

Terapijske mogućnosti liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara

Osmić, Danijel

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:865232>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-01**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Danijel Osmić

**Terapijske mogućnosti liječenja akutnog
ishemijskog moždanog udara**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti s Jedinicom intenzivnog liječenja pod vodstvom prof. dr. sc. Zdravke Poljaković-Skurić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA

CVB	cerebrovaskularne bolesti	SE	sedimentacija eritrocita
MU	moždani udar	CTA	CT angiografija
IMU	ishemijski moždani udar	NOAK	novi oralni antikoagulans
TIA	tranzitorna ishemijska ataka	DOAK	direktni oralni antikoagulans
SAH	subarahnoidalno krvarenje	ASK	acetilsalicilna kiselina
ITM	indeks tjelesne mase (težine)	IVT	intravenska tromboliza
GUK	glukoza u krvi	ESO	European Stroke Organisation
CT	kompjutorizirana tomografija	iv.	intravenski
MR	magnetna rezonanca	sICH	simptomatsko intracerebralno krvarenje
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Sub-cortical Infarcts and Leukoencephalopathy	MT	mehanička trombektomija
FA	fibrilacija atrija	ICA	unutarnja karotidna arterija
PFO	perzistentni foramen ovale	MCA	srednja moždana arterija
ESUS	Embolic Stroke of Undetermined Source	BA	bazilarna arterija
EKG	elektrokardiogram	ACA	prednja moždana arterija
UZV	ultrazvuk	TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
AIMU	akutni ishemijski moždani udar	mRS	modified Rankin score
JLMU	jedinica za liječenje moždanog udara	NIHSS	National institute of health stroke scale
JIL	jedinica intenzivnog liječenja	ESO EAST	European Stroke Organisation Enhancing and Accelerating Stroke Treatment
AHA/ASA	American Heart Association / American Stroke Association	KKS	kompletna krvna slika
OHBP	objedinjeni hitni bolnički prijem	IVT	intravenska tromboliza
AIM	akutni infarkt miokarda	nCT	nativna kompjutorizirana tomografija
rtPA	rekombinantni tkivni aktivator plazminogena		

SADRŽAJ

UVOD	1
ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR	2
Definicija	2
Epidemiologija	2
Podjela	3
Uzroci i čimbenici rizika za moždani udar	4
<i>Makroangiopatija</i>	4
<i>Mikroangiopatija</i>	4
<i>Kardioembolija</i>	5
<i>Rijetki uzroci IMU-a</i>	5
<i>Kriptogeni MU</i>	5
PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE KOD SUMNJE NA AIMU	8
DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM KOD SUMNJE NA AIMU	12
Anamneza i klinički pregled	12
Laboratorijska dijagnostika	14
Neuroslikovna dijagnostika	14
REKANALIZACIJSKA TERAPIJA	16
Intravenska tromboliza	18
<i>Fibrinolitički lijekovi</i>	18
<i>Indikacije za IVT</i>	19
<i>Kontraindikacije za IVT</i>	19
<i>Komplikacije i liječenje komplikacija intravenske trombolize</i>	20
Mehanička trombektomija	21
<i>Indikacije za MT</i>	21
<i>Kontraindikacije MT</i>	22
<i>Praćenje uspješnosti MT-e</i>	22
<i>Komplikacije MT-a</i>	22
KONTROLA KVALITETE LIJEČENJA (PRAĆENJE ISHODA)	26
mRS bodovna ljestvica	27
NIHSS bodovna ljestvica	27
ESO EAST projekt	30

ZAKLJUČAK	33
ZAHVALE	34
POPIS LITERATURE	35
ŽIVOTOPIS	39

SAŽETAK

Terapijske mogućnosti liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara

Danijel Osmić

Moždani udar drugi je vodeći uzrok smrti u svijetu te treći uzrok smrti i nesposobnosti zajedno. Razlikujemo ishemijski i hemoragijski MU te subarahnoidalno krvarenje. Ishemijski moždani udar daleko je češći od hemoragijskog i subarahnoidalnog krvarenja te se ovaj rad prvenstveno bavi ishemijskim moždanim udarom. Najčešći mehanizmi nastanka ishemijskog moždanog udara su makroangiopatija, mikroangiopatija i kardioembolija, koji čine preko 65% uzroka ishemijskog moždanog udara. Optimalno liječenje bolesnika sa sumnjom na moždani udar sastoji se od adekvatnog i pravovremenog prehospitalnog zbrinjavanja te bolničkog zbrinjavanja bolesnika. Liječenje ishemijskog moždanog udara obuhvaća primarnu prevenciju, akutno liječenje te sekundarnu prevenciju. Osnovni cilj liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara su rekanalizacija i reperfuzija. Danas dostupne metode rekanalizacije obuhvaćaju intravensku trombolizu i mehaničku trombektomiju. Intravenska tromboliza je terapijski postupak primjene rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena s ciljem razgradnje tromba ili embolusa koji je uzrokovao okluziju krvne žile. Najčešće primjenjivani aktivator plazminogena je alteplaza. Glavni nedostatak intravenske trombolize je uzak vremenski prozor u kojem se alteplaza može primijeniti, a iznosi 4.5 sata od pojave simptoma. Velik problem u određivanju početka simptoma predstavljaju ishemijski moždani udari koji se javljaju u snu. Zbog uskog vremenskog prozora, međunarodne smjernice propisuju brojne relativne i apsolutne kontraindikacije za primjenu intravenske trombolize, a s ciljem očuvanja dobrog sigurnosnog profila. Najvažnije komplikacije primjene alteplaze su intracerebralno krvarenje i angioedem. Mehanička trombektomija standard je u liječenju bolesnika s okluzijom velikih krvnih žila prednje cirkulacije. Vremenski prozor mehaničke trombektomije je nešto veći nego je to slučaj kod intravenske trombolize te se može sigurno primijeniti kod odabranih bolesnika čak do 24 sata nakon pojave simptoma moždanog udara. Uspješnost rekanalizacije pomoću mehaničke trombektomije procjenjuje se pomoću TICI i eTICI skale. Učestalost najopasnije komplikacije, simptomatskog intracerebralnog krvarenja, rjeđa je kod primjene mehaničke trombektomije nego kod primjene intravenske trombolize. U praćenju funkcionalnog oporavka bolesnika nakon preboljelog moždanog udara koristimo se mRS i NIHSS ljestvicama. Iako je rekanalizacijsko liječenje revolucioniziralo zbrinjavanje bolesnika s ishemijskim moždanim udarom, ono se i dalje ne primjenjuje u dovoljnom opsegu te u sljedećim godinama očekujemo njen daljnji napredak.

KLJUČNE RIJEČI: akutni ishemijski moždani udar, rekanalizacija, intravenska tromboliza, mehanička trombektomija, simptomatsko intracerebralno krvarenje

SUMMARY

Therapeutic possibilities for the treatment of acute ischemic stroke

Danijel Osmić

Stroke is the second leading cause of death in the world and the third leading cause of death and disability combined. We distinguish three types of stroke – ischemic stroke, hemorrhagic stroke and subarachnoid hemorrhage. Ischemic stroke is far more common than hemorrhagic stroke and subarachnoid hemorrhage, and this paper primarily deals with ischemic stroke. The most common mechanisms of ischemic stroke are macroangiopathy, microangiopathy and cardioembolism, which account for over 65% of ischemic stroke causes. Optimal treatment of patients with suspected stroke consists of adequate and timely pre-hospital care and inpatient care. Treatment of ischemic stroke includes primary prevention, acute treatment, and secondary prevention. The main goals of treatment of acute ischemic stroke are recanalization and reperfusion. Today, recanalization methods include intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. Intravenous thrombolysis is a therapeutic procedure using a recombinant tissue plasminogen activator to break down a thrombus or embolus that has caused the occlusion of a blood vessel. The most commonly used plasminogen activator is alteplase. The main disadvantage of intravenous thrombolysis is the narrow time window in which alteplase can be administered, which is 4.5 hours from the onset of symptoms. Ischemic strokes, which occur in sleep, are a major problem in determining the onset of symptoms. Due to the narrow time window, international guidelines prescribe a number of relative and absolute contraindications for the use of intravenous thrombolysis, intending to maintain a good safety profile. The most important complications of alteplase are intracerebral hemorrhage and angioedema. Mechanical thrombectomy is the standard in the treatment of patients with large vessel occlusion in the anterior circulation. The time window of mechanical thrombectomy is slightly larger than that of intravenous thrombolysis and can be safely applied in selected patients up to 24 hours after the onset of symptoms. The success of recanalization by mechanical thrombectomy is assessed using the TICI and eTICI scales. The frequency of the most dangerous complication, symptomatic intracerebral hemorrhage, is less common with mechanical thrombectomy than with intravenous thrombolysis. We use mRS and NIHSS scales to monitor the functional recovery of patients after a stroke. Although recanalization treatment has revolutionized the care of patients with ischemic stroke, it is still not applied to a sufficient extent and we expect further progress in the coming years.

KEY WORDS: acute ischemic stroke, recanalization, intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy, symptomatic intracerebral hemorrhage

UVOD

Cerebrovaskularne bolesti (CVB) skupina su bolesti koje zahvaćaju moždane ili vratne krvne žile, a nastaju zbog privremene ili trajne ishemije regije mozga ili krvarenja. (1,2) Zbog ishemije ili krvarenja, određene regije mozga nisu dovoljno snabdijevane krvlju te s vremenom dolazi do odumiranja moždanih stanica. Među najvažnije cerebrovaskularne bolesti ubrajamo moždani udar (MU), stenoze krvnih žila (npr. karotidne arterije), aneurizme i vaskularne malformacije. (1) Najčešće se cerebrovaskularne bolesti manifestiraju sindromom moždanog udara. (2)

Važnost poznavanja cerebrovaskularnih bolesti leži prvenstveno u njihovoj učestalosti. Procjenjuje se da je tijekom 2019. godine, zbog posljedica cerebrovaskularnih bolesti, umrlo preko 18.6 milijuna ljudi, pri čemu se najveći mortalitet zamjećuje u istočnoj Europi i centralnoj Aziji. (3) Prema Izvješću o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2020. godini, bolesti cirkulacijskog sustava (među koje spadaju i cerebrovaskularne bolesti), s 40% ukupnog udjela u smrtnosti, nalaze se na prvom mjestu prema učestalosti. Cerebrovaskularne bolesti nalaze se na 2. mjestu vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj u 2020. godini. (4) U 2019. godini od moždanog udara u Hrvatskoj je umrlo 5180 osoba. (5)

Nadalje, zahvaljujući primarnoj i sekundarnoj prevenciji, kao i sve boljim metodama liječenja, u posljednjih 20 godina pratimo pozitivan trend smanjenja stope smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti (moždani udar) u Hrvatskoj – od 251,4/100 000 u 2000. godini, na 98,8/100 000 u 2019. godini. Nažalost, i dalje zabrinjava činjenica da se Hrvatska prema standardiziranoj stopi smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti, prema podacima Eurostata za 2017. godinu, nalazi na visokom 6. mjestu od ukupno 34 europske zemlje sa standardiziranom stopom mortaliteta od 158,4/100 000 stanovnika (standardizirano na novo europsko stanovništvo). (5)

Zahvaljujući otkriću alteplaze i njenog uvođenja u kliničku praksu 1995. godine te mehaničke trombektomije 2015. godine dolazi

do znatnog pomaka u liječenju bolesnika s moždanim udarom. Do tada je terapija moždanoga udara bila isključivo empirijska. Međutim, iako su se obje rekanalizacijske metode liječenja pokazale uspješnima i dalje se relativno nedovoljno iskorištavaju njihovi potencijali, što zbog nedovoljne edukacije stručnjaka, što zbog nedovoljne edukacije laika. Stoga je cilj u narednim godinama i desetljećima raditi na dodatnoj edukaciji laika kako bi se broj osoba koje nisu kandidati za rekanalizacijsku terapiju sveo na najmanju moguću mjeru.

ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR

Definicija

Ishemijski moždani udar (IMU) definira se kao smrt moždanog tkiva zbog neadekvatnog protoka krvi kroz regiju mozga, koji je uzrokovan okluzijom moždane ili vratne arterije odnosno, rjeđe, moždane vene. (6) Treba spomenuti i tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) koju definiramo kao kratkotrajni gubitak cerebralne ili monookularne funkcije uzrokovan žarišnim poremećajem cirkulacije, koji ne uzrokuje akutni infarkt. Simptomi TIA-e traju manje od jednog sata. (2)

Epidemiologija

Prema najnovijim podacima Global Burden of Disease iz 2019. godine, moždani udar ostaje drugi vodeći uzrok smrti i treći uzrok smrti i nesposobnosti zajedno u svijetu. (7,8) Pretpostavlja se da godišnje 12.2 milijuna ljudi oboli od moždanog udara (uključujući i hemoragijski MU), odnosno da svake 3 sekunde jedna osoba oboli od moždanog udara (MU). (8) Preko 100 milijuna ljudi u svijetu živi s posljedicama MU-a, a taj se broj u posljednjih 30 godina udvostručio. Gotovo 80% MU javlja se u osoba s niskim ili umjerenim apsolutnim kardiovaskularnim rizikom. Također zabrinjava i činjenica da će jedna od četiri osobe doživjeti moždani udar nekada u svome životu, što je povećanje za preko 50% u posljednjih 15 – 20 godina. Moždani se udar, iz razloga što se više od 60% slučajeva MU javlja u osoba mladih od 70 godina, više ne smatra bolešću starije životne dobi. (8) Incidencija MU zadnjih je godina u porastu, poglavito zbog starenja populacije, ali isto tako raste i incidencija u mladih osoba u zemljama sa srednjim i niskim prihodima. IMU je učestaliji, ali hemoragijski MU je odgovoran za više smrti i godina života koje su izgubljene zbog prijevremene smrti ili nesposobnosti. (9) U 2019. godini, IMU činio je 62.4% svih slučajeva MU, slijedi hemoragijski MU s 27.9% te subarahnoidalno krvarenje (SAH) s 9.7%. (7)

Pet vodećih rizičnih čimbenika koji se povezuju s MU uključuju visoki sistolički arterijski tlak, visoki indeks tjelesne težine (ITM), povišene vrijednosti glukoze u krvi (GUK) natašte, zagađenje okoliša i pušenje. (8)

Podjela

Velika etiološka heterogenost IMU-a zahtijeva razvrstavanje pacijenata u homogene kategorije sa specifičnim fenotipskim, patofiziološkim, terapijskim i prognostičkim odlikama što je i osnova etiološke klasifikacije IMU-a. Fenotipska klasifikacija pruža sažetak patoloških laboratorijskih nalaza organiziranih u glavne etiološke kategorije ne uzimajući u obzir najvjerojatniji uzrok u slučaju prisutnosti višestrukih etiologija. S druge strane, uzročna klasifikacija promatra najvjerojatniji uzrok pomoću procesa odlučivanja koji zahtijeva integraciju kliničkih, laboratorijskih i slikovnih metoda.

Osnova za današnju klasifikaciju vuče još iz 1958. godine kada je Nacionalni institut za neurološke bolesti i sljepoću (National Institute for Neurological Disorders and Blindness, NINDB) predstavio klasifikaciju svih poznatih cerebrovaskularnih bolesti. NINDB klasifikacija imala je četiri osnovne etiološke kategorije:

1. tromboza s aterosklerozom,
2. moždana embolija,
3. drugi uzroci,
4. moždani infarkt nepoznata uzroka.

MU koji bi započeo tijekom spavanja ili 1 sat nakon razbuđivanja sugerirao je trombozu s aterosklerozom, dok je brzi nastup simptoma i nedostatak upozoravajućih simptoma sugerirao na emboliju iz srea.

Tijekom 60-ih i 70-ih godina prošloga stoljeća napredak u slikovnoj dijagnostici, poglavito kompjutorizirane tomografije (CT) i angiografije doveo je do potrebe za daljnjim unaprjeđenjem ove klasifikacije pa je tako The Harvard Cooperative Stroke Registry 1978. godine kategorizirao sve pacijente u jednu od triju skupina:

1. tromboza velike arterije,
2. lakunarni infarkti,
3. embolija.

Šira dostupnost ehokardiografije i Doppler ultrazvuka dovela je do sve češćeg otkrivanja lakunarnih infarkata, ateroskleroze velikih ekstrakranijalnih arterija i embolusa iz srea.

Tako nastaje nova klasifikacija, koju donosi Stroke Data Bank te se IMU klasificira u:

1. tromboza velike arterije,
2. infarkt s ponavljajućom arterijskom patologijom ili arterijska embolija,
3. embolija povezana sa srčanom ili arterijskom embolijom,
4. lakunarni infarkt,
5. infarkt nepoznata uzroka,
6. infarkt s normalnim angiogramom,
7. moždana embolija nepoznata uzroka (kriptogeni MU). (10)

U kliničkoj se praksi danas ishemijski MU razvrstava prema TOAST klasifikaciji, nastaloj na temelju kliničkog ispitivanja liječenja moždanog udara (eng. Trial of Org 10172 Acute Stroke Treatment) koja dijeli ishemijski IMU u pet osnovnih kategorija:

1. infarkti zbog ateroskleroze ili embolije velikih krvnih žila,
2. kardioembolijski moždani udar,
3. lakunarni infarkti koji su posljedica okluzije malih penetrantnih arterija,
4. infarkti kao posljedica drugih uzroka, i
5. infarkti nepoznatog uzroka – kriptogeni MU. (11,12)

Uzroci i čimbenici rizika za moždani udar

Osnovni mehanizmi nastanka MU jesu makroangiopatija (aterotromboembolija), mikroangiopatija (aterotromboembolija) i kardioembolija te oni čine oko 65% uzroka MU-a i TIA-e. U oko 30% pacijenata se ne može odrediti osnovni uzrok ishemije te tada govorimo o kriptogenom MU, odnosno embolijskom MU nepoznatog izvora. U preostalih 5% pacijenata, IMU nastaje zbog rijetkih uzroka. Otkrivanjem točnog etiopatogenetskog mehanizma, možemo bolje predvidjeti ishod i odrediti terapiju. Cilj nam je potvrditi jedan od osnovnih mehanizama nastanka ishemijskog MU-a ili TIA-e, a to su makroangiopatija, mikroangiopatija i kardioembolija jer su oni odgovorni za nastanak oko 65% IMU-a ili TIA-e. (2)

Prepoznato je nekoliko rizičnih čimbenika koji povećavaju vjerojatnost nastanka MU u pojedinca. Razlikujemo modifizirajuće i nemodifizirajuće rizične čimbenike. Među najvažnije nemodifizirajuće čimbenike ubrajamo dob bolesnika, spol bolesnika te genetske čimbenike. Među najvažnije čimbenike na koje možemo utjecati ubrajamo osobnu anamnezu arterijske hipertenzije odnosno krvnog tlaka od 160/90 mmHg ili više, nedovoljnu redovnu tjelesnu aktivnost, visok omjer apolipoproteina B prema apolipoproteinu A1, neuravnoteženu prehranu, visok omjer struka i bokova, psihološki stres i depresiju, pušenje, srčane poremećaje poput atrijske fibrilacije i prethodnog infarkta miokarda, prekomjerno konzumiranje alkohola te šećernu bolest. Pokazalo se da hipertenzija nosi najveći rizik za razvoj MU-a. (13) Ostali potencijalni rizični čimbenici uključuju opstruktivnu apneju tijekom spavanja, kroničnu upalu, periodontalne bolesti i kroničnu bolest bubrega. (14) Osim toga, pojedine studije pokazale su povezanost između prolaznog povećanja incidencije MU-a i izloženosti zagađenju zraka. (15)

Makroangiopatija

Ateroskleroza uzrokuje većinu, točnije oko 30% retinalnih i cerebralnih ishemija. Ateromi obično zahvaćaju velike i srednje velike arterije, poglavito na luku aorte, bifurkaciji zajedničke karotidne arterije i ishodištu unutarnje karotidne arterije, u sifonu i u bazilarnoj arteriji. (2) Jedan od čestih uzroka IMU-a je embolus koji polazi s ateroma na navedenim mjestima. U pacijenata s aterosklerozom, IMU može nastati i kao posljedica nastanka tromba kada je lipidna jezgra aterosklerotskog plaka izložena krvnoj struji. Ovi trombi onda mogu okludirati aterosklerotsku krvnu žilu ili embolizirati prema distalno. U zapadnim populacijama, najčešća lokacija aterosklerotskog plaka koji može uzrokovati IMU je na unutarnjoj karotidnoj arteriji, neposredno nakon bifurkacije zajedničke karotidne arterije. (13) Stenoza intrakranijalnih arterija rijetka je u bijelaca (5 – 10% IMU-a), dok je puno češća kod osoba žute rase (30 – 50% IMU-a). (2,13)

Mikroangiopatija

Bolest malih krvnih žila zahvaća manje arterije i arteriole koje opskrbljuju mozak. Bolest malih krvnih žila može se manifestirati na nekoliko načina – lakunarni MU, leukoaraijoza (promjene bijele tvari koje se vide kao hiperintenziteti na T2 sekvenci MR-a ili hipodenziteti na CT-u), cerebralna mikrokrvarenja i intracerebralno krvarenje. (13) Ipak, najčešći mehanizam nastanka MU-a kao posljedice bolesti malih krvnih žila je hijalina arterioskleroza (lipohijalinoza). (2) Lipohijalinozi su najpodložnije male krvne žile koje polaze s mnogo većih krvnih žila Willisova kruga, a krvlju opskrbljuju duboke subkortikalne strukture (bazalni gangliji, talamus, duboka bijela tvar) i moždano deblo. (2,13) Lipohijalinoza je dodatno izražena u osoba oboljelih od dijabetesa i arterijske hipertenzije. (2) U lipohijalinozi dolazi do zamjene glatkih mišićnih stanica u stijenci arterija hijalinom tvari pri čemu dolazi do suženja lumena, gubitka elastičnosti i tortuoznosti. Posljedična ishemija onda dovodi do nastanka lakunarnih infarkta. (2)

Ateroskleroza velike krvne žile s okluzijom perforantne (male) krvne žile također može biti uzrok lakunarnog MU. U rijetkim slučajevima, monogenetski poremećaji poput CADASIL-a mogu uzrokovati bolest malih krvnih žila. CADASIL se prezentira migrenom na koju se nastavlja lakunarni infarkt i nakon toga demencija. (13)

Kardioembolija

Najčešći uzrok kardioembolijskog MU-a je nevalvularna fibrilacija atrija (FA). (2) FA zbog neučinkovite kontrakcije atrija dozvoljava usporavanje protoka krvi, posebice u lijevoj aurikuli, što omogućava stvaranje tromba i njegovu embolizaciju u cerebralnu ili sistemsku cirkulaciju. (13) I permanentna, i paroksizmalna fibrilacija atrija povećavaju rizik kardioembolijskog MU-a. FA povećava taj rizik za oko 5 puta, a kada nastupi, takav MU ima veću vjerojatnost trajnog i težeg hendikepa u odnosu na MU drugih etiologija. (2) Učestalost FA raste s dobi, ali ipak ne dovodi do proporcionalnog rasta učestalosti kardioembolijskog MU-a. (2,13) Rizik za razvoj IMU-a u pacijenata s FA može se procijeniti pomoću CHA₂DS₂-VASc zbroja (**Tablica 4.**), koji uzima u obzir dob, osobnu anamnezu MU-a, spol, diabetes mellitus, hipertenziju, zatajenje srca i vaskularnu bolest. Pomoću CHA₂DS₂-VASc zbroja možemo probrati pacijente s FA kojima bi koristila primjena antikoagulantne terapije.

Osim FA, etiološki čimbenik u nastanku kardioembolijskog MU-a mogu biti perzistentni foramen ovale (PFO), infektivni endokarditis i hipokinezija miokarda. PFO je prisutan u oko 25% odrasle populacije, a važan je entitet jer omogućuje prolazak tromba koji su nastali u venama nogu ili zdjelice u arterijsku cirkulaciju. Takav prolazak tromba često se naziva paradoksalnom embolijom. (2,13) Bakterijski endokarditis može uzrokovati septične emboluse koji onda uzrokuju IMU. Osim povećanog rizika za nastanak IMU-a, bakterijski endokarditis se povezuje s povećanim rizikom hemoragijske transformacije nakon IVT-a. Hipokinezija miokarda odnosi se na smanjenu pokretljivost miokarda koja može nastati nakon infarkta

miokarda, a koja pogoduje nastanku muralnog tromba i embolizaciji u moždanu cirkulaciju. (13)

Rijetki uzroci IMU-a

Rijetke uzroke moždanog udara dijelimo na neupalne i upalne bolesti krvnih žila, poremećaje zgrušavanja krvi i ostalo.

