenziju, hiperlipidemiju te dijabetes mellitus. Naše smo pacijente kategorizirali u skladu s time jesu li imali samo jedan, kombinaciju dva ili sva tri čimbenika rizika. Prisutnost fibrilacije atrijske, kao i prethodno preboljeni moždani udar i/ili tranzitorna ishemijska ataka također su bili faktori rizika koji su uzeti u obzir tijekom analize podataka. Također su analizirane rane i kasne komplikacije zahvata. Rane komplikacije definirane su kao angiografsko, ultrazvučno ili kliničko pogoršanje zapaženo tijekom prva 24 sata nakon zahvata, dok su kasne komplikacije definirane ultrazvučnim pogoršanjem od početnog nalaza ili ponovljenim moždanim udarom iste etiologije tijekom jednogodišnjeg razdoblja praćenja. Analiziran je i dugoročni izbor dvojne antitrombotske terapije na temelju odgovora na danu terapiju prve linije.

REZULTATI:

Tablice:

Tablica 1: Osnovni podaci o ispitanicima

U tablici jedan prikazujemo osnovne demografske karakteristike bolesnika (dob i spol) te prisutne čimbenike rizika za aterosklerotsku bolest i MU (moždani udar) u našoj grupi ispitanika.

SPOL	DOB	Hipertenzija	Hiperlipidemija	DM	Simptomatska bolest
Muški – 94 (78.3%) Ženski – 26 (21.7%)	Srednja dob bolesnika – 68,8 godina	109 bolesnika (90,8%)	62 bolesnika (51,7%)	40 bolesnika (33,3%)	Simptomatska bolest – 72 bolesnika (60,0%) Asimptomatska bolest – 48 bolesnika (40,0%)

U našem istraživanju od ukupno 120 ispitanika bilo je uključeno 94 osobe muškoga te 26 osoba ženskoga spola. To čini omjer od 3,6:1 muškaraca naspram žena, odnosno 78,3% muškaraca te 21,7% žena. Što se ranih komplikacija tiče, njih smo definirali kao kliničko, ultrazvučno ili angiografsko pogoršanje unutar prvih 24 sata poslije zahvata. U 7 slučajeva poslije zahvata nismo našli posve uredan nalaz. Od tih sedam, u 4 bolesnika se radilo o periproceduralnim komplikacijama odnosno komplikacijama samoga zahvata. Susreli smo se s trombozom, aneurizmom desne zajedničke femoralne arterije kroz koju se uvodio stent, pseudoaneurizmom femoralne arterije i disekcijom s posljedičnom stenozom karotidne arterije po uvođenju stenta. To daje postotak od 3,3% ranih, odnosno periproceduralnih komplikacija zahvata u našem uzorku. U tri slučaja su angiografski dokazano zaostale rezidualne signifikante stenozе karotide kao posljedica osnovne bolesti, usprkos uspješnoj ugradnji stenta. U jednome slučaju potpuno je neuspjelo uvođenje stenta te se nije moglo izvesti zahvat uopće, stoga taj bolesnik nije bio u kasnijem praćenju ove kohorte.

Tablica 2: Komplikacije zahvata

Razdoblje praćenja	UZV pogoršanje stenoze	TIA	Recidivni MU
3 mj (N=90)	10 bolesnika (11,1%)	3 bolesnika (3,3%)	0 bolesnika (0,0%)
6 mj (N=53)	7 bolesnika (13,2%)	0 bolesnika (0,0%)	0 bolesnika (0,0%)
12 mj (N=29)	2 bolesnika (6,9%)	0 bolesnika (0,0%)	0 bolesnika (0,0%)

Što se kasnih komplikacija tiče, klasificirali smo ih kao ultrazvučno pogoršanje od početnog nalaza nakon zahvata ili kao kliničku komplikaciju zahvata u vidu tranzitorne ishemijske atake ili ponovljenog moždanog udara iste etiologije, unutar perioda praćenja od godinu dana. Na prvome postoperativnome pregledu 3 mjeseca poslije stentiranja od 120 pacijenata, njih 30 se nije odazvalo ili su nastavili obavljati preglede u nekoj drugoj ustanovi. Od analiziranih 90 bolesnika, troje je imalo kliničko pogoršanje po tipu simptomatske tranzitorne ishemijske atake, koju smo klasificirali kao kasnu komplikaciju odnosno neučinkovitost liječenja. To čini ukupan postotak od 3,3% kasnih kliničkih komplikacija zahvata 3 mjeseca postoperativno. Nitko od ispitanika nije razvio niti ipsilateralni niti kontralateralni ponovljeni moždani udar kao komplikaciju. Također, 15 bolesnika imalo je zaostali rezidualni motorički deficit, što je posljedica njihove osnovne bolesti, a ne komplikacija zahvata. Osim kliničkog ishoda, ishod liječenja praćen je i neurosonološki. Tri mjeseca poslije zahvata, od 90 pacijenata, njih 10 (11,1%) je pokazivalo ne u potpunosti zadovoljavajući ultrazvučni nalaz. Devet pacijenata koji su klinički bili bez simptoma je u 3 mjeseca razvilo stenozu umjerenog stupnja od 50-70%, dok je samo jedna osoba pokazivala signifikantnu stenozu nakon stentiranja te je 2 mjeseca nakon zahvata rađena dilatacija stenta.

