

# "Trombolitičko liječenje ishemijskog moždanog udara u Općoj bolnici Dubrovnik - retrospektivna analiza"

---

Haklička, Katija

Master's thesis / Specijalistički diplomski stručni

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Dubrovnik / Sveučilište u Dubrovniku**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:155:399383>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Dubrovnik](#)



zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

**Sveučilište u Dubrovniku**

**ODJEL ZA STRUČNE STUDIJE**

**Diplomski stručni studij „Kliničko sestrinstvo“**

KATIJA HAKLIČKA

**TROMBOLITIČKO LIJEČENJE ISHEMIJSKOG  
MOŽDANOG UDARA U OPĆOJ BOLNICI  
DUBROVNIK - RETROSPEKTIVNA ANALIZA**

DIPLOMSKI RAD

Dubrovnik, siječanj 2019.

**University of Dubrovnik**

**DEPARTMENT OF PROFESSIONAL STUDIES**

**Graduate Professional Study „Clinical Nursing“**

**KATIJA HAKLIČKA**

**THROMBOLYTIC TREATMENT OF THE  
ISCHEMIC CEREBROVASCULAR STROKE IN  
GENERAL HOSPITAL DUBROVNIK -  
RETROSPECTIVE ANALYSIS**

**GRADUATE THESIS**

Candidate: Katija Haklička

Mentor: Asst. Prof. Denis Čerimagć, MD PhD, neurologist

*Dubrovnik, January 2019.*

## **IZJAVA**

S punom odgovornošću izjavljujem da sam diplomski rad izradila samostalno, služeći se navedenim izvorima podataka i uz stručno vodstvo mentora doc.dr.sc. Denisa Čerimagića.

Katija Haklička

## ZAHVALA

Ovim putem se želim zahvaliti svome mentoru doc.dr.sc. Denisu Čerimagiću na svim stručnim savjetima i pruženoj podršci.

Također se zahvaljujem i članovima komisije prim.mr.sc. Žarku Vrbici, dr.med. te Ileniji Romić, dr.med. na svim savjetima pri izradi ovog rada.

Posebno se zahvaljujem mojoj obitelji koji su mi bili najveća podrška tijekom školovanja. Ovaj rad posvećujem njima.

## SAŽETAK

Novo razdoblje u liječenju ishemijskog moždanog udara započinje 1995. godine kada je kliničkim studijama dokazano da rana intravenska primjena rekombiniranog aktivatora tkivnog plazminogena (rt-PA) može uveliko poboljšati ishod bolesti. Alteplaza (rt-PA) je danas jedina registrirana medicinska terapija za akutni infarkt mozga (od 2002.g. registriran u Europi). Mogu je dobiti bolesnici koji zadovoljavaju kriterije AHA (American Heart Association). Cilj ovog rada bio je prikazati broj bolesnika koji su primili Alteplazu unutar 4,5 sata od pojave prvih simptoma moždanog udara, praćenje nastavka njihovog liječenja i oporavka tijekom tri mjeseca. Rezultati istraživanja pokazali su da je kod pacijenata koji su tretirani i.v. trombolitičkom terapijom značajno reducirana stupanj invalidnosti, dok je smrtnost od samog moždanog udara svedena na minimum. Također, rezultati istraživanja pokazali su da je potrebno dodatno skratiti vrijeme od nastupanja prvih simptoma moždanog udara do primjene trombolitičke terapije. Pri tome je potrebno posebno raditi na suradnji timova HMP i OBD. Za potrebe ovog istraživanja korišten je BIS (Bolnički informacijski sustav) OB Dubrovnik te povijesti bolesti ukupno 52 bolesnika s Odjela za neurologiju.

**Ključne riječi:** Ishemijski moždani udar, Trombolitička terapija ( rt-PA), NIHSS.

## SUMMARY

New era in the treatment of ischemic cerebrovascular stroke started in the 1995., when clinical studies showed significant improvement in clinical outcomes of the patients treated intravenously with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). Alteplase (rt-PA) is the only approved fibrinolytic agent registered for the treatment of acute ischemic cerebrovascular stroke (in Europe since 2002.). Guidelines of AHA (American Heart Association) defined patients eligible for this therapy.