- **neupalne bolesti krvnih žila:** disekcije arterija, fibromuskularna displazija, reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom, vaskulopatija izazvana zračenjem, Moyamoya bolest te Fabryjeva bolest.
- **upalne bolesti krvnih žila:** izolirani angitis (vaskulitis) središnjega živčanoga sustava, temporalni (gigantocelularni) arteritis, cerebralni vaskulitis povezan s infekcijama, cerebralni vaskulitis povezan s toksinima te cerebralni vaskulitis povezan s neoplazmama.
- **protrombotički poremećaji:** mutacije gena koje mogu uzrokovati povećanu sklonost zgušavanju krvi (npr. mutacija faktora V Leiden, deficijencija proteina C), antifosfolipidni sindrom te srpasta anemija.
- **ostali poremećaji:** moždani udar povezan s migrenom, tromboza cerebralnih vena i venskih sinusa. (2)

Kriptogeni MU

Kada u mladih bolesnika bez klasičnih rizičnih čimbenika za MU ne možemo sa sigurnošću definirati uzrok ili kada u starijih bolesnika postoje dva ili više uzroka MU-a govorimo o kriptogenom MU-u. Danas se u literaturi sve češće rabi pojam ESUS (engl. Embolic Stroke of Undetermined Source). ESUS, za razliku od definicije kriptogenog MU-a, ima preciznije definirane kriterije i omogućuje bolju selekciju terapije za sekundarnu prevenciju. Važna je karakteristika ESUS-a to što imaju veći rizik za recidiv u odnosu na aterotromboembolijske ili mikroangiopatske MU-ove. (2)

Dijagnoza kriptogenog MU-a postavlja se isključenjem lakunarnoga MU-a MR-om, znatnih aterosklerotičnih promjena vratnih arterija i luka aorte angiografskim metodama ili UZV-om te kardiogene etiologije EKG-om i ehokardiografijom. (2)

Tablica 1. Uzroci ishemijske u arterijskoj ili venskoj cirkulaciji mozga i oka. (2)

Etiologija	Primjeri
<i>Makroangiopatija</i>	<ul style="list-style-type: none"> • arterio-arterijska embolija • okluzivna tromboza • hemodinamički poremećaj (low-flow)
<i>Mikroangiopatija</i>	<ul style="list-style-type: none"> • hijalina arterioskleroza • amiloidna angiopatija • mikroateromi • CADASIL
<i>Kardioembolija</i>	<ul style="list-style-type: none"> • fibrilacija atrija • kongestivno zatajivanje srca • infarkt miokarda • umjetna valvula • perzistentni foramen ovale („paradoksalna embolija“) • endokarditis • miksom atrija
<i>Upalne bolesti arterija (arteritisi)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • arteritis divovskih stanica • SLE • antifosfolipidni sindrom • sustavni nekrotizirajući vaskulitis • sarkoidoza • Behçetova bolest • infektivni arteritis
<i>Hematološki poremećaji</i>	<ul style="list-style-type: none"> • anemija srpastih stanica • leukemije • trombofilije • anemija zbog manjka željeza
<i>Kongenitalni poremećaji</i>	<ul style="list-style-type: none"> • fibromuskularna displazija • Marfanov sindrom • Ehlers-Danlosov sindrom
<i>Trauma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • disekcija aorte • penetrantna ozljeda vrata • fraktura baze lubanje
<i>Metabolički poremećaji</i>	<ul style="list-style-type: none"> • homocistinurija • Fabryjeva bolest • mitohondrijska encefalopatija (MELAS)
<i>Ostali uzroci</i>	<ul style="list-style-type: none"> • infekcije • postiradijacijske promjene • vazospazam • tumori • trudnoća

PREHOSPITALNO ZBRINJAVANJE KOD SUMNJE NA AIMU

Optimalno zbrinjavanje pacijenata s akutnim moždanim udarom ovisi o brzom prepoznavanju simptoma (od strane samog pacijenta ili prolaznika), brze mobilizacije hitne medicinske pomoći i transporta u centar u kojem je moguće pružiti najbolju 24-satnu njegu. Brzina i učinkovitost u inicijalnom zbrinjavanju, dijagnozi i komunikaciji značajne su komponente koje pridonose njezi pacijenata s AIMU-om u prehospitalnim uvjetima. Najveća komponenta koja pridonosi odgodi između pojave simptoma i definitivne terapije nalazi se između pojave simptoma i dolaska na hitni prijem. (10)

Osnovne komponente prehospitalnog zbrinjavanja pacijenta s AIMU-om uključuju:

1. brzo prepoznavanje simptoma MU-a od strane samog pacijenta ili članova obitelji,
2. prvi kontakt sa zdravstvenom skrbi (npr. poziv 112 ili 194),
3. otpremanje adekvatnog tima (TI) hitne pomoći,
4. prepoznavanje MU-a,
5. obavještanje bolničkog tima o nadolazećem pacijentu sa simptomima MU-a. (10)

Osnovne komponente zbrinjavanja pacijenta s AIMU na hitnom prijemu uključuju:

1. trijažu,
2. evaluaciju i početno zbrinjavanje,
3. usmjeravanje dijagnostike i zbrinjavanje pacijenta s obzirom na to radi li se o ishemiji ili hemoragiji
4. zaprimanje bolesnika na odjel, Jedinicu za liječenje moždanog udara (JLMU) ili Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL). (10)

Vjerojatno najveća komponenta u prehospitalnom odgađanju je nemogućnost pacijenta ili njegove obitelji da prepozna simptome MU i adekvatno reagira (10). Iz tog razloga, Američko udruženje za srce / Američko udruženje za moždani udar (engl. American Heart Association / American Stroke Association, AHA/ASA) snažno preporučuje (razred preporuka I, razina dokaza B) organiziranje javnih edukacijskih programa s ciljem povećanja korištenja izvanbolničke hitne službe, smanjenja vremena između pojave simptoma i dolaska u OHBP te povećanja pravovremene primjene trombolize i trombektomije. Ti javni edukacijski programi odnose se na laike, liječnike, bolničko osoblje te zdravstvene radnike u izvanbolničkoj hitnoj službi kako bi se adekvatno prepoznalo simptome MU-a i onda adekvatno reagiralo. (16) Iste smjernice preporučaju djelatnicima izvanbolničke hitne službe korištenje ljestvica (npr. C-STAT (engl. Cincinnati stroke triage assessment tool), RACE (engl. Rapid arterial occlusion evaluation scale), FAST-ED (engl. Field assessment stroke triage for emergency destination), LAMS (engl. Los Angeles motor scale) i NIHSS (engl. National institutes of health stroke scale)) za prepoznavanje MU-a. (16,17) Spomenute ljestvice nažalost još uvijek nisu općeprihvaćene u Hrvatskoj te nisu u širokoj uporabi. Kod nas se uglavnom koristi NIHSS ljestvica. AHA/ASA ne može dati preporuku o korištenju jedne od navedenih ljestvica. (17) Usporedba ljestvica nalazi se u **Tablici 2.**

Nakon prepoznavanja simptoma MU-a od strane zdravstvenih djelatnika u sklopu izvanbolničke hitne službe slijedi stabilizacija bolesnika i poduzimanje mjera kako bi se postavila dijagnoza sindroma MU-a. Obavezno je pristupiti ABC protokolu uz mjerenje vitalnih znakova i mjerenja saturacije krvi kisikom (pulsna oksimetrija). Slijedi kontinuirani srčani monitoring, mjerenje glukoze u krvi (GUK) pomoću glukometra, otvaranje barem jednog venskog puta te prema potrebi primjena kisika. Te je mjere potrebno učiniti za vrijeme transporta pacijenta u specijalizirani centar, osim ako ne bude potrebe za mjerama resuscitacije. Važno

je napomenuti da ove početne mjere zbrinjavanja ne smiju odgoditi transport bolesnika. Još jedna od ključnih zadaća prehospitalnog zbrinjavanja bolesnika je pokušati odrediti točno vrijeme nastupa bolesnikovih simptoma, odnosno vrijeme kada je zadnji puta viđen bez simptoma, jer je to ključna informacija prilikom izbora terapije u bolesnika. Tada je važno od samog bolesnika ili obitelji pokušati saznati ostale relevantne podatke vezane uz bolesnika, npr. je li bolesnik već prebolio MU, boluje li od šećerne bolesti ili fibrilacije atrijske, koji povećavaju vjerojatnost za MU u ovog bolesnika. (10)

Za vrijeme transporta treba posebnu pažnju posvetiti stabilizaciji, odnosno treba pratiti vrijednosti krvnoga tlaka, hidrataciju i GUK. Ne preporuča se primjena lijekova za snižavanje krvnoga tlaka u prehospitalnim uvjetima jer se na temelju kliničke slike ne može razlikovati ishemijski od hemoragijskog MU-a za što je potrebna neuroslikovna dijagnostika (CT, MR). Ovisno o postojanju hemoragijskog odnosno ishemijskog moždanog udara na CT-u ili MR-u ovisit će agresivnost kontrole krvnoga tlaka u bolesnika. Hipoglikemija je stanje koje može oponašati simptome MU-a te ju treba isključiti i/ili liječiti. Hipoglikemiju je lako isključiti mjerenjem GUK-a pomoću glukometra. (10) Ukoliko se dokaže hipoglikemija, a simptomi MU-a perzistiraju, optimalno je primijeniti 50 mL 50%-tne glukoze s nastavkom infuzije 10%-tne glukoze do potpunog razbuđivanja bolesnika. (10,18) Kao druga linija zbrinjavanja hipoglikemije nameće se intramuskularna primjena glukagona. Treba izbjegavati primjenu otopine glukoze bolesnicima kod kojih se sumnja na MU, a kojima nije dokazana hipoglikemija jer se porast GUK-a povezuje s lošijim ishodom nakon IMU-a. Kada govorimo o resuscitaciji volumena u pacijenata sa sumnjom na MU, infuzije glukoze poput 5%-tne glukoze treba primjenjivati samo u bolesnika kojima je dokazana hipoglikemija. Za nadoknadu tekućine u bolesnika sa sumnjom na MU treba izabrati kristaloidne otopine poput 0,9%-tne otopine NaCl (fiziološka otopina). (10)

AHA/ASA snažno preporučuje (razred preporuka I, razina dokaza B) obavještanje specijaliziranog centra u koji će bolesnik biti prevezen kako bi se mobilizirao bolnički tim prije samog dolaska bolesnika. (16) Slijedi što brži transport bolesnika u bolnicu, po mogućnosti unutar sat vremena od nastupa simptoma u urbanim sredinama, odnosno unutar 3 sata od nastupa simptoma u ruralnim sredinama. Obavještanje bolnice o prispjeću pacijenta treba obaviti za vrijeme transporta pacijenta, a nakon postavljanja snažne sumnje na MU. (16) Na taj način moguće je skratiti vrijeme od dolaska do CT-a (engl. door-to-imaging), odnosno od dolaska do primjene trombolize (engl. door-to-needle). (10)

Bolnički hitni prijem još je jedno mjesto gdje može doći do odgađanja pružanja adekvatne i pravovremene skrbi bolesniku. Zbog toga se po dolasku u bolnicu preporuča praćenje hodograma postupaka, koji je sličan onom u slučaju akutnog infarkta miokarda (AIM) ili politraume. (10,19)

- 0 – 10 minuta od dolaska u bolnicu:
 - osigurati praćenje bolesnika, EKG, saturaciju kisikom,
 - utvrditi vitalne funkcije, kratak neurološki pregled i procjenu NIHSS-a,
 - ustanoviti točno vrijeme početka simptoma bolesti,
 - otvaranje dvaju venskih putova,
 - uzimanje uzoraka krvi za kompletnu krvnu sliku, trombocite, protrombinsko vrijeme, rutinsku biokemiju i njihova hitna analiza,
 - glikemija iz prsta,
 - isključiti mogućnost trudnoće.
- 10 – 25 minuta od dolaska u bolnicu:
 - učiniti CT mozga,
 - EKG,
 - utvrditi uključujuće i isključujuće kriterije za primjenu rTPA-a,
 - ponovno mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled.
- 25 – 60 minuta od dolaska u bolnicu:
 - završen opis učinjenog CT-a mozga,
 - pregled laboratorijskih rezultata,

- ponovno mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled,
- donošenje odluke o primjeni rtPA-a. (10,19)

Zaključno, adekvatno prehospitalno zbrinjavanje bolesnika, poglavito brzo prepoznavanje simptoma MU-a i brzi transport u bolnicu, ključno je za poboljšanje šansi za povoljan ishod u bolesnika sa simptomima MU-a. Adekvatno prehospitalno zbrinjavanje bolesnika sa simptomima MU-a također skraćuje i vrijeme do primjene rekanalizacijske terapije (IVT ili MT) što također utječe na konačni ishod u bolesnika. (20)

Tablica 2. Usporedba osjetljivosti, specifičnosti te pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti bodovnih ljestvica. (17)

Bodovna ljestvica	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Pozitivna prediktivna vrijednost (%)	Negativna prediktivna vrijednost (%)
C-STAT	70	86,6	/	/
RACE	85	68	42	94
FAST-ED	60	89	72	82

DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM KOD SUMNJE NA AIMU

Klinički pristup pacijentu sa sumnjom na akutni ishemijski moždani udar započinje ranim prepoznavanjem simptoma te što bržim reagiranjem i prijevozom pacijenta do mjesta liječenja. (12) Međutim, da stanje nije idealno pokazuju rezultati presječnog istraživanja koji pokazuju kako se dijagnoza AIMU-a propusti postaviti u svakog osmog pacijenta sa simptomima akutnog neurološkog deficita. Od tih propuštenih, čak jedna trećina pacijenata mogla je biti liječena danas dostupnim terapijskim metodama. (21) Glavni razlozi za odgađanje dolaska u bolnicu uključuju nedovoljno poznavanje simptoma MU-a, nedostatak kontakta ili nedostupnost zdravstvene službe, nedovoljno shvaćanje ozbiljnosti stanja, težinu simptoma, doba dana u kojem se pojavljuju simptomi i sl. Ovi razlozi nažalost se odnose i na populaciju Hrvatske, posebice u ruralnim područjima gdje preopterećenost obiteljskih liječnika i pokrivenost velikog područja uz njihov manjak uvelike otežavaju brzu reakciju. (12)

Najnovije smjernice o ranom liječenju akutnog moždanog udara Američkog udruženja za moždani udar (AHA/ASA) iz 2019. godine preporučuju uporabu akronima FAST (engl. Face, Arms, Speech, Time to call) za što ranije prepoznavanje simptoma akutnog moždanog udara. (16) U Hrvatskoj se, osim navedenog, preporučuju i drugi akronimi – GROM (Govor, Razumijevanje, Oduzetost, Minute su važne) i UDAR (Utrnulost udova, Disfunkcija govora, Asimetrija lica, Reagirajte odmah). Odmah po prepoznavanju simptoma MU-a, pacijente je potrebno uputiti u bolnicu na obradu i liječenje, a prije toga je potrebno isključiti hipoglikemiju kao mogućí uzrok akutnog neurološkog deficita. (12) Moždani udar se u Hrvatskoj smatra prvim stupnjem hitnosti. (12)