Na 6-mjesečni follow-up nije došlo 67 od 120 ispitanika. Od preostalih 53 za koje imamo podatke kliničkih ishoda, niti jedan klinički ishod nije definiran kao komplikacija zahvata nakon 6 mjeseci, te novodijagnosticiranih komplikacija samoga zahvata nema za ovo razdoblje praćenja. Svi pacijenti bili su stacionarno, tj. ako im je kao posljedica osnovne bolesti zaostao

rezidualni motorički deficit, uočen je i na ovome pregledu, kao i na onome tri mjeseca ranije. Jedna osoba je osim rezidualnog deficita koji je uočen i ranije, na pregledu nakon 6 mjeseci razvila, u sklopu osnovne bolesti, strukturalnu epilepsiju, dok je u drugoga bolesnika osnovna bolest progredirala kao teži motorički deficit kojega nije bilo na ranijim pregledima. Na ultrazvučnim nalazima od 53 pacijenata, njih 7 (13,2%) je pokazivalo progresiju u UZV nalazu tretirane karotide. U 4 od 7 slučajeva je došlo nakon 6 mjeseci do umjerene stenoze prije toga uredno prohodne tretirane karotide u pacijenata sa do tada klinički i ultrazvučno urednim nalazima. Kod jednog bolesnika, bez kliničkih simptoma bolesti, došlo do progresije otprije prisutne i ultrazvučno dokazane stenoze tretirane karotide. Ovakova progresija bolesti, neovisna o metodi invazivnog liječenja karotidne okluzivne bolesti jasno govori u prilog progresije aterosklerotske bolesti usprkos medikamentoznoj terapiji. Zanimljivo je da se progresija javlja u razdoblju nakon 3. mjeseca od zahvata, odnosno nakon ukidanja dvojne antiagregacijske terapije, što nameće zaključak da je u nekih bolesnika dvojna antiagregacijska terapija trajno potrebna. U 2 slučaja je u 6 mjeseci nakon zahvata stentiranja došlo do progresije u vidu signifikantne restenoze u stentu koja se ultrazvučno prikazuje unatoč urednoj kliničkoj slici te je posljedično tome izveden zahvat dilatacije stenta.

12 mjeseci nakon zahvata, podatke smo imali za 29 pacijenata, tj. 91 ispitanik nije obavio pregled 12 mjeseci postoperativno u našoj ustanovi. Od 29 ispitanika, 12 mjeseci nakon, svi pacijenti koji su već otprije imali zaostali rezidualni deficit kao posljedicu svoje osnovne bolesti, imali su ga i na ovome pregledu. Jedan pacijent je, uz otprije poznati rezidualni deficit, razvilo i strukturalnu epilepsiju između dva pregleda, a jedan je bolesnik unutar godinu dana razvio i klinički značajan spasticitet. Spomenuta pogoršanja posljedica su osnovne bolesti odnosno stanja nakon moždanog udara. Kliničkih komplikacija koje su posljedica samoga zahvata nije bilo. Od 29 pacijenata koji su bili na pregledu i 12 mjeseci poslije zahvata stentiranja, dva su ultrazvučna nalaza pokazala progresiju u odnosu na prethodni pregled (6,9%). Jedna osoba je, uz klinički ishod uredan tijekom cijeloga praćenja, imala na zadnjem pregledu progresiju ranije ultrazvučno dokazane stenoze, dok se u drugog pacijenta razvila stenoza stenta nakon već provedene dilatacije, iako klinički nije pokazivao nikakvih simptoma. Što se specifičnosti kasnih komplikacija tiče bitno je za napomenuti da je od 120 ispitanika, 10 zahvata postavljanja stenta bilo stentiranje restenoze karotide nakon učinjenog operativnog zahvata karotidne trombendarerektomije. Od jednog zahvata stentiranja se na kraju odustalo jer je zaključeno da prvotna restenoza nakon trombendarerektomije nije signifikantna kao što se nakon prvih pretraga mislilo, tj. iznosila je manje od 50%. Dva zahvata stentiranja karotidne arterije su bila ponovna stentiranja već prije postavljenih stentova koji više nisu pokazivali

učinkovitost. Tri osobe kojima je postavljen stent u našem istraživanju su morala biti podvrgnuta dilataciji stenta jer je došlo do restenoze stentiranog mjesta. Jednom se moralo pristupiti dilataciji stenta već tri mjeseca nakon prvoga zahvata, jednom 5 mjeseci, a u zadnjem slučaju 6 mjeseci nakon ugradnje stenta. U 11 slučajeva od ukupno 120 ljudi uključeno u istrživanje, došlo je do progresije stenoze unutarnje karotidne arterije suprotne strane, tj. strane na kojoj nije ugrađivan stent. Od tih 11 slučajeva, 4 stenoze su progredirale do signifikantne razine, ali još uvijek nisu bile simptomatske te nisu zahtijevale intervenciju. U jednome slučaju je odlučeno da osoba u koje se na kontralateralnoj strani razvila signifikantna stenoza mora ići na operativni zahvat trombendarrektomije, a šestero pacijenata je moralo biti podvrgnuto stentiranju kontralateralne karotidne arterije posljedično razvoju signifikantne stenoze. Nakon što je uspješno ugrađen stent, jedan pacijent iz uzorka je imao potpunu okluziju kontralateralne unutarnje karotide, koja na sreću, nije bila simptomatska te nije bilo potrebe za daljnjom intervencijom.