The aim of this paper was to analyze patients treated by Alteplase within 4,5 hours of symptom-onset, their course of the treatment as well as recovery of neurologic deficit within follow-up period of 3 months. The above mentioned analysis showed improved outcomes in the patients treated with rt-PA with significant reduction of mortality and severity of residual neurological deficit. The study pointed also the need of shortening of time interval between symptom-onset and application of thrombolytic therapy. As a possible target for this goal to be achieved is better coordination between Emergency Department and Hospital admission service. For this paper, BIS (hospital database) was used, and medical history of 52 patients from Department of Neurology General Hospital Dubrovnik were analyzed.

**Key words:** ischemic cerebrovascular stroke, trombolytic therapy ( rt-PA), NIHSS.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	8
1.1.Cerebrovaskularni inzult.....	8
1.1.1. Epidemiologija cerebrovaskularnog inzulta.....	9
1.1.2.Čimbenici rizika.....	11
1.1.3. Kliničke značajke i klasifikacija cerebrovaskularnog inzulta.....	13
1.2. Liječenje cerebrovaskularnog inzulta.....	16
1.3.Trombolitička terapija.....	19
2. ISTRAŽIVAČKI DIO.....	23
2.1.CILJ RADA.....	23
2.2.ISPITANICI.....	23
2.3.METODE I OBRADA PODATAKA.....	23
3. REZULTATI.....	24
4. RASPRAVA.....	28
5. ZAKLJUČAK.....	30
LITERATURA.....	31
POPIS TABLICA.....	34
PRILOG.....	35



## 1. UVOD

Cerebrovaskularni inzult (CVI) klinički je sindrom vaskularne geneze (infarkt ili hemoragija) karakteriziran naglim razvojem žarišnog neurološkog deficita, a simptomi koreliraju s veličinom i mjestom (mjestima) oštećenja mozga, ali i s vremenom proteklim od nastanka CVI-a do trenutka procjene (1). Klinička slika CVI-a ovisi o tome koje je arterijsko opskrbno područje zahvaćeno. Usprkos činjenici da je ishemijski moždani udar zbog visoke stope smrtnosti i invaliditeta veliki javnozdravstveni problem, do pojave trombolitičke terapije nije postojao specifičan lijek za rekanalizaciju okludirane arterije. Tromboliza rekombiniranim tkivnim aktivatorom plazminogena (rt-PA) pokazala se učinkovitom u nizu studija i za sada je jedini odobreni lijek za liječenje ishemijskog moždanog udara. Radi poboljšanja ishoda liječenja potrebno je liječenje provoditi u specijaliziranim odjelima - jedinicama za liječenje moždanog udara. Ovakav pristup zbrinjavanju bolesnika s ishemijskim moždanim udarom omogućava ponovno uspostavljanje cirkulacije u ishemijskom području mozga, dok je oštećenje neurona reverzibilno, što u konačnici poboljšava ishod.

### 1.1. Cerebrovaskularni inzult

Moždani udar (sinonimi: cerebrovaskularni inzult (CVI), lat. *insultus cerebrovascularis*, *apoplexia cerebri*, eng. stroke, cerebrovascular accident, brain attack) stanje je akutnog poremećaja moždane cirkulacije s prolaznom ili trajnom moždanom disfunkcijom. Definicija isključuje vaskularnu patologiju uzrokovanu traumom, neoplastičnim ili infektivnim procesom (1).