Anamneza i klinički pregled

Kada se radi o neurološkom pacijentu, kao npr. pacijentu s akutnim neurološkim deficitom, anamneza je ključna za postavljanje ispravne i pravodobne dijagnoze. U slučaju bolesnika kod kojeg sumnjamo na AIMU, najčešće će biti potrebno anamnestičke podatke dobiti od obitelji i prijatelja, odnosno slučajnih prolaznika koji su svjedočili događaju jer bolesnik sam nekada ne može dati relevantne podatke. (22)

Jedno od prvih pitanja koja treba postaviti je “kada su nastupili simptomi odnosno kada je pacijent zadnji put viden zdrav?” Tada je, ukoliko je vrijeme poznato, potrebno točno vrijeme zabilježiti u medicinsku dokumentaciju. U slučaju da je vrijeme nastupa simptoma nepoznato, jer su simptomi nastupili tijekom sna odnosno pacijent se probudio s neurološkim deficitom ili nitko nije prisustvovao kada su simptomi nastupili, kao vrijeme nastupa simptoma uzima se vrijeme kada je pacijent stvarno zadnji put viden zdrav (npr. vrijeme kada je noću koristio toalet ili kada je zadnji put telefonirao). (22) Vrijeme nastupa simptoma ključna je informacija jer određuje zadovoljava li pacijent vremenske kriterije za trombolizu među pacijentima s dijagnozom IMU-a. (23)

Dalje nas zanima kojom brzinom su nastali simptomi u bolesnika. Simptomi u slučaju MU-a su obično akutni i naglo nastali, iako postoje iznimke poput prodromalnih simptoma u slučaju okluzije bazilarne arterije. (22) Simptomi koji se najčešće prijavljuju su hemipareza, hemianestezija, afazija, homonimna hemianopsija i vidno-prostorna dezorijentacija. (2,13) U slučaju postupnog nastupa simptoma treba pomišljati na alternativne dijagnoze, poput stanja koja oponašaju MU. (22) Stanja koja oponašaju MU (engl. stroke mimics) čine 20 – 25% svih akutnih prezentacija u hitnoj neurološkoj ambulanti. Najčešći su konvulzije, sinkopa, sepsa, migrenska glavobolja i tumori mozga. (13,22)

Sljedeće što nas zanima je postojanje značajne povijesti bolesti te lijekovi koje bolesnik uzima. Stoga je važno uvijek uzeti kratku osobnu i

obiteljsku anamnezu, posebice vezanu za vaskularne rizične čimbenike jer može utjecati na kliničko rasuđivanje. Najznačajniji rizični čimbenici na koje treba obratiti pažnju uključuju pušenje cigareta, hipertenziju, hiperkolesterolemiju, diabetes mellitus, srčane bolesti, periferne vaskularne bolesti te ovisnost o drogama. Isto tako, istovremeno postojanje stenoze karotidne arterije ili fibrilacija atriya može uputiti na mogući uzrok MU-a. Potrebno je saznati i koje lijekove bolesnik uzima jer su pojedini lijekovi koje bolesnik uzima (npr. oralna antikoagulantna terapija) kontraindikacija za primjenu trombolize. (22)

Klinički pregled bolesnika započinjemo inicijalnom ABC procjenom, odnosno procjenom otvorenosti dišnog puta, disanja i cirkulacije. Slijedi orijentacijski neurološki pregled kojim gledamo stanje svijesti, poremećaje ravnoteže te lateralizaciju voljnih pokreta. Procjenjuje se da će do 80% pacijenata s AIMU-om imati povišen arterijski tlak (sistolički tlak ≥ 140 mmHg), koji će se spontano popraviti u sljedećih tjedan dana, ali je povezan s lošijim ishodom. Povišena tjelesna temperatura je također česta, a može biti posljedica drugih stanja poput aspiracijske pneumonije, infekcije mokraćnog sustava ili infektivnog endokarditisa. (22)

Nakon inicijalne evaluacije, detaljnim i strukturiranim neurološkim pregledom treba ustanoviti koji je vaskularni teritorij zahvaćen te kvantificirati fizički deficit pomoću NIHSS bodovne ljestvice. (22) Preporučuje se da svi liječnici koji se bave zbrinjavanjem bolesnika sa sindromom MU-a upoznaju s NIHSS bodovnom ljestvicom. Sâm izračun može se provesti u manje od 5 minuta, a koristan je prije svega jer pomaže razlučiti MU od stanja koja sličje MU. (23)

S obzirom na vaskularni teritorij zahvaćen MU-om, razlikujemo lakunarne sindrome, sindrome prednje (karotidne) cirkulacije i sindrome stražnje (vertebrobazilarne) cirkulacije. Lakunarni MU najčešće su neprepoznati jer nastaju u područjima koja nisu funkcionalno značajna pa ih često nazivamo i tihim MU-om. Klinička slika sindroma prednje cirkulacije ovisi o tome koja

je arterija zahvaćena, tako je u slučaju infarkta u području irigacije prednje cerebralne arterije izraženija pareza noge nego ruke, dok je u slučaju infarkta u području irigacije srednje cerebralne arterije izraženija pareza ruke nego noge. (2)

Iako su anamneza i klinički pregled ključni u postavljanju dijagnoze MU-a, njihov je nedostatak što se nikakvim kliničkim testom ne može razlučiti ishemijski od hemoragijskog MU-a. Iz tog je razloga, u svakog pacijenta s akutno nastalim neurološkim deficitom potrebno učiniti minimalno nativni CT (nCT) mozga ili MR mozga, ovisno o dostupnosti. (13) MR ima bolju rezoluciju nego nCT, ali nCT je brži, dostupniji, jeftiniji te se može učiniti u pacijenata s implantiranim uređajima (npr. pacemaker) i u pacijenata s klaustrofobijom. (23)

Laboratorijska dijagnostika

Prema smjernicama AHA/ASA, jedina nužna pretraga prije neuroslikovne dijagnostike je određivanje glukoze u krvi (GUK) jer stanje hipoglikemije može oponašati simptome MU-a. (22) Danas se međutim ustalio određeni broj rutinskih pretraga koje je nužno odrediti bolesniku s MU-om. To su kompletna krvna slika (KKS), sedimentacija eritrocita (SE), GUK, ureja, elektroliti u serumu, koagulogram, lipidogram, srčani enzimi i analiza urina. (2) Svrha ovih laboratorijskih pretraga je otkriti stanja koja oponašaju MU, dijagnosticirati komorbiditete poput ishemije miokarda te otkriti potencijalne kontraindikacije za trombolitička terapiju. Ovdje je važno napomenuti i da do sada nije otkriven niti jedan specifičan biomarker koji bi potvrdio ili poboljšao dijagnostičku sigurnost anamneze i kliničkog pregleda. (23) Navedenim pretragama razriješit ćemo i dilemu o postojanju eventualne bubrežne lezije koja može biti potencijalna kontraindikacija za primjenu kontrastnog sredstva. Danas se, međutim, zna da je koncept kontrastom inducirane nefropatije preuveličan. (22)

Neuroslikovna dijagnostika

Prilikom dolaska bolesnika sa sumnjom na AIMU u specijalizirani centar, obavezno je učiniti sljedeće dijagnostičke radiološke pretrage – nativni pregled mozga kompjutoriziranom tomografijom (nCT) i CT angiografiju (CTA) karotidnih i intrakranijskih krvnih žila. Te je pretrage poželjno učiniti unutar 20 minuta od nastupa simptoma, odnosno neposredno nakon dolaska bolesnika u objedinjeni hitni bolnički prijam (OHBP). (24)

Pitanja na koja želimo odgovoriti pomoću nCT-a uključuju pitanja mogućeg intrakranijskog krvarenja, odnosno postojanja hemoragijskog MU-a te postojanje alternativnih dijagnoza koje su mogle uzrokovati neurološki deficit u pacijenta. To su ujedno isključni faktori za aktivno liječenje IVT-om i MT-om. (24) Nativni CT mozga će ishemiju prikazati kao hipodenznu zonu ili se ishemija uopće neće prikazati. Treba napomenuti i da se ishemija neće vidjeti na nCT-u u prvih 7 – 24 sata. Hematom će se, s druge strane, prikazati odmah, najčešće kao homogena hiperdenzna zona u moždanom parenhimu (hemoragijski MU) ili u subarahnoidalnom prostoru (SAH). (2) Osim toga, na nCT-u će radiolog učiniti ASPECTS (engl. Alberta stroke program early CT score) analizu. ASPECTS ljestvica koristi se za procjenu ranih ishemijskih promjena (**Tablica 3.**). Ukoliko je opseg demarkiranog infarkta prema ASPECTS ljestvici jednak ili manji od 5, tada se ne preporučuje aktivno liječenje MT-om. (24)

Kada se nCT-om eliminiraju isključni čimbenici (intrakranijsko krvarenje, stanja koja mogu oponašati AIMU i ASPECTS ≤ 5), a i dalje postoji sumnja na AIMU, treba pristupiti na CTA karotidnih i intrakranijskih arterija. Cilj CT angiografije je procjena mjesta okluzije. Osim toga, procjenjujemo i kolateralnu cirkulaciju mozga kojom procjenjujemo očekivanu brzinu razvoja infarkta kod pacijenata. Ukoliko se CT angiografijom utvrdi okluzija krvne žile koja je uzrok infarkta, potrebno je procijeniti je li bolesnik kandidat za MT. (24)

Ukoliko je prošlo više od 6 sati od nastupa simptoma, osim nCT-a i CTA-e, obavezno treba učiniti CT perfuziju (CTP) ili MR difuzijske snimke (DWI-MR) kako bi se procijenio opseg moždanog tkiva koje se potencijalno može spasiti, odnosno kako bi se procijenilo je li pacijent kandidat za MT. U slučaju primjene MR difuzije, koristi se kratak protokol koji traje oko 15 minuta i uključuju dvije sekvencije – DWI i FLAIR. Analizom moždanog parenhima na tim sekvencijama može nam pružiti informaciju o približnom vremenu nastanka simptoma te tamo utjecati na izbor metode liječenja. Hiperintenziteti zbog hipoperfuzije mozga se na FLAIR sekvenciji vide nakon 4.5 – 12 sati od nastupa simptoma, dok se na DWI sekvencijama vide u roku nekoliko minuta. Postojanje hiperintenzivnih zona na FLAIR sekvenciji upućuje nas da nije preporučljivo primijeniti IVT zbog povećanog rizika od nastanka intracerebralnog krvarenja. (24)

Tablica 3. ASPECTS ljestvica za procjenu ranih ishemijskih promjena na nCT-u. (24)

Zahvaćena regija	Bod
Basalni gangliji	
C – kaudatna jezgra	-1
L – lentiformna jezgra	-1
I – inzula	-1
IC – kapsula interna	-1
Subganglijska područja	
M1 – frontalni operculum	-1
M2 – anteriorni segment temporalnog režnja	-1
M3 – posteriorni temporalni režanj	-1
Supraganglijska područja	
M4 – srednji frontalni girus	-1
M5 – superiorni frontalni girus	-1
M6 – supramarginalni i angularni girus	-1

REKANALIZACIJSKA TERAPIJA

Liječenje pacijenata s MU-om obuhvaća primarnu prevenciju IMU-a, liječenje akutnog IMU-a i TIA-e te sekundarnu prevenciju IMU-a. (2) Glavnina ovog dijela odnosit će se na liječenje akutnog IMU-a, no spomenut će se i primarna i sekundarna prevencija.