RASPRAVA:

U literaturi se može često vidjeti analiza incidencija komplikacija poslije karotidnog stentiranja (CAS), a vrste komplikacija koje se najčešće promatraju su razvitak moždanog udara, infarkta miokarda te smrtni ishod pacijenata tijekom perioda praćenja. Incidencija istih poslije CAS se u literaturi često uspoređuje s ishodima poslije zahvata trombendarterektomije (TEA). Brott et al. (2019.) analizirali su nekoliko velikih randomiziranih kliničkih studija – EVA-3S, ICSS, CREST te SPACE. S obzirom da su istraživanja imala dugački period praćenja, rane komplikacije koje su pratili (moždani udar te smrtni ishod) su klasificirali kao one unutar 120 dana od zahvata. Zaključili su da je razlika između CAS i TEA što se tih komplikacija tiče 3,2%, s većom pojavnosti nakon stentiranja.¹² CREST studija jasno pokazuje dugoročno sličnu incidenciju komplikacija tipa moždanog udara, infarkta miokarda i smrtnoga ishoda od 4,5% nakon CAS i 5,4% nakon TEA. Ipak, periproceduralno je rizik od moždanog udara veći nakon metode ugradnje stenta.¹³ Od čimbenika rizika, značajno je utjecala hiperlipidemija. Pacijenti na statinskoj terapiji imali su 0,6% rizika za moždani udar kao dugoročnu komplikaciju, dok je za one koji nisu imali reguliran lipidni status taj postotak iznosio 1,5%.¹² McGirt et al. su također zaključili da je manja incidencija moždanih udara te smrtnost kod pacijenata na statinskoj terapiji.¹⁴ Za razliku od toga, Bonati et al. (2018.) su u svome istraživanju zaključili da terapija statinima u 30-dnevnom periodu nakon zahvata nije bila povezana sa manjim rizikom od moguće restenoze karotide, dok su prisutnost dijabetesa te visok stupanj kontralateralne stenoze bili rizični čimbenici za istu komplikaciju.¹⁵ Brott et al. (2019.) su isto pokazali su prisutnost značajne kontraletalne stenoze karotide, ali i pušenje dva modificirajuća čimbenika. Kod nepušača i kod pacijenata bez kontralateralne stenoze nađen je veći rizik za komplikacije nakon CAS.¹² CREST studija potvrdila je dislipidemiju te dijabetes kao značajne rizične čimbenike za razvoj komplikacija nakon stentiranja.¹⁵

ICSS, CREST i SPACE studije pokazale su kako mlađi pacijenti (<70 godina) imaju bolji ishod nakon CAS, dok je za starije pacijente bolja opcija TEA.¹² Mantese et al. (2010.) su također potvrdili tu spoznaju¹⁶, a to su rekli i Brott et al. (2010.) te to pripisali većem stupnju vaskularnoga tortuoziteta te kalcifikacija u starijih osoba.¹¹ Mantese et al. (2010.) su kao moguće komplikacije poslije CAS navodili moždani udar, infarkt miokarda te smrtni ishod. Njihovo istraživanje pokazalo je da je pojavnost ranih komplikacija nakon CAS 6,7% te da se ne razlikuje značajno od 5,4% nakon TEA¹⁶, što se slaže sa rezultatima Brott et al. (2010.) – CAS (5,2%) te TEA (4,5%)¹¹, a isti autori i 2016. godine potvrđuju ovu tvrdnju – incidencija periproceduralnih moždanih udara nakon CAS (4,1%), a nakon TEA (2,3%).¹⁷

Od ostalih komplikacija, Mantese et al. (2010.) navode ispade kranijalnih živaca, koji su zabilježeni kao rana komplikacija u svega 0,3% slučajeva nakon CAS, a poslije TEA 4,7%¹⁶, a do iste te spoznaje došli su i Brott et al. (2010.). Isti autori našli su veću incidenciju ranih komplikacija nakon CAS u simptomatskih pacijenata (6,7%), nego u asimptomatskih (3,5%). Iako je ukupni postotak bio sličan, pojavile su se razlike između tipova komplikacija. Nakon CAS, u odnosu prema TEA, bila je veća pojavnost ranih moždanih udara (4,1%), dok je manja incidencija bila infarkta miokarda (1,1%)¹¹, a isto su potvrdili i Mantese et al. (2010.)¹⁶ te Li et al. (2017.) reaktivši da stentiranje za sobom nosi manje infarkta miokarda u ranom postoperativnom periodu, ali je zato rizik od ostalih komplikacija veći (moždani udar i smrtni ishod).¹⁸ Kasne komplikacije tijekom 4-godišnjeg praćenja primarno su bili ipsilateralni moždani udari. Njihova incidencija nakon CAS bila je 6,4%, a nakon TEA 4,7% u istraživanju Brott et al. (2010.). Zanimljivo, nije nađeno razlika između dvije metode i incidencije kasnih komplikacija među simptomatskim i asimptomatskim pacijentima.¹¹ Ipak, Janczak et al. (2018.) pokazali su kako je veća incidencija komplikacija bilo koje vrste u simptomatskih pacijenata.¹³ Brott et al. (2016.) se u svojem radu osvrću na CREST studiju. Nisu zapažene razlike između dvije metode što se incidenije kasnih komplikacija (ipsilateralni moždani udar, infarkt miokarda, smrtni ishod). Primjerice, incidencija ipsilateralnoga moždanoga udara bila je 6,9% nakon CAS, a 5,6% nakon TEA tijekom 10 godina¹⁷, a to da se incidencija ipsilateralnih moždanih udara nije razlikovala između obje metode pokazali su i Li et al. (2017.).¹⁸ Ukupna incidencija kliničkih komplikacija nakon CAS u CREST studiji iznosila je 11,8% nakon 10 godina, a za TEA 9,9%. Osim toga, ultrazvučno dokazane komplikacije po tipu restenoze te posljedične revaskularizacije tretiranog mjesta javljale su se nakon CAS u 12,2% slučajeva, a nakon TEA u 9,7%.¹⁷ To potvrđuju i Li et al. (2017.) - incidencija restenoze nakon CAS-a iznosi 11,3%, nakon TEA 8,0%¹⁸, dok Kim et al. (2019.) navode signifikantnu restenozu kao kasnu komplikaciju nakon CAS-a u 20% pacijenata, za TEA 17,4%.¹⁹ I Bonati et al. (2018.) zaključuju – umjerena restenoza kao rana ultrazvučna komplikacija nakon CAS u 37,2% slučajeva, nakon TEA 27,4%, a tijekom dugoročnog praćenja od 5 godina, u 10,6% te 8,5% slučajeva. Također navode da prisutnost restenoze značajno povećava rizik od razvoja ipsilateralnoga moždanoga udara u pacijenata podvrgnutih CAS-u. Šestogodišnji rizik za razvojem udara bio je 7,8% u onih sa umjerenom restenozom, za razliku od samo 1,3% u onih kod kojih do te komplikacije nije došlo.¹⁵ Nadalje, SPACE studija pokazala je da incidencija komplikacija unutar 2 godine poput značajne stenoze (>70%) nakon CAS iznosi 10,7%, dok je nakon TEA iznosila 4,6%, Isto potvrđuje i studija EVA-3S – kroz tri godine praćenja rizik restenoze iznosio je 13% za CAS te 5% za TEA.¹⁵

Li et al. (2017.) su u svome istraživanju za rane komplikacije uzeli one koje su nastale u roku mjesec dana od zahvata te se njihova veća incidencija nakon CAS većinom pripisuje većoj pojavnosti tzv. minor udara, a ne toliko opsežnim moždanim udarima ili smrti.¹⁸ Janczak et al. (2018.) u svome istraživanju navode kako su simptomi TIA-e javljali tijekom samoga zahvata u 5,4% pacijenata koji su išli na CAS, te u 4,1% onih koji su bili podvrgnuti TEA, te 2,4% i 3,0% unutar prva 24 sata nakon CAS-a odnosno TEA¹³, dok Carrafiello et al. (2014.) navode kako je 1,8% ispitanika razvilo je simptome TIA-e unutar prvih par sati nakon CAS²⁰. Za TEA su Janczak et al. (2014.) imali zanimljive ishode: 4,5% pacijenata trebalo je reoperaciju zbog hematoma na mjestu reza, a češće je dolazilo i do infekcija, plućnoga edema te embolije retinalne arterije.¹³ Nadalje, Kim et al. (2019.) navode da tijekom jednogodišnjega praćenja u njihovom istraživanju nisu zabilježeni moždani udari niti infarkti miokarda, što je ishod različit od ostalih istraživanja. Zanimljiva komplikacija nakon CAS zabilježena je u jednoga njihovoga pacijenta, a to je razvoj postoperativne femoralne pseudoaneurizme te reprefuzijsko intracerebralno krvarenje. Od ostalih zabilježenih komplikacija, degenerativne promjene na žilama bile su zapažene u 79% pacijenata nakon CAS te u čak 84% nakon TEA. Ovo istraživanje je također pokazalo da ukoliko je revaskularizacija stentom rađena zbog subtotalne okluzije karotide, dolazi do veće pojavnosti restenoze tijekom jedne godine praćenja (20%) nego kod slučajeva u kojima je na početku bila pristuna samo signifikantna stenoza (4-5%).¹⁹ U istraživanju Carrafiello et al. (2014.) 103 pacijenta koji su bili prerizični za TEA podvrgnuti su CAS-u. Periproceduralne neurološke komplikacije razvile su se u tri, tj. 2,7% pacijenata i to jedna fistula te dva moždana krvarenja. U 7,3% pacijenata razvile su se neurološke komplikacije koje nisu mogle biti pripisane cerebrovaskularnim događajima – konfuzija te kratkotrajni poremećaji vida. Ono što je u ovome istraživanju zanimljivo je postotak komplikacija između prvih pacijenata koji su bili na CAS-u, te onih pri kraju istraživanja. Oni koji su tretirani prvi imali su 8% incidenciju moždanih udara tijekom 30 dana poslije zahvata, a do zadnjih tretiranih ta incidencija pala je na svega 1,6%. To jasno pokazuje koliko je iskustvo operatera u samoj tehnici uvođenja stenta bitno za krajnji ishod liječenja kod CAS.²⁰