Primarna prevencija IMU-a uključuje mjere kojima nastojimo smanjiti utjecaj čimbenika rizika, te se fokusiramo na one koje možemo modificirati jer su oni odgovorni za 90% svih slučajeva MU-a. (2) Razlikujemo čimbenike rizika koje možemo modificirati i čimbenike rizika koje ne možemo modificirati. U čimbenike rizika koji se mogu modificirati ubrajamo arterijsku hipertenziju, pušenje, konzumaciju droga, prekomjernu tjelesnu masu, fizičku neaktivnost, dislipidemiju, diabetes mellitus, bolesti srca i perifernih krvnih žila, hiperkoagulabilna stanja te uzimanje kontracepcije. Kao najvažniji čimbenik rizika na koji možemo djelovati ističe se arterijska hipertenzija. Tu je važno spomenuti i povišenu tjelesnu masu i prekomjeran unos soli koji pridonose razvoju arterijske hipertenzije. Smanjenje rizika od MU-a povezano s arterijskom hipertenzijom može se stoga pripomoći adekvatnom prehranom (redukcija tjelesne mase i redukcija unosa soli) i redovitom tjelesnom aktivnošću. Apsolutni rizik za razvoj moždanog udara jednak je apsolutnom riziku za bilo koji kardiovaskularni incident te se stoga određuje na jednak način. (2,13) Za određivanje ukupnog kardiovaskularnog rizika koristimo se SCORE2 tablicama Europskog kardiološkog udruženja (engl. European Society of Cardiology, ESC). U Hrvatskoj se koristimo tablicama za zemlje visokog rizika. Ukupni kardiovaskularni rizik računa se iz nekoliko parametara – spola, dobi, vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka, statusa pušenja te vrijednosti ne-HDL kolesterola (računa se tako da se od vrijednosti ukupnog kolesterola oduzme

vrijednost HDL kolesterola). Kada se svi parametri unesu u SCORE2 tablicu dobije se apsolutni rizik koji govori kolika je vjerojatnost da će pacijent u sljedećih 10 godina doživjeti fatalni ili nefatalni kardiovaskularni incident. (25) U primarnoj prevenciji preporučuje se uzimanje acetilsalicilne kiseline u dozi od 100 mg, ukoliko ne postoji znatan rizik za gastrointestinalno krvarenje. (2) Osim arterijske hipertenzije, važno je spomenuti fibrilaciju atrijsku (FA) i asimptomatsku stenozu karotidnih arterija kao značajne rizične čimbenike kod kojih je potrebno izvagati rizike i koristi mogućih intervencija. (2) Fibrilacija atrijska smatra se najvažnijim rizičnim čimbenikom za nastanak IMU-a u starijih osoba, pogotovo jer prevalencija raste s dobi. (13) U slučaju FA, koristimo se dostupnim tablicama rizika kojima procjenjujemo rizik za nastanak MU-a. Najpoznatija je CHA₂DS₂-VASc tablica rizika kojom identificiramo pacijente kod kojih je nužna intervencija s ciljem sprječavanja nastanka MU-a (**Tablica 4.**). S obzirom na rezultat procjene rizika, odlučujemo se na uvođenje oralne antikoagulantne terapije (OAC) kod pacijenata s CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, acetilsalicilne kiseline (ASK) kod pacijenata s CHA₂DS₂-VASc = 1, ili ne uvodimo nikakvu antikoagulantnu odnosno antiagregacijsku terapiju kod pacijenata s CHA₂DS₂-VASc = 0. (12) Međutim, kako su rizici za krvarenje podjednaki kod antikoagulantne i antiagregacijske terapije, danas je OAC prvi izbor za sve pacijente s FA, osim za pacijente s najnižim stupnjem rizika kod kojih uopće ne treba uvoditi antitrombolitičku terapiju. (2) Rizik za krvarenje u pojedinog pacijenta procjenjuje se pomoću HAS-BLED izračuna (**Tablica 5.**). (2) Ovdje treba napomenuti da visoki HAS-BLED zbroj nije kontraindikacija za primjenu OAC, već služi za prepoznavanje pacijenata s visokim rizikom od krvarenja i modifikaciju čimbenika rizika za krvarenje. (12)

Antikoagulantni lijekovi koji se danas najčešće upotrebljavaju su novi ili direktni oralni antikoagulansi (NOAK ili DOAK) i bolja su alternativa varfarinu (antagonist vitamina K) za većinu pacijenata. Za razliku od lijekova iz skupine antagonista vitamina K (varfarin),

novi antikoagulansi nude stabilnu razinu antikoagulacije uz fiksno djelovanje lijeka i bolju suradljivost pacijenata. Na našem su tržištu dostupni apiksaban, dabigatran i rivaroksaban. Dabigatran je direktni inhibitor trombina, dok su ostali inhibitori faktora Xa. (12)

Tablica 4. Procjena čimbenika rizika od MU u pacijenata s FA pomoću CHA₂DS-VASc. (12)

Čimbenik rizika	Bod
C kongestivno zatajenje srca	1
H hipertenzija	1
A dob > 75 godina	2
D šećerna bolest	1
S preboljeni moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka ili tromboembolija	2
V vaskularna bolest	1
A dob 65 – 74 godine	1
S ženski spol	1

Tablica 5. Klinički čimbenici važni za procjenu rizika od krvarenja u pacijenata s FA prema HAS-BLED. (12)

Klinički čimbenik	Bod
H hipertenzija	1
A poremećena jetrena i bubrežna funkcija (svaka po jedan bod)	1 ili 2
S moždani udar	1
B krvarenje	1
L labilna vrijednost INR	1
E starija dob > 65 godina	1
D lijekovi ili alkohol (svako po jedan bod)	1 ili 2

Krajnji cilj liječenja AIMU-a uključuje oslobađanje arterijske okluzije (rekanalizacija) te ponovno uspostavljanje moždanog krvnog protoka (reperfuzija) što je prije moguće kako

bi se smanjila ozljeda mozga i poboljšali ishodi. Određeni udio hipoperfundiranoga tkiva u izravnom je riziku od trajnog gubitka funkcije, poznato kao ishemijska penumbra, te je upravo to tkivo koje želimo spasiti ponovnim uspostavljanjem arterijske cirkulacije. S druge strane, ishemijskom jezgrom definiramo područje mozga zahvaćeno nepovratnom ishemijom te ga kao takvo ne možemo spasiti reperfuzijom. S vremenom će se i područje penumbre nepovratno promijeniti. Stoga je važno zapamtiti da ranija reperfuzija vodi prema boljem ishodu u pacijenata s AIMU-om. (26) Sam koncept ishemijske penumbre uveli su Astrup i suradnici 1981. godine definiravši je kao hipoperfundirano moždano tkivo koje se može oporaviti ukoliko se normalizira perfuzija. (27,28) Ukoliko ne dođe do reperfuzije, stanice u zoni penumbre postupno će nekrotizirati. (2) Važno je znati i da taj period postupne nekrotizacije penumbre može potrajati više od 12 sati od početka simptoma. (27)

Metode rekanalizacije koje su danas dostupne uključuju:

- A. intravensku trombolizu, i
- B. mehaničku trombektomiju. (26)

Sekundarna prevencija AIMU-a uključuje liječenje i rehabilitaciju pacijenata koji su preboljeli moždani udar ili TIA-u kako bi se spriječili ponovni moždani udar ili TIA. Osim toga, u sekundarnu prevenciju možemo ubrojiti i identifikaciju te liječenje osoba koje su pod vrlo visokim rizikom od nastanka moždanog udara kako bi se spriječio njegov nastanak. Najvažnija mjera koju provodimo u svih pacijenata je propisivanje lijekova. Ostale metode uključuju promjenu načina života (prestanak pušenja, uključivanje redovne fizičke aktivnosti u svakodnevne aktivnosti, redukcija tjelesne težine, promjena prehrane), liječenje popratnih bolesti koje su čimbenici rizika (arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, hiperlipidemija, srčane bolesti i fibrilacija atrijska) te kirurške intervencije (npr. endarterektomija). (29)

Najvažniji lijek koji se propisuje u sekundarnoj prevenciju MU-a i TIA-e je acetilsalicilna kiselina u dozi od 75 do 100 mg. (29) Osim

ASK, upotrebljavaju se i tiklodipin, klopidogrel i dipiridamol. (29) Pokazalo se da je kombinacija ASK i sporo otpuštajućeg dipiridamola učinkovitija od primjene samo ASK ili dipiridamola, ali kombinacija ASK i klopidogrela nije učinkovitija od same ASK. (29–33)

Intravenska tromboliza

Pod pojmom intravenska tromboliza (IVT) podrazumijevamo intravensku primjenu fibrinolitičkih lijekova sa svrhom razgradnje tromba koji je uzrokovao okluziju krvne žile koja opskrbljuje mozak. Fibrinolitički lijekovi (fibrinolitici) brzo razgrađuju trombe tako što ubrzavaju stvaranje serinske proteaze plazmina iz prekursora plazminogena. (34) Fibrinolitici koji su danas dostupni za intravensku trombolizu su alteplaza i tenekteplaza. (13) Međutim, jedino je alteplaza registrirana za primjenu u liječenju AIMU-a. (2,35) Općenito je IVT s rekombinantnim aktivatorom tkivnog plazminogena (rtPA) učinkovita u pacijenta s akutnim ishemijskim moždanim udarom do 4.5 sata nakon nastupa simptoma. (20)

Fibrinolitički lijekovi

Alteplaza je glikoprotein koji se proizvodi metodom rekombinantne DNA. Ima nizak afinitet za plazminogen, a visok za fibrin te je relativno neaktivna u sistemskoj cirkulaciji. Kada se veže za fibrin u trombu, koji je uzrokovao okluziju krvne žile, se aktivira te katalizira pretvaranje plazminogena u plazmin čime otapa ugrušak fibrina. Brzo se oslobađa iz krvi, a metabolizira se prvenstveno u jetri. Vrijeme poluživota je oko 5 minuta što znači da je nakon 20-ak minuta gotovo i nema u plazmi. (36,37) Preporučena doza alteplaze je 0.9 mg/kg tjelesne težine (maksimalna doza: 90 mg) s time da se 10% doze aplicira kao intravenski bolus tijekom 1 minute, dok se preostala doza aplicira kao intravenska infuzija tijekom 60 minuta. (38) Liječenje alteplazom se preporučuje započeti unutar 60 minuta od dolaska pacijenta u bolnicu, što bi trebalo biti dovoljno da se postavi dijagnoza AIMU-a i evaluiraju moguće kontraindikacije za trombolizu alteplazom. (39)

Tenekteplaza je modificirana verzija alteplaze s tri točkaste mutacije koje kao posljedicu imaju veću molekulu s duljim vremenom poluživota (17 minuta). Osim toga, važna odlika tenekteplaze je i visoka selektivnost

prema fibrinu, za razliku od alteplaze koja ima srednju selektivnost prema fibrinu. Navedene karakteristike omogućuju davanje tenekteplaze u bolusu. (36) Preporučena doza tenekteplaze je 0,25 mg/kg tjelesne težine (maksimalna doza: 25 mg) u bolusu intravenski. (35)

Indikacije za IVT

Prije odluke o tome je li pacijent kandidat za intravensku trombolizu potrebno je saznati kada je pacijent zadnji put bio zdrav, odnosno nije pokazivao znakove moždanog udara (engl. *last known well*). (13) Trenutne smjernice Europske organizacije za moždani udar (ESO) iz 2021. godine preporučuju primijeniti IVT u svih pacijenata s AIMU-om starijih od 18 godina koji se javljaju unutar 4,5 sata od nastupa simptoma koji nemaju kontraindikacije za primjenu intravenske trombolize alteplazom, te kojima je nativnim CT-om isključena prisutnost intrakranijskog krvarenja. (35)

Dodatno se, prema novim smjernicama (35), za IVT možemo odlučiti:

1. u pacijenta s AIMU-om koji se javljaju 4,5 – 9 sati od nastupa simptoma (poznato vrijeme nastupa simptoma) koji imaju nepodudaranje infarciranog dijela moždanog parenhima i penumbre na CT-u ili MR-u, i kojima MT nije indicirana ili nije planirana
2. u pacijenata s AIMU-om koji se javljaju nakon buđenja (engl. *stroke on awakening from sleep*), koji su zadnji put viđeni zdravi (engl. *last known well*) prije više od 4,5 sata, koji imaju nepodudaranje infarciranog dijela moždanog parenhima i penumbre na DWI-FLAIR MR-u i kojima MT nije indicirana ili nije planirana

IVT tenekteplazom se preporučuje jedino u pacijenata s AIMU-om koji se prezentiraju unutar 4,5 sata od nastupa simptoma i koji imaju okluziju velike krvne žile, a kandidati su za MT nakon intravenske trombolize. (35)

Kontraindikacije za IVT

Osim zakašnjelog dolaska u bolnicu, primjena IVT alteplazom ili tenekteplazom ima i druga ograničenja koja su uvjetovana povećanim rizikom od intracerebralnog (transformacija ishemijskog u hemoragijski MU) ili sistemskog krvarenja. (13) Razlikujemo apsolutne i relativne kontraindikacije za primjenu IVT.

Prema AHA/ASA smjernicama (16,19), apsolutne kontraindikacije za primjenu IVT-a su sljedeće:

- preboljeli ishemijski MU ili teža trauma glave unatrag 3 mjeseca
- intrakranijska ili intraspinalna operacija unatrag 3 mjeseca
- intrakranijsko krvarenje u osobnoj anamnezi
- maligna bolest gastrointestinalnog (GI) trakta ili krvarenje iz GI trakta unutar 21 dan
- intraaksijalna intrakranijska neoplazma
- akutno intrakranijsko ili subarahnoidalno krvarenje
- akutna hemoragijska dijateza
- international normalized ratio (INR) > 1,7, PV > 15 sec, ili aPTV > 40 sec
 - broj trombocita < $100 \times 10^9/L$
 - antikoagulacija s direktnim inhibitorom trombina ili direktnim inhibitorom faktora Xa (osim ako su svi testovi, uključujući aPTV, INR, PV i specifični testovi (npr. aktivnost direktnog inhibitora faktora Xa), normalni ili pacijent nije uzео lijek u posljednjih 48 sati i ima normalnu bubrežnu funkciju)
 - terapijska doza niskomolekularnog heparina unutar 24 sata
- akutni infektivni endokarditis
- akutna disekcija luka aorte

Ovdje je važno napomenuti kako čekanje nalaza koagulacije ne smije odgoditi IVT, osim u slučaju pacijenta za kojega znamo da je na antikoagulantnoj terapiji ili ima trombocitopeniju. U svim ostalim slučajevima intravenska terapija prekida se tek kada i ako dobijemo nalaze koagulacije (PV, INR, aPTV, trombociti). (16)

Prilikom odabira pacijenata koji su pogodni za primjenu IVT-a, važno je odvagati moguće koristi i rizike te na temelju toga donijeti odluku. Sigurnost i/ili učinkovitost trombolize u ovim slučajevima može biti upitna. (16,40)

Prema AHA/ASA smjernicama (16,19), relativne kontraindikacije za primjenu IVT-a su sljedeće:

- opsežna operacija ili trauma (ne uključujući traum u glave) unutar 14 dana
- hemoragijska dijateza ili koagulopatija u osobnoj anamnezi
- maligna bolest bilo kojeg sija
- moždano mikrokrvarenje u osobnoj anamnezi
- GI krvarenje unazad više od 21 dan ili genitourinarno krvarenje (isključujući menstruaciju) u osobnoj anamnezi
- trombu u lijevom atriju ili ventrikulu
- trudnoća ili rano postpartalno razdoblje (< 14 dana nakon porođaja)
- nedavna punkcija arterije (< 7 dana) na nekompresibilnom mjestu
- NIHSS > 25 tri sata nakon nastupa simptoma
- akutni perikarditis
- intrakranijska stanja koja mogu povećati rizik od krvarenja (npr. velike aneurizme moždanih arterija, vaskularne malformacije)

Tešku hipo- ili hiperglikemiju (GUK < 2,8 mmol/L ili GUK > 22,2 mmol/L) te visoku hipertenziju > 185/110 mmHg treba korigirati prije aplikacije alteplaze. (16)

Komplikacije i liječenje komplikacija intravenske trombolize

Prilikom liječenja pacijenata s AIMU-om, uvijek treba razmišljati i o mogućim nuspojavama, odnosno komplikacijama trombolitičke terapije. Tim koji skrbi o pacijentu mora biti upoznat s tim komplikacijama, mora ih znati prepoznati i liječiti. Najvažnije komplikacije primjene alteplaze uključuju intracerebralno krvarenje i angioedem. (41) Kao komplikacije spominju se i ekstrakranijska krvarenja i reperfuzijska ozljeda, no one su znatno rjeđe. (42)

Angioedem

Orolingvalni angioedem koji se javlja nakon aplikacije alteplaze može biti bilateralni ili unilateralni, a obično se radi o blažoj prezentaciji stanja. Ukoliko se radi o unilateralnom angioedemu, onda je uobičajeno zahvaćena strana jezika kontralateralna zahvaćenju hemisferi mozga. Angioedem se javlja u 1.3 do 5.1% slučajeva. Rizik za javljanje angioedema se povećava ukoliko pacijent uzima ACE inhibitore (ACEI) te u slučaju frontalnog ili inzularnog MU-a. (42) Angioedem orofarinksa može kompromitirati dišni put te ga stoga treba prepoznati i brzo reagirati. (41) Prema trenutnim smjernicama AHA/ASA (16), zbrinjavanje ove komplikacije započinjemo prekidanjem infuzije alteplaze te prekidanjem uzimanja ACE inhibitora ukoliko ih je pacijent uzimao. Nastavljamo primjenom 125 mg metilprednizolona iv., 50 mg difenhidramina iv. te 50 mg ranitidina iv. U slučaju daljnjeg pogoršanja angioedema treba primijeniti 0.3 mL adrenalina (0.1%) sc. ili 0.5 mL preko komorice. Osim navedenih lijekova, u uporabi je i ikatibant (inhibitor CI esteraze) u dozi od 3 mL (30 mg) sc. u području abdomena. Endotrahealna intubacija nije nužna ukoliko je edem ograničen na prednji dio jezika i usne, dok će brza progresija (unutar 30 minuta) edema na larinks, nepce, dno usne šupljine ili orofarinks vjerojatno zahtijevati intubaciju. Najboljom opcijom se pokazala fiberoptička intubacija u budnom stanju, dok se krikotiroidotomija ne preporuča.

Intrakranijsko krvarenje

Od svih komplikacija vezanih uz trombolizu, intracerebralno krvarenje najznačajnije pridonosi morbiditetu i mortalitetu. Simptomatsko intracerebralno krvarenje (sICH) definiramo kao bilo koju neurološku promjenu ili kao porast NIHSS zbroja za 4 ili više praćenim nalazom intracerebralnog krvarenja na CT-u ili MR-u. (42) Na sICH treba posumnjati u slučaju nagle neurološke deterioracije ili naglo nastale glavobolje. (40) Čim posumnjamo na sICH treba prekinuti s infuzijom alteplaze dok se ono ne isključi.

Odmah treba izvaditi krv i poslati je na analizu, tražeći slijedeće nalaze – kompletna krvna slika (KKS), PV/INR, aPTV, fibrinogen te krvna grupa i Rh-faktor. Jednom kad se postavi dijagnoza sICH-a treba primijeniti 10 jedinica krioprecipitata (koji sadrži faktor VIII) tijekom 10 do 30 minuta, a dodatnu dozu ćemo primijeniti ukoliko je vrijednost fibrinogena manja od 1.5 g/L. Osim krioprecipitata, AHA/ASA preporučuje i primjenu 1000 mg traneksamične kiseline iv. tijekom 10 minuta. Nakon početne stabilizacije pacijenta treba zatražiti konzultaciju hematologa i neurokirurga, te nastaviti sa suportivnim mjerama koje uključuju kontrolu krvnog tlaka, intrakranijskog tlaka, tlaka moždane perfuzije, srednjeg arterijskog tlaka, tjelesne temperature i glukoze u krvi. (16)

Mehanička trombektomija

Endovaskularno liječenje, odnosno mehanička trombektomija (MT) revolucionizirala je liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara u pacijenata s proksimalnom okluzijom u prednjoj cirkulaciji (tzv. velike krvne žile) te se danas smatra standardom u liječenju tih pacijenata. (2,41,43) U velike krvne žile ubrajamo unutarnju karotidnu arteriju (ICA), srednju moždanu arteriju (MCA) i bazilarnu arteriju (BA), međutim MT je indicirana samo pri okluziji unutarnje karotidne arterije i srednje moždane arterije. Za trombektomiju bazilarne arterije nema dovoljno dokaza o učinkovitosti. (2)

U samim počecima endovaskularna intervencija nije se pokazala superiornijom u usporedbi sa standardnim liječenjem. Kao razlog tomu, danas smatramo da se radilo o manjku slikovnih metoda za selekciju pacijenata, slabu uporabu potpornica za vađenje ugruška, slab odaziv te dugo vrijeme rekanalizacije. Od tada, studije su pokazale dramatično poboljšanje funkcionalnog oporavka pacijenata s okluzijom velike krvne žile podvrgnutih endovaskularnom liječenju. Klinička studija MR CLEAN bila je prva takva studija koja je pokazala učinkovitost i pozitivne rezultate glede mehaničke trombektomije. (41) Tek nakon 2015. godine, objavom niza randomiziranih kliničkih pokusa (44–48), MT postaje standardom liječenja pacijenata s proksimalnom okluzijom u prednjoj cirkulaciji. (49)

Indikacije za MT

MT indicirana je u pacijenata koji se javljaju unutar 6 sati od nastupa simptoma, a koji imaju okluziju u proksimalnom dijelu velikih krvnih žila prednje cirkulacije (unutarnja karotidna arterija i M1 segment srednje moždane arterije (MCA)). Iako je razina dokaza slaba, AHA/ASA preporučuje MT u slučaju okluzije distalne MCA, prednje cerebralne arterije (ACA) i okluzije velike krvne žile u vertebrobazilarnoj cirkulaciji. Unatoč povoljnim ishodima, MT nije alternativa za IVT alteplazom te je treba

primijeniti u pacijenata u kojih je IVT indicirana bez obzira na mogućnost izvođenja MT. MT se preporučuje i u pacijenata koji nisu kandidati na IVT. (38)

Nakon početnih studija koje su pokazale učinkovitost MT unutar 6 sati od nastupa simptoma, daljnje studije su pokazale da se vremenski prozor može produžiti u odabranih pacijenata. Tu se ističu DAWN i DEFUSE 3 studije koje su koristile složene slikovne tehnike kako bi identificirale pacijente s okluzijom velike krvne žile i s povoljnim kliničko-slikovnim profilom te su oni tako postali najbolji kandidati za revaskularizaciju MT-om izvan vremenskog prozora od 6 sati. (38) U DAWN studiji, pacijenti koji su se javili 6 – 24 sata od nastupa simptoma su odabirani koristeći DWI-MR-om ili CTP-om, dok su u DEFUSE 3 studiji izabrani pacijenti koji su se javili 6 – 16 sati od nastupa simptoma te imali povoljan slikovni profil (na temelju nepodudaranja infarciranog dijela moždanog parenhima i penumbre te maksimalne veličine ishemijske jezgre). Stoga se u kliničkoj praksi MT izvan vremenskog prozora od 6 sati preporučuje pacijentima koji zadovoljavaju kriterije DAWN i DEFUSE 3 studije (**Tablica 6.**). (38) Ipak, treba napomenuti da se broj pacijenata s povoljnim slikovnim profilom smanjuje s vremenom tako da u konačnici u samo oko 7%, odnosno oko 13% pacijenata u slučaju korištenja permisivnih kriterija bude indicirano primijeniti MT u produženom vremenskom prozoru do 24 sata od nastupa simptoma. (13,50)

Ovdje treba napomenuti i da u slučaju AIMU-a, IVT ostaje standardom liječenja u pacijenata koji nemaju kontraindikacije za IVT, dok se MT onda može primijeniti kao pomoćna terapija trombolizi. (13)

Kontraindikacije MT

Općenito gledajući, mehanička trombektomija ima malo kontraindikacija u pacijenata s proksimalnom okluzijom prednje cirkulacije i dobrom premorbidnom funkcijom. Pacijenti koji nisu kandidati za IVT alteplazom zbog rizika od krvarenja, a imaju proksimalnu okluziju, obično su kandidati za MT. (13)

Praćenje uspješnosti MT-e

Procjena tehničke uspješnosti rekanalizacije se provodi u angiosali neposredno nakon učinjenog endovaskularnog zahvata pomoću TICI bodovne ljestvice (engl. *Thrombolysis In Cerebral Infarction*). Postoji i eTICI ljestvica kojom procjenjujemo opseg rekanalizacije i reperfuzije na suptraksijskim snimkama. TICI bodovnu ljestvicu (**Tablica 7.**) koristimo za standardizaciju stupnjeve reperfuzije, a razlikujemo stupnjeve od izostanka perfuzije (TICI 0) do potpune perfuzije (TICI 3). TICI stupnjevi 2B i 3 obično označavaju uspješnu reperfuziju. (51)

Osim TICI bodovne ljestvice, u procjeni kliničkog ishoda nakon učinjene MT-e koristi se i NIHSS bodovna ljestvica (**Tablica 9.**) i to neposredno nakon obavljenog zahvata, tijekom boravka pacijenta u bolnici, prije otpusta iz bolnice te nakon provedene rehabilitacije. Na kontrolnim neurološkim pregledima prije otpusta iz bolnice i 90 dana nakon provedene mehaničke trombektomije, obavezno se procjenjuje stupanj invalidnosti bolesnika temeljem mRS bodovne ljestvice (**Tablica 8.**).

Komplikacije MT-a

Pravovremena primjena fibrinolitika i MT drastično su poboljšale izgleda za preživljenje pacijenata s AIMU-om. Međutim, koristi ovih oblika liječenja obvezuju oprezno postproceduralno praćenje u jedinicama intenzivne njege ili posebnim jedinicama za MU. Rano prepoznavanje komplikacija MT-a može poboljšati pacijentove neurološke izgleda.

Ove komplikacije ugrubo se mogu podijeliti u dvije kategorije:

1. **intraproceduralne komplikacije**, uglavnom povezane s mjestom punkcije – oštećenje krvne žile, hematoma prepone, disekcija,
2. **postproceduralne komplikacije** – reperfuzijska ozljeda i moždani edem. (52)

Simptomatsko intracerebralno krvarenje (sICH) je komplikacija koje se najviše bojimo. (52) Učestalost sICH nakon IVT-a procjenjuje se na 7.6%, odnosno 4.4% u slučaju MT. (53) Klinički značajno sICH obično se javlja brzo nakon reperfuzijskog liječenja, s time da se većina fatalnih krvarenja javlja unutar 24 sata od provedene MT-e. sICH definiramo, prema European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) i Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) kao krvarenje povezano sa značajnim kliničkim pogoršanjem koje zamjećujemo kao pogoršanje od ≥ 4 boda na NIHSS bodovnoj ljestvici. Treba spomenuti i subarahnoidalno krvarenje (SAH), koje također može nastati kao posljedica MT-e. SAH nakon MT-e nastaje zbog penetrirajuće ili disecirajuće ozljede krvne žile kateterom ili kao posljedica rastezanja penetrantne krvne žile zbog trakcije velikih krvnih žila Willisova kruga tijekom izvlačenja tromba kateterom. Osnovni patofiziološki mehanizam koji dovodi do nastanka ICH-a nakon MT-a je disrupcija krvno-moždane barijere zbog ishemijske i mehaničke ozljede endotela što potom dovodi do povećane tkivne permeabilnosti. Na sICH stoga treba posumnjati u svih pacijenata s naglim poremećajem svijesti, novonastalom glavoboljom, mučninom i povraćanjem ili naglim porastom krvnog tlaka nakon revaskularizacije. Tada je važno, nakon početne respiratorne i hemodinamske stabilizacije pacijenta, učiniti hitni CT mozga kako bi se potvrdilo intracerebralno krvarenje. U slučaju potvrđenog ICH-a na CT-u, preporučuje se agresivno snižavanje krvnog tlaka kako bi se spriječilo daljnje napredovanje krvarenja. Indicirana je hitna neurokirurška konzultacija. (52)