U našem je istraživanju sveukupno 16 osoba (13,3%) od 120 ispitanika je razvila neku vrstu kasne progresije, bilo kliničku komplikaciju zahvata bilo ultrazvučnu progresiju u nalazu, tijekom perioda praćenja od godinu dana nakon učinjenog zahvata stentiranja unutarnje karotidne arterije. Od toga su kasne kliničke komplikacije zahvata uočene u samo 3 pacijenta (3,3%) i to u prvih 3 mjeseca postoperativno, dok ih na kasnijim pregledima nije bilo. Ostalih 13 osoba (10,8%) su pokazivale isključivo progresiju stenoze tretirane karotide na UZV

nalazima unutar 12 mjeseci praćenja, uz uredan klinički status. Gledajući tih 16 pacijenata koji su imali neku vrstu progresije u nalazu i uspoređujući njihove rizične čimbenike sa rizičnim čimbenicima ostalih 104 osobe koje su sudjelovale u istraživanju, a u kojih nije došlo ni do kliničke komplikacije zahvata ni do UZV progresije unutar godinu dana od stentiranja, možemo vidjeti da je četvero (25%) pacijenata imalo sva tri ispitivana čimbenika rizika (hipertenzija, povišeni lipidi te dijabetes mellitus tip 2). Petero pacijenata (31,3%) koji su razvili kasne komplikacije zahvata ili UZV progresije imalo je prisutan samo jedan čimbenik rizika i to je bila hipertenzija. Najveći dio osoba sa promjenom u nalazima imalo je dva rizična čimbenika – njih šestoro (37,5%). Od tih 6 pacijenata njih većina, odnosno 5, je imalo kombinaciju hipertenzije i hiperlipidemije kao rizične čimbenike. Samo jedna osoba je imala hipertenziju i dijabetes mellitus, dok nitko od ispitanika nije kao rizične čimbenike imao kombinaciju hiperlipidemije i dijabetesa. Od 16 spomenutih osoba sa kasnim komplikacijama zahvata i/ili progresijom UZV nalaza, jedna osoba nije imala niti jedan od tri ispitivana čimbenika rizika. Temeljem ove analize, može se zaključiti da je hipertenzija najznačajniji čimbenik rizika za razvoj i progresiju aterosklerotske bolesti.

Nakon stentiranja naši bolesnici su bili stavljeni na dvojni antiagregacijsku terapiju – aspirin uz klopidogrel prva tri mjeseca, a potom samo aspirin dugoročno. Neki pacijenti ipak nisu odgovarali na klopidogrel u prvoj liniji liječenja. Analizirajući rezistenciju na klopidogrel, koji je s aspirinom dio dvojne terapije prve linije nakon zahvata stentiranja, možemo uočiti da je od 120 ispitanika njih 18 (odnosno 15%) bilo rezistentno na klopidogrel te su morali započeti terapiju druge linije, a to je tikagrelor. Od ukupno 18 na klopidogrel rezistentnih osoba (rezistencija je dokazana temeljem nalaza agregometrije), njih samo četvero su bili pacijenti koji su ujedno i razvili kasne komplikacije zahvata ili su imali UZV progresiju stenoze tretirane karotide. Izgleda da je u većine bolesnika aspirin bio dovoljna prevencija protiv razvoja kasnih komplikacija. Od spomenutih četvero, dva bolesnika, koji su imali i kliničke komplikacije zahvata 3 mjeseca postoperativno, bila su i rezistentna na klopidogrel, dok su ostala dva rezistentna bolesnika pokazivala progresije u UZV nalazima. No, ipak je spomenutih četvero rezistentnih pacijenata razvilo prilično teška kasna zbivanja. Zanimljiv je slučaj pacijentice koja je već 3 mjeseca po stentiranju razvila tranzitorne ishemijske atake te je utvrđen nastanak tzv. in-stent tromboze iako je bila otpuštena na dvojnoj antitrombotskoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom te klopidogrelom. Pacijentica je bila podvrgnuta zahvatu balonske dilatacije mjesta stenoze te je nakon genetskog testiranja utvrđena vrlo rijetka potpuna rezistencija na oba lijeka prve linije liječenja, te je sukladno tome u terapiju uveden tikagrelor. Osim nje, još jedan takav pacijent je klinički imao simptome TIA-e, te je vrlo brzo razvio restenozu stenta, te je 5 mjeseci

nakon inicijalnog zahvata bilo potrebno raditi dilataciju stenta. Zanimljiv je slučaj i trećeg ispitanika koji je 5 mjeseci nakon zahvata morao na stentiranje kontraateralne karotide, a i na stentiranoj strani je u roku 6 mjeseci razvio signifikantnu stenozu. Također, četvrti rezistentni ispitanik koji je pokazivao i progresiju u nalazu, prezentirao se sa značajnom pogoršanjem stenozе 6 mjeseci nakon zahvata. Kod nekoliko ostalih klopidogrel rezistentnih ispitanika, onih sa urednim UZV nalazom i bez kasne kliničke komplikacije zahvata, značajno je napomenuti da je u jednog pacijenta osnovna bolest progredirala, jedan je razvio periproceduralnu, ranu komplikaciju zahvata, a dva su stentiranja bili zahvati nakon neuspješne trombendarrektomije.