Najbolji prognostički čimbenik dobrog ishoda u pacijenata podvrgnutih MT-u je uspješna rekanalizacija okludirane moždane krvne žile. Međutim, unatoč uspješnoj rekanalizaciji, u 3% pacijenata se javlja reokluzija tretirane krvne žile. Reokluzija krvne žile najčešće se javlja unutar 48 sati od uspješno provedene mehaničke trombektomije. Na reokluziju treba posumnjati u svih pacijenata koji se klinički pogoršaju nakon početnog poboljšanja nakon MT-a. (52)

Tablica 6. Kriteriji DAWN i DEFUSE 3 studija. (38)

Kriteriji DAWN studije
<ul style="list-style-type: none">• AIMU s okluzijom intrakranijalnog dijela ICA ili okluzijom M1 segmenta MC• dob \geq 80 godina, NIHSS \geq 10 i veličina jezgre infarkta $<$ 21 mL• dob $<$ 80 godina, NIHSS \geq 10 i veličina jezgre infarkta $<$ 31 mL• dob $<$ 80 godina, NIHSS \geq 20 i veličina jezgre infarkta 31 – 51 mL• mRS zbroj prije nastupa simptoma \leq 1• odsutnost infarkta koji zahvaća više od jedne trećine vaskularnog teritorija MCA na nativnom CT-u ili MR-u• liječenje može započeti unutar 6 – 24 sata od nastupa simptoma odnosno zadnjeg videnog zdravog stanja
Kriteriji DEFUSE 3 studije
<ul style="list-style-type: none">• AIMU s okluzijom cervikalnog ili intrakranijalnog dijela ICA ili okluzijom M1 segmenta MCA• volumen jezgre infarkta $<$ 70 mL, omjer ishemijskog tkiva i volumena infarkta \geq 1.8, volumen ishemijske penumbre \geq 15 mL• NHISS \geq 6• mRS zbroj prije nastupa simptoma \leq 2• liječenje može započeti unutar 6 – 16 sata od nastupa simptoma odnosno zadnjeg videnog zdravog stanja

Tablica 7. TICI i eTICI bodovne ljestvice. (24,41)

TICI	Radiološke karakteristike
0	Nema perfuzije distalno od mjesta okluzije.
1	Penetracija s minimalnom perfuzijom. Kontrast prolazi opstrukcijom, ali se ne prikaže cijeli vaskularni bazen distalno od mjesta okluzije.
2	Parcijalna perfuzija. Kontrast prolazi opstrukcijom i vizualizira se vaskularni bazen distalno od okluzije. Međutim, protok kontrasta u distalnom vaskularnom bazenu je sporiji nego u drugim, neopstruiranim žilama.
2A	Prikaže se samo 2/3 sveukupnog vaskularnog teritorija.
2B	Potpuna vizualizacija vaskularnog teritorija, ali sa sporijim punjenjem nego normalno.
3	Potpuna perfuzija. Prikaže se cijeli vaskularni teritorij s normalnim protokom.

eTICI	Opseg reperfuzije
0	Neuspješna reperfuzija (0%).
1	Redukcija tromba bez reperfuzije distalnih arterija (0%).
2A	Reperfuzija od 1 do 49% teritorija.
2B50	Reperfuzija 50 do 66% teritorija.
2B67	Reperfuzija 67 do 89% teritorija.
2C	Reperfuzija od 90 do 99% teritorija.
3	Potpuna reperfuzija (100%).

KONTROLA KVALITETE LIJEČENJA (PRAĆENJE ISHODA)

Moždani udar ima velik utjecaj na kvalitetu života pacijenta samog, njegovu obitelj i karijeru, ali i na cjelokupnu zajednicu. Težina nesposobnosti povezana je s volumenom i lokacijom okluzije, a na nju utječu stanje pacijenta prije moždanog udara te funkcionalna rezerva. Standard za određivanje funkcionalnog statusa pacijenata nakon preboljelog MU-a postala je modified Ranking Scale (mRS) koja ima važno mjesto i u praćenju bolesnika u kliničkim studijama. Osim mRS-a, manje poznate ljestvice poput PROMIS10, neuroQOL i EQ5D također se sve češće koriste u kliničkim istraživanjima. Terapija se u kliničkim istraživanjima, ali i u kliničkoj praksi smatra uspješnom ukoliko se nakon liječenja MU-a postigne mRS između 0 i 2, odnosno zadržavanje funkcionalne neovisnosti. Međutim, treba uzeti u obzir da je mRS 3 (npr. potrebna je pomoć oko kuhanja i pospremanja kućanstva) bolji ishod liječenja od mRS 5 ili 6 te se također u određenim situacijama može smatrati uspjehom liječenja. Ponekad je također teško procijeniti i funkcionalni status pacijenata prije MU-a što također treba uzeti u obzir prilikom određivanja uspješnosti terapije. (13)

Yuhui i suradnici pratili su pacijente koji su primili rekanalizacijsku terapiju između siječnja 2010. i srpnja 2018. godine u Pekinškoj bolnici. Sveukupno je u istraživanju sudjelovalo 141 pacijent s AIMU-om, od čega je 64 primilo IVT, 57 MT, dok je 20 pacijenata primilo kombiniranu terapiju (IVT + MT). Povoljan ishod ($mRS \leq 2$) zamijećen je u 57.8% pacijenata liječenih IVT-om, 45.6% pacijenata liječenih MT-om te 40% pacijenata liječenih kombiniranom terapijom. (54)

Pri praćenju uspjeha rekanalizacijske terapije u bolesnika s okluzijom velike krvne žile, Hui i suradnici su pregledom literature došli do slijedećih zaključaka (55):

1. kombinirana terapija (IVT + MT) se pokazala najučinkovitijom u ovih bolesnika jer ne povećava sveukupnu smrtnost nakon 90 dana i ne povećava rizik od nastanka sICH,
2. IVT se pokazala najmanje učinkovitom terapijom s obzirom na neurološke funkcije, ali istovremeno ima najmanji rizik od nastanka sICH,
3. MT se pokazala najmanje sigurnom terapijskom opcijom s obzirom na ukupni mortalitet nakon 90 dana,
4. kombinirana terapija (IVT + MT) ima veću vjerojatnost postići revaskularizaciju nego IVT bez MT.

mRS bodovna ljestvica

Modified Ranking Scale (mRS) jedna je od često korištenih bodovnih ljestvica u neurologiji. Najčešće se koristi u procjeni onesposobljenosti ili ograničenja pacijenata u svakodnevnom aktivnostima koje su uzrokovane preboljenim MU-om ili nekim drugim neurološkim uzrokom. U široj je uporabi kao mjera za procjenu kliničkog ishoda u kliničkim ispitivanjima MU-a. Skala se kreće u vrijednosti od 0 do 6, a prikazana je u **Tablici 8.** (56)

Tablica 8. mRS bodovna ljestvica za procjenu premorbidne invalidnosti bolesnika. (56)

Bod	Status bolesnika
0	Bez simptoma.
1	Bez značajnog invaliditeta. Sposoban izvoditi uobičajene dnevne aktivnosti unatoč blagim simptomima.
2	Blaga invalidnost. Sposoban obavljati osnovne dnevne zadatke i potrebe bez tuđe pomoći, ali nije sposoban izvršavati svakodnevne aktivnosti kao ranije.
3	Umjerena invalidnost. Potrebna pomoć za izvršavanje pojedinih aktivnosti, ali je u mogućnosti hodati bez tuđe pomoći.
4	Umjereno teška invalidnost. Nemogućnost obavljanja osnovnih dnevnih potreba bez tuđe pomoći. Nemogućnost samostalnog hoda.
5	Teška invalidnost. Potrebna mu je pomoć i svakodnevna njega. Ne ustaje samostalno iz kreveta. Inkontinencija.
6	Smrt.

NIHSS bodovna ljestvica

Pri sumnji na AIMU, obavezno treba učiniti procjenu neurološkog statusa pomoću NIHSS (engl. *National institute of health stroke scale*) bodovne ljestvice. (24) NIHSS ljestvica najčešće je korištena bodovna ljestvica koja se koristi za ocjenu stanja deficita kod pacijenata nakon AIMU-a. Koristi se još od 1995. godine kada je postala zlatni standard za procjenu i rano prepoznavanje neurološkog deficita kod pacijenata s AIMU-om. (17,24) Osim toga, koristi se kao kriterij za izbor pacijenata za primjenu IVT-a, odnosno MT-a te također predviđa ishod pacijenata. NIHSS ljestvica sadrži ukupno 42 boda, a prikazana je u **Tablici 9.** (17)

Tablica 9. NIHSS bodovna ljestvica (17)

Stupanj stanja svijesti		Motorika ruke (lijeva i desna)	
Budan.	0	Bez poremećaja.	0
Mamuran.	1	Zanošenje ruke za vrijeme kraće od 10 sekundi.	1
Stuporozan.	2	Pad ruke za vrijeme kraće od 10 sekundi	2
Komatozan.	3	Nemogućnost podizanja ruke protiv gravitacije	3
		Nemogućnost pomicanja ruku	4
Odgovor na pitanja s obzirom na stanje svijesti		Motorika nogu (lijeva i desna)	
Odgovara na oba pitanja točno.	0	Bez poremećaja.	0
Odgovara na jedno pitanje točno.	1	Zanošenje noge za vrijeme kraće od 5 do 10 sekundi.	1
Ne odgovara točno ni na jedno pitanje.	2	Pad noge za vrijeme kraće od 5 do 10 sekundi.	2
		Nemogućnost podizanja noge protiv gravitacije.	3
		Nemogućnost pomicanja noge.	4
Odgovor na naredbe s obzirom na stanje svijesti		Ataksija	
Izvršava obje naredbe točno	0	Odsutna	0
Izvršava jednu naredbu točno	1	Jednog ekstremiteta	1
Ne izvršava niti jednu naredbu točno	2	Oba ekstremiteta	2
Pupilarni odgovor		Osjet	
Na oba oka reaktivan	0	Normalan	0
Na jednom oku reaktivan	1	Blago poremećen	1
Na nijednom oku reaktivan	2	Teško poremećen	2
Pogled		Jezik/govor	
Normalan	0	Normalan	0
Djelomična paraliza pogleda	1	Blaga afazija	1
Totalna paraliza pogleda	2	Teška afazija	2

Vidno polje

Nema gubitka vidnog polja	0
Parcijalna hemianopsija	1
Kompletna hemianopsija	2
Bilateralna hemianopsija	3

Disartrija

Normalna	0
Blaga	1
Teška	2

Paraliza lica

Bez paralize	0
Blaga paraliza	1
Parcijalna paraliza	2
Kompletna paraliza	3

Ugašenost/neosjetljivost dijela tijela

Bez ugašenosti/neosjetljivosti	0
Blaga ugašenost/neosjetljivost	1
Teška ugašenost/neosjetljivost	2

ESO EAST projekt

ESO EAST (engl. *European Stroke Organisation Enhancing and Accelerating Stroke Treatment*) program, program je Europskog udruženja za moždani udar koji ima za cilj unaprijediti kvalitetu njege bolesnika s MU-om, prvenstveno na području istočne Europe. Ovdje treba napomenuti da je i Republika Hrvatska dio ESO EAST projekta u sklopu izrade nacionalnog registra i kontrole kvalitete zbrinjavanja moždanog udara. (57) U **Tablici 10.** navedene su koristi i očekivani učinci prema ciljanoj populaciji.

Osnovni ciljevi ESO EAST projekta su:

1. unaprijediti ishode nakon preboljelog MU-a pomoću terapijskih opcija utemeljenih na dokazima (engl. evidence-based treatments),
2. smanjiti nejednakosti u zbrinjavanju bolesnika s preboljelim MU-om, s najvećim fokusom na zemlje istočne Europe
3. razviti metode za unaprjeđenje kvalitete njege bolesnika s preboljelim MU-om, koje se onda mogu primijeniti i izvan ESO EAST projekta. (57)

Tablica 10. Ciljana populacija i mjesta implementacije ESO EAST programa. (57)

Kome je program namijenjen?	Koristi za ciljanu populaciju	Očekivani učinak njihovog uključivanja na njegu bolesnika s preboljelim MU-om
Bolnice: kliničari, medicinske sestre i tehničari, administracija	Uskladenost s trenutnim standardima liječenja; provedba registra kvalitete je zahtjev za smjernice; definiran plan praćenja i poboljšanja.	Svijest o trenutnoj kvaliteti skrbi i njezinoj usporedbi s referentnim vrijednostima stvara snažnu motivaciju za poboljšanje. Stoga je povratna informacija jedan od bitnih mehanizama koji podupiru cilj programa, tj. poboljšanje liječenja moždanog udara.
Nacionalne profesionalne organizacije	Učvrstiti ulogu stručnih društava koja će: (a) Podržati unaprjeđenje zdravstvene skrbi. (b) Pružit će obrazloženje prilikom pregovora s drugim subjektima, kao što su osiguravajuća društva.	Stručna društva mogu: (1) Kreirati obrazovne programe za proučavanje značajnih problema identificiranih registrom kvalitete. (2) Pokrenuti raspravu s osiguravajućim društvima i/ili Ministarstvom zdravstva na temelju informacija dostavljenih u okviru programa ESO EAST. (3) Izraditi smjernice i druge publikacije za ispitivanje poteškoća u liječenju moždanog udara.
Vlade, ministarstva zdravstva, kreatori politike, nadnacionalne organizacije	Omogućit će isplativo strateško planiranje i odluke utemeljene na dokazima koje će pružiti učinkovitije i isplativije liječenje moždanog udara.	(1) Pravilnik o organizaciji skrbi o moždanom udaru, edukaciji liječnika, opremljenosti jedinica za moždani udar, zahtjevima osoblja (2) osiguravanje financiranja iz državnog/EU proračuna (3) pregovorima s društvima za zdravstveno osiguranje (4) organizacija ili podrška kampanjama za podizanja svijesti javnosti

Osiguravajuća društva	Mogu primiti (od nacionalnih društava) informacije koje se odnose na neoptimalno korištenje učinkovitih i proračunskih tretmana, čime se ublažavaju potencijalni financijski gubici u zdravstvenim i socijalnim sustavima.	Prilagođavanje politike nadoknade za promicanje isplativih tretmana dramatično će poboljšati liječenje moždanog udara. Npr. motiviranje pružatelja zdravstvenih usluga da primaju pacijente s moždanim udarom u jedinice za moždani udar povećat će broj prijema u jedinice za moždani udar.
Pacijenti i udruge pacijenata	(1) Poboljšanje kvalitete liječenja moždanog udara. (2) Najbolji i najdostupniji tretman za moždani udar trebao bi biti pokriven zdravstvenim osiguranjem.	Udruge pacijenata mogu sudjelovati kao ključni igrači u raspravama između stručnih društava i ministarstava zdravlja, kao i drugih tijela.

ZAKLJUČAK

prvenstveno vertebralne i bazilarne arterije te stražnje moždane arterije.

Moždani udar (prvenstveno ishemijski MU) i dalje se nalazi pri samom vrhu uzroka smrti i onesposobljenosti u svijetu, stoga ne čudi činjenica mu se pridaje mnogo pažnje. Upravo zbog svoje učestalosti, moždani udar treba biti prioritet zdravstvene politike, čemu se uskočilo i uključanjem Hrvatske u ESO EAST program.

Standard u liječenju ishemijskog MU predstavljaju rekanalizacijske metode – intravenska tromboliza (IVT) i mehanička trombektomija (MT). Međutim, one zbog održavanja što boljeg sigurnosnog profila imaju brojne kontraindikacije za primjenu. Tu se prije svega nalazi uzak vremenski prozor u kojem se mogu primijeniti. Intravenska tromboliza se, prema AHA/ASA i ESO smjernicama, može sigurno primijeniti u pacijenata bez kontraindikacija do 4.5 sata nakon nastupa simptoma, a iznimno se može primijeniti i u odabranih pacijenata do 9 sati od nastupa simptoma. Mehanička se trombektomija, s druge strane, može sigurno primijeniti u pacijenata bez kontraindikacija do 6 sati nakon nastupa simptoma, odnosno do 24 sata u slučaju zadovoljavanja kriterija DAWN studije. Treba napomenuti da rekanalizacijske metode sa sobom nose i određene rizike, prije svega simptomatskog intracerebralnog krvarenja, koje treba znati prepoznati i adekvatno zbrinuti.

U narednim godinama, uz usavršavanje već postojećih rekanalizacijskih metoda cilj će biti više se posvetiti mjerama primarne prevencije, kao i edukaciji laika i medicinskih profesionalaca kako bi se ubrzala reakcija u kontaktu s pacijentom sa simptomima moždanog udara. Velike organizacije poput AHA/ASA i ESO tome su doskočile snažno preporučujući primjenu kratkih i jednostavnih upitnika-akronima (npr. FAST, GROM) pomoću kojih se lako može posumnjati na simptome moždanog udara u bolesnika, ali ih laici i dalje nerado koriste – što zbog straha, tako i zbog neznanja. Napredak se u slijedećim godinama treba očekivati i na primjeni rekanalizacijskih metoda u pacijenata s okluzijom u stražnjom moždanom krvotoku,

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Zdravki Poljaković na savjetima i usmjeravnju tijekom izrade ovog diplomskog rada. Hvala na svakoj lijepoj riječi, a koja me potakla i na daljnje istraživanje što vezano uz temu rada, što uz neurologiju kao takvu.

Želio bih se zahvaliti i svojim prijateljima i kolegama na potpori tijekom pisanja ovog rada, ali i tijekom cijelog studija. Hvala im što, neki svojom prisutnošću a neki svojom odsutnošću, su mi pomogli da odrastem u kvalitetniju osobu nego sam to bio na početku studija.

Hvala mojoj obitelji na strpljenju i potpori tijekom cijelog mog školovanja. Posebno hvala baki Mevlji koja se svakom mom položenom ispitu veselila više nego ja sâm, a čija mi je podrška neizmjereno važna.

POPIS LITERATURE

1. Cerebrovascular Disease – Classifications, Symptoms, Diagnosis and Treatment [Internet]. American Association of Neurological Surgeons. [cited 2022 Jun 12]. Available from: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Cerebrovascular-Disease>
2. Brinar V. Neurologija za medicinare. 2nd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
3. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report from the American Heart Association. Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2021.
4. Erceg M, Miler Knežević A. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2020. godini [Internet]. 2021 Sep [cited 2022 Jun 11]. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/10/Bilten_Umrli_2020.pdf
5. Kralj V. Hrvatski dan moždanog udara – 21.6.2021. [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo / Publikacije. 2022 [cited 2022 Jun 11]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/hrvatski-dan-mozdanog-udara-21-6-2021/>
6. Carter Denny M, Ramadan AR, Savitz S, Grotta J. Acute Stroke Care. 3rd ed. Cambridge University Press; 2019.
7. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Neurology [Internet]. 2021 Oct;20(10):795–820. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221002520>
8. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. Vol. 17, International Journal of Stroke. SAGE Publications Inc.; 2022. p. 18–29.
9. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. Seminars in Neurology. 2018 Apr 1;38(2):208–11.
10. Grotta J, Albers G, Broderick J, Kasner S, Lo E, Sacco R, et al., editors. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 6th ed. Elsevier; 2015.
11. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle L, Jaap, Biller J, Love BB, David ;, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke [Internet]. 1993 [cited 2022 Jan 19];24(1):35–41. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.24.1.35>
12. Bergman Marković B, Diminić Lisica I, Katić M. Smjernice u praksi obiteljskog liječnika. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
13. Campbell BCV, de Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. Nature Reviews Disease Primers. 2019 Dec 1;5(1).
14. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Nontraditional risk factors for ischemic stroke: An update. Vol. 46, Stroke. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 3571–8.
15. Shah ASV, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: Systematic review and meta-analysis. BMJ (Online). 2015 Mar 24;350.
16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. Vol. 50, Stroke. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. E344–418.
17. Kampać K, Bonifačić D. Važnost ljestvica za zbrinjavanje moždanog udara. Vol. 54,

- Medicina Fluminensis. Croatian Medical Association and School of Medicine; 2018. p. 366–72.
18. Gašparović V, suradnici. Hitna medicina. 2nd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. 156–164 p.
 19. Antončić I, Dunatov S, Tuškan-Mohar L, Bonifačić D, Perković O, Sošić M. Sistemska tromboliza u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara Systemic thrombolysis for acute ischemic stroke treatment Kratki pregledni članak/Mini-review [Internet]. Vol. 49. 2013. Available from: <http://hrcak.srce.hr/medicinamedicinafluminensis>
 20. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford GA, Fonseca AC, Lujckx GJ, Korv J, et al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *European Journal of Neurology*. 2018 Mar 1;25(3):425–33.
 21. Takarada C, Komagamine J, Mito T. Prevalence of delayed diagnosis of acute ischemic stroke in an acute care hospital: A single-center cross-sectional study in Japan. *Journal of General and Family Medicine*. 2021 Sep 1;22(5):262–70.
 22. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Practical Neurology*. 2020 Aug 1;20(4):306–18.
 23. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of Acute Stroke [Internet]. Vol. 91. 2015. Available from: www.aafp.org/afp.
 24. Bezak B, Kovačić S, Vuletić V, Miletić D, Tkalčić L, Knežević S, et al. Mehanička trombektomija – nova metoda liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara. *Medicina Fluminensis*. 2021 Dec 1;57(4):328–40.
 25. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 3227–337.
 26. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: A systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015 Apr 14;313(14):1451–62.
 27. Zaheer Z, Robinson T, Mistri AK. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: An update. Vol. 2, *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2011. p. 119–31.
 28. Žitko J. Rekanalizacijsko liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara. [Zagreb]; 2019.
 29. Trkanjec Z. Antiagregacijska terapija u sekundarnoj prevenciji moždanog udara. *Medicus*. 2015;24(2):133–7.
 30. Jan AL. European Stroke Prevention Study. ESPS Group. *Stroke* [Internet]. 1990 [cited 2022 Apr 7];21(8):1122–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2202093/>
 31. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* [Internet]. 1996 Nov [cited 2022 Apr 7];143(1–2):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8981292/>
 32. PH H, J van G, LJ K, PJ K, A A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2006 May 20 [cited 2022 Apr 7];367(9523):1665–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16714187/>
 33. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Apr 20 [cited 2022 Apr 7];354(16):1706–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531616/>
 34. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11th ed. Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
 35. Berge E, Whiteley W, Audebert H, Marchis GM de, Fonseca AC, Padiglioni C, et al.

- European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2021 Mar 1;6(1):I-LXII.
36. Potla N, Ganti L. Tenecteplase vs. alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review. Vol. 15, *International Journal of Emergency Medicine*. BioMed Central Ltd; 2022.
 37. Antončić I, Dunatov S, Tuškan-Mohar L, Bonifačić D, Perković O, Sošić M. Sistemska tromboliza u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara Systemic thrombolysis for acute ischemic stroke treatment Kratki pregledni članak/Mini-review [Internet]. Vol. 49. 2013. Available from: <http://hrcak.srce.hr/medicinamedicinafluminensis>
 38. Morotti A, Poli L, Costa P. Acute Stroke. *Seminars in Neurology*. 2019;39(1):61–72.
 39. Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. *Clinical neurology*. 10th ed. McGraw-Hill; 2018.
 40. Ischemic stroke [Internet]. *Amboss*. 2022 [cited 2022 Apr 30]. Available from: <https://next.amboss.com/us/article/iJOJFS?q=ischemic%20stroke#Z3f7f430199f473aaabb99166a1434619>
 41. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. Vol. 368, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2020.
 42. Miller DJ, Simpson JR, Silver B, Silver B. Safety of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Review of Complications, Risk Factors, and Newer Technologies. Vol. 1, *The Neurohospitalist*. 2011. p. 138–47.
 43. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *European Stroke Journal*. 2019 Mar 1;4(1):6–12.
 44. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2022 Apr 26];372(24):2296–306. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoal503780>
 45. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2022 Apr 26];372(11):1009–18. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoal414792>
 46. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2022 Apr 26];372(24):2285–95. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoal415061>
 47. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2022 Apr 26];372(11):1019–30. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoal414905>
 48. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Apr 26];372(1):11–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoal411587>
 49. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723–31.

50. Chia NH, Leyden JM, Newbury J, Jannes J, Kleinig TJ. Determining the Number of Ischemic Strokes Potentially Eligible for Endovascular Thrombectomy: A Population-Based Study. *Stroke*. 2016 May 1;47(5):1377–80.
51. Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke. *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1654–63.
52. Krishnan R, Mays W, Eljovich L. Complications of Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. Vol. 97, *Neurology*. NLM (Medline); 2021. p. S115–25.
53. Ng FC, Campbell BCV. Imaging After Thrombolysis and Thrombectomy: Rationale, Modalities and Management Implications. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Apr 30];19(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278596/>
54. Efficacy of different vascular recanalization methods for acute ischemic stroke | *Chinese Journal of General Practitioners*; (6): 657-662, 2019. | WPRIM [Internet]. [cited 2022 May 22]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-755987>
55. Hui W, Wu C, Zhao W, Sun H, Hao J, Liang H, et al. Efficacy and Safety of Recanalization Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion A Systematic Review. *Stroke*. 2020 Jul 1;51(7):2026–35.
56. Modified Rankin Scale [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Modified_Rankin_Scale
57. Mikulík R, Caso V, Bornstein NM, Svobodová V, Pezzella FR, Grecu A, et al. Enhancing and accelerating stroke treatment in Eastern European region: Methods and achievement of the ESO EAST program. *European Stroke Journal*. 2020 Jun 1;5(2):204–12.

ŽIVOTOPIS

Roden sam 25. kolovoza 1996. godine u Zagrebu. Završio sam Osnovnu školu Luka, a svoje srednjoškolsko obrazovanje nastavio sam u V. gimnaziji u Zagrebu. U akademskoj godini 2015./2016. upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bio sam demonstrator na Katedri za patofiziologiju tijekom dviju akademskih godina (2019./2020. – 2020./2021.). Sudjelovao sam na međunarodnom farmakološkom kongresu Pharmacology 2020, gdje sam pod mentorstvom prof. dr. sc. Roberta Likića predstavio sažetak „Treatment potential and cost projection regarding use of icatibant or lanadelumab for therapy of COVID-19 associated respiratory distress syndrome“. Sažetak je pozitivno ocijenjen te izabran za objavu u British Journal of Clinical Pharmacology. Član sam studentske udruge CroMSIC od akademske godine 2015./2016. Od stranih jezika aktivno se služim engleskim i ruskim. Posjedujem vozačku dozvolu za B kategoriju.