Usporedbom naših rezultata u ovoj retrospektivnoj studiji možemo reći da je učestalost komplikacija usporediva sa literaturnim podacima o kirurškom liječenju stenookluzivnih promjena karotidne arterije. Tijekom perioda praćenja postotak periproceduralnih komplikacija zahvata iznosio je 3,3%, odnosno opažene su 4 komplikacije. Jedna komplikacija bila je ijtrogena disekcija ACI, zatim je opisana i jedna trombotička komplikacija, dok su ostale dvije bile komplikacije ubodnog mjesta. U tih 3,3% komplikacija zahvata, nije bio opažen niti jedan slučaj TIA-e te moždanog udara. Ultrazvučni nalazi su također bili bez osobitosti, odnosno prohodnost kroz ugrađene stentove uredna. U četiri slučaja međutim, tehnički nije uspjelo postavljanje stenta. Što se kliničkih komplikacija tiče, unutar 3 mjeseca poslije zahvata, 3 pacijenta su razvili TIA-u te je stoga postotak kliničkih komplikacija zahvata za to razdoblje praćenja također iznosio 3,3%. Kliničkih komplikacija po tipu moždanog udara nije bilo. Za isto to razdoblje praćenja, progresija stenozе na UZV nalazima, ali bez kliničkih simptoma bolesti, uočena je u 10 pacijenata, odnosno postotak progresija stenozе na UZV iznosio je 11,1%. Od 10 pacijenata, u 9 slučajeva su restenozе bile bez kliničkih reperfuzija te bez indikacije za ponavljanjem zahvata stentiranja. Samo u jednoga bolesnika restenozа je bila značajna te je posljedično tomu morao biti podvrgnut dilataciji stenta. Na kontrolnom pregledu nakon perioda praćenja od 12 mjeseci poslije zahvata, nisu uočene nikakve kliničke komplikacije zahvata, a UZV progresija stenozе javila se u samo 2 bolesnika.

Sveukupno gledajući, postotak ranih komplikacija samoga zahvata iznosi 3,3%, dok je postotak kasnih kliničkih komplikacija tijekom godinu dana praćenja također 3,3%. Progresiju u ultrazvučnim nalazima pokazalo je do 11% pacijenata tijekom svih 12 mjeseci praćenja, ali su svi bili bez kliničkih posljedica progresije stenozе.

No ipak, nekoliko je stvari koje bi se u budućnosti mogle poboljšati vezano uz ovu tematiku. Prvenstveno, što se provedbe same studije tiče, razdoblje praćenja od godinu dana bilo je relativno kratko u odnosu na uspoređivane studije iz literature, stoga bi studije koje će se

provoditi u budućnosti trebale težiti tome da imaju što dulji vremenski period praćenja. Nadalje, što se prevencije same bolesti tiče, u našoj studiji jasno smo pokazali kako je hipertenzija glavni čimbenik rizika za razvoj aterosklerotske bolesti, a samim time i razvoj stenoze karotide. Poticanjem pacijenata na promjenu životnih navika te sveukupnom boljom kontrolom hipertenzije u pacijenata, u budućnosti bi se mogao značajno smanjiti broj pacijenata koji će razviti stenozu/okluziju karotidne arterije te trebati ugradnju stenta. Osim toga, što se algoritma liječenja te odabira terapije za kontrolu bolesti tiče, u našoj studiji utvrdili smo da standardna DAA ima svoje manjkavosti te ograničenja. Odabir pravovaljane antiagregacijske terapije koju će pacijenti primiti u periodu poslije ugradnje stenta, kao i duljina uzimanja iste, od iznimne je važnosti. Naši pacijenti su nakon zahvata stavljeni na DAA klopidogrelom (tikagrelom) i aspirinom u periodu prva tri mjeseca uz nastavak terapije samo aspirinom nakon razdoblja od 3 mjeseca. Budući da su se sve kliničke komplikacije koje smo imali u našoj studiji javile u prva tri mjeseca poslije zahvata, odnosno za vrijeme dok su bolesnici još primali DAA, možemo zaključiti da DAA ima svoja ograničenja te nije u svih pacijenata jednako te u potpunosti djelotvorna i uspješna u sprječavanju restenoze karotidne arterije. Nasuprot tomu, najveći postotak pacijenata razvio je progresiju stenoze u UZV nalazima nakon razdoblja od 3 mjeseca od zahvata, odnosno u periodu kada su bolesnici bili skinuti sa DAA, što potvrđuje spoznaju da bi nekim pacijentima DAA bila potrebna tijekom dužeg vremenskog perioda, a nekima možda čak i doživotno. Uz to, valja držati na umu postojanje pacijenata koji su rezistentni na jednu ili, u rijetkim slučajevima, obje sastavnice DAA. U našoj studiji susreli smo se i sa takvim pacijentima te je u takvim slučajevima iznimno bitno znati ponuditi učinkovitu alternativnu vrstu medikamentozne terapije odnosno liječenja.

ZAKLJUČAK:

Provedbom ove retrospektivne studije te usporedbom naših rezultata sa literaturom, dokazali smo da su dvije metode liječenja stenozne unutarnje karotidne arterije – stentiranje te trombendarterektomija – dvije u potpunosti usporedive te jednako vrijedne metode. Naši rezultati, odnosno postotci ranih i kasnih komplikacija nakon zahvata ugradnje stenta, odgovaraju, tj. veoma su slični rezultatima ostalih studija iz literature koje su također provodile istraživanja učinkovitosti metode stentiranja karotide. Osim toga, naši postotci komplikacija zahvata stentiranja ne razlikuju se značajno od postotaka komplikacija nakon zahvata trombendarterektomije koji se navode u međunarodnoj literaturi, što govori u prilog usporedivosti dvije metode, ali i u prilog uspješnosti našega Centra u izvođenju samoga zahvata.

Stentiranje je manje invazivna metoda te samim time i poštenija metoda za pacijente, ali važno je pravilno odabrati pacijente podobne za takav pristup liječenju. Naglasak se stavlja na individualiziran pristup svakome pacijentu te se prije odabira metode liječenja trebaju uzeti u obzir pacijentova dob, komorbiditeti te stanje vratnih žila. Od velike je važnosti za svakoga bolesnika odabrati put liječenja koji će za njega imati najviše benefita. Ipak, najvažniju ulogu pri tome koja metoda će se odabrati u liječenju stenozne karotide ima iskustvo centra koji liječenje provodi. Ukoliko centar raspolaže sa uigranim timom stručnjaka koji imaju iskustvo izvođenja zahvata ugradnje karotidnog stenta, stentiranje je jednako sigurna i uspješna metoda liječenja kao trombendarterektomija te s pravom može biti opcija izbora za pacijente sa stenozom. Osim provedbe samoga zahvata, od izuzetne važnosti pokazao se izbor antiagregacijske terapije koju će pacijenti uzimati u periodu nakon zahvata. Standardna dvojnja antiagregacijska terapija prvoga izbora ima svoja ograničenja te nije jednako vrijedna i uspješna u prevenciji ponovnog razvoja bolesti u svih ispitanika, što je vidljivo po javljanju kliničkih komplikacija tijekom prva tri mjeseca poslije zahvata kada su pacijenti još na dvojnjoj terapiji. Osim toga, neki su pacijenti rezistentni na terapiju prve linije (klopidogrel) te se kod takvih bolesnika mora posegnuti za antiagregacijskom terapijom druge linije, tj. tikagrelorom. I postojanje takvih slučajeva mora se uzeti u obzir prilikom odabira pravovaljane terapije za pacijente. U nekih bolesnika treba razmotriti produljeno, pa čak i doživotno, davanje dvojnje antiagregacijske terapije od za sada standardnih tri mjeseca poslije zahvata zbog kasnijih javljanja progresije stenozne. Uz antiagregacijsku terapiju, za prevenciju progresije i/ili ponovnog javljanja bolesti, shodno je pacijente uputiti u važnost i nužnost promjene životnih navika, pogotovo stavljajući naglasak na dobru i redovnu kontrolu krvnoga tlaka, koja se u ovoj

studiji pokazala kao glavni čimbenik rizika za razvoj stenoze. Zaključno, naši rezultati nakon provedene ove retrospektivne studije ukazuju na niski postotak i ranih i kasnih komplikacija metode stentiranja karotidne arterije, što govori u prilog sigurnosti i uspješnosti ugradnje karotidnog stenta u centru s primjerenim iskustvom u endovaskularnom liječenju stenookluzivne bolesti karotidnih arterija.

ZAHVALE:

Na kraju ovoga diplomskoga rada prvenstveno bih se željela zahvaliti svojoj majci Dunji, bez čije bezuvjetne podrške, truda i ljubavi tijekom cijeloga moga života ne bih bila gdje sam sada niti bih pisala ovaj rad.

Veliko i neizmjereno hvala mojoj mentorici prof.dr.sc. Zdravki Poljaković, na ukazanome povjerenju, strpljenju te pomoći, što me uvela u prekrasan svijet neurologije te koja je, pored svojih mnogobrojnih obaveza, uvijek našla vremena ljubazno mi pružiti brojne korisne stručne savjete i smjernice prilikom pisanja ovoga rada te prenijeti svoje bogato znanje i iskustvo.

Hvala svim dragim prijateljima i kolegama uz koje je ovih šest godina studija prošlo puno lakše i veselije.

LITERATURA:

- 1) Shatri J, Cerkezi S, Ademi V, Reci V, Bexheti S. Anatomical variations and dimensions of arteries in the anterior part of the circle of Willis. *Folia Morphol (Warsz)*. 2019;78(2):259-266. doi:10.5603/FM.a2018.0095
- 2) Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276(6):618-632. doi:10.1111/joim.12296
- 3) Hansen ME, Valentine RJ, McIntire DD, Myers SI, Chervu A, Clagett GP. Age-related differences in the distribution of peripheral atherosclerosis: when is atherosclerosis truly premature?. *Surgery*. 1995;118(5):834-839. doi:10.1016/s0039-6060(05)80273-9
- 4) Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124(2):315-327. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
- 5) Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2034. Objavljeno 22.09.2017. doi:10.3390/ijms18102034
- 6) Mundi S, Massaro M, Scoditti E, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovasc Res*. 2018;114(1):35-52. doi:10.1093/cvr/cvx226
- 7) Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276(6):618-632. doi:10.1111/joim.12296
- 8) Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-636. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
- 9) Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW, et al. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J Vasc Surg*. 1993;17(1):152-159. doi:10.1067/mva.1993.42888
- 10) Coutts SB. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):82-92. doi:10.1212/CON.0000000000000424
- 11) Tadi P, Lui F. Acute Stroke. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 18.11.2020.

- 12) von Kummer, R. Treatment of ischemic stroke beyond 3 hours: is time really brain?. *Neuroradiology* 61, 115–117 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2122-1>
- 13) Sardar P, Chatterjee S, Aronow HD, et al. Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy for Stroke Prevention: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(18):2266-2275. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.053
- 14) Naylor AR. Endarterectomy versus stenting for stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;3(2):101-106. Objavljeno 24.02.2018. doi:10.1136/svn-2018-000146
- 15) Cui L, Han Y, Zhang S, Liu X, Zhang J. Safety of Stenting and Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(5):614-624. doi:10.1016/j.ejvs.2018.02.020
- 16) Ahn SH, Prince EA, Dubel GJ. Carotid artery stenting: review of technique and update of recent literature. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(3):288-296. doi:10.1055/s-0033-1353482
- 17) Noiphithak R, Liengudom A. Recent Update on Carotid Endarterectomy versus Carotid Artery Stenting. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(1-2):68-75. doi:10.1159/000453282
- 18) Salem MM, Alturki AY, Fusco MR, et al. Carotid artery stenting vs. carotid endarterectomy in the management of carotid artery stenosis: Lessons learned from randomized controlled trials. *Surg Neurol Int.* 2018;9:85. Objavljeno 16.04.2018. doi:10.4103/sni.sni_400_17
- 19) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis [objavljena ispravka pojavljuje se u N Engl J Med. 29.07.2010;363(5):498] [objavljena ispravka pojavljuje se u N Engl J Med. 08.07.2010;363(2):198]. *N Engl J Med.* 2010;363(1):11-23. doi:10.1056/NEJMoa0912321
- 20) Brott TG, Calvet D, Howard G, et al. Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2019;18(4):348-356. doi:10.1016/S1474-4422(19)30028-6
- 21) Janczak D, Malinowski M, Ziomek A, et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for the treatment of both symptomatic and asymptomatic patients with carotid artery stenosis: 2 years' experience in a high-volume center. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(12):1691-1695. doi:10.17219/acem/75902

- 22) Lokuge K, de Waard DD, Halliday A, Gray A, Bulbulia R, Mihaylova B. Meta-analysis of the procedural risks of carotid endarterectomy and carotid artery stenting over time. *Br J Surg*. 2018;105(1):26-36. doi:10.1002/bjs.10717
- 23) Bonati LH, Gregson J, Dobson J, et al. Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the International Carotid Stenting Study (ICSS): secondary analysis of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(7):587-596. doi:10.1016/S1474-4422(18)30195-9
- 24) Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG; CREST Investigators. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S31-S34. doi:10.1161/STROKEAHA.110.595330
- 25) Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1021-1031. doi:10.1056/NEJMoa1505215
- 26) Li Y, Yang JJ, Zhu SH, Xu B, Wang L. Long-term efficacy and safety of carotid artery stenting versus endarterectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials [objavljena ispravka pojavljuje se u PLoS One. 20.08.2018;13(8):e0202932]. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180804. Objavljeno 14.07.2017. doi:10.1371/journal.pone.0180804
- 27) Kim J, Male S, Damania D, Jahromi BS, Tummala RP. Comparison of Carotid Endarterectomy and Stenting for Symptomatic Internal Carotid Artery Near-Occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(7):1207-1212. doi:10.3174/ajnr.A6085
- 28) Carrafiello G, De Lodovici ML, Piffaretti G, et al. Carotid artery stenting: Influence of experience and cerebrovascular risk factors on outcome. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(4):421-426. doi:10.1016/j.diii.2013.12.003

ŽIVOTOPIS:

Zovem se Ivana Karla Franić. Rođena sam 10. travnja 1996. godine u Zagrebu. Godine 2015. završila sam XV. gimnaziju u Zagrebu (MIOC) te upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Odlična sam studentica sa prosjekom ocjena 4,98. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolju studenticu u ak.god. 2015./2016. te Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici u ak.god. 2019./2020. Dobitnica sam Stipendije grada Zagreba za izvrsnost.

Nakon diplomiranja idem na dvomjesečno stručno usavršavanje na Kliniku za neurologiju Helios Klinikum München West, sveučilišne bolnice Ludwigs – Maximilian Univerziteta u Münchenu.

Dugogodišnji sam član Studentske sekcije za neuroznanost, članica sam i Studentske sekcije za anesteziologiju te sam u vodstvu Studentske sekcije za ortopediju i traumatologiju. Demonstrator sam na predmetu Temelji neuroznanosti te na predmetu Patofiziologija, a bila sam demonstrator na predmetu Anatomija. Aktivni sam volonter na Tjednu mozga. Jedna sam od organizatorica Orthoweek projekta. Održala sam brojna studentska predavanja u sklopu studentskih udruga i sekcija. Članica sam studentske udruge CroMSIC te sportske udruge SportMEF.

Sudjelovala sam na brojnim domaćim i međunarodnim znanstvenim kongresima te objavila nekoliko radova, kao prvi autor, ali i kao suautor. Sudjelovala sam na nekoliko kliničkih te znanstvenih istraživanja sa profesorima našega Fakulteta.

Od početka pandemije COVID-19 aktivni sam volonter Medicinskoga fakulteta, a volontiram i na Zavodu za intenzivnu neurologiju i cerebrovaskularne bolesti na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb.

U slobodno vrijeme igram tenis i skijam, ali se bavim i drugim sportovima. Završila sam Glazbenu školu Pavla Markovca u Zagrebu te sviram klavir. Tečno govorim engleski i njemački jezik.