S obzirom na mehanizam nastanka oštećenja mozga, moždani udar se dijeli na dva glavna tipa: ishemijski, koji je uzrokovan začepljenjem krvne žile i hemoragijski, koji nastaje zbog rupture krvne žile i krvarenja u okolno moždano tkivo (2). Ishemijski moždani udar ili infarkt mozga se javlja u 85% slučajeva, a prognoza ishoda je bolja u odnosu na hemoragijski moždani udar. Smrtnost se kreće između 20-40% (3). Prema etiologiji, ishemijski moždani udar može biti uzrokovan trombozom, embolijom ili sistemskom hipoperfuzijom. S druge strane, učestalost hemoragijskog moždanog udara se kreće oko 15%, od čega se veći broj odnosi na intracerebralne hematome, a manji na subarahnoidalna krvarenja (4). Hemoragijski moždani udar je znatno teži od ishemijskog i ima veću stopu smrtnosti koja, ovisno o lokalizaciji, iznosi oko 60-90% (2). Osim što se moždani udar nalazi među prva tri uzroka smrtnosti u svijetu, podjednako je važna i činjenica da se radi o neurološkoj bolesti koja je vodeći uzrok invaliditeta (5). Kod više od 40% preživjelih nakon moždanog udara dolazi do veće ili manje ovisnosti o pomoći drugih osoba u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, oko 25% osoba je trajno hospitalizirano, 10% nije u mogućnosti samostalno se kretati, a 66% osoba više nije radno sposobno (6).

#### 1.1.1. Epidemiologija CVI-a

Veliki porast broja oboljelih od cerebrovaskularnih bolesti, posebno u nerazvijenim i zemljama u razvoju, obilježio je kraj 20. i početak 21. stoljeća, što se nastavilo do danas. Godišnje se javlja i do 16 milijuna novih slučajeva CVI-a, a najveći trend porasta je zabilježen u istočnoj Europi i Aziji (3). Među 10 vodećih pojedinačnih uzroka smrti u Hrvatskoj 2002. godine, koji u ukupnom mortalitetu sudjeluju s 59,7% nalazi se čak pet dijagnostičkih podskupina/dijagnoza iz skupine kardiovaskularnih

bolesti. Na vrhu se nalaze ishemične bolesti srca s udjelom od 17,5% u ukupnom mortalitetu i cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 16,6% (7).

Od CVI-a prvenstveno obolijevaju starije osobe, iako se 28% od ukupnog broja javlja kod mladih od 65 godina (8). Stopa incidencije je za tu dob veća kod muškaraca nego kod žena, ali se izjednačava s povećanjem dobi. CVI je treći uzrok smrtnosti muškaraca i žena u svijetu, poslije malignih bolesti i ishemijske bolesti srca te uzrok 10% ukupne smrtnosti u svijetu (9). Stopa smrtnosti nakon CVI-a je uglavnom veća kod muškaraca nego kod žena, ali se u dobi od 70 godina i više stopa smrtnosti kod oba spola počinje izjednačavati. To se objašnjava činjenicom da je prosječni životni vijek žena duži nego kod muškaraca, pa tako u svijetu od CVI-a umire više žena starije životne dobi (2). Smrtnost u prvih mjesec dana kod osoba s hemoragijskim moždanim udarom iznosi 80%, većinom u prva tri dana, dok smrtnost u prvih mjesec dana kod osoba s ishemijskim moždanim udarom iznosi oko 15%. Prosječno 80% bolesnika s CVI-om preživi akutnu fazu (5). Prema podacima iz AHA (American Heart Association), 22 % muškaraca i 25 % žena umire unutar godinu dana nakon moždanog udara, a taj je postotak i veći kod osoba starijih od 65 godina (10). Godišnje u svijetu od CVI-a umire oko 5.7 milijuna osoba, a procjenjuje se da će do 2030. godine broj smrtnih slučajeva nakon CVI-a porasti na 7.8 milijuna (11). Oko 50% preživjelih bolesnika ostaje ovisno o tuđoj pomoći. Ponovljeni CVI je razlog stalne zabrinutosti. Pozitivna osobna anamneza preboljelog CVI-a nosi sa sobom značajan rizik recidiva. Bolesnici koji su imali CVI u pet puta su većem riziku od ponovljenog udara u odnosu na one koji ga nisu imali (8).

### 1.1.2. Čimbenici rizika

Čimbenici rizika za nastanak CVI-a koji su istodobno i čimbenici rizika za razvoj ateroskleroze, mogu se podijeliti na one na koje se može te one na koje se ne može utjecati.

U čimbenike rizika na koje se ne može utjecati ubrajaju se (12):

- spol - epidemiološke studije su pokazale da muškarci oboljevaju češće od CVI-a nego žene u svim starosnim grupama, ali je smrtnost veća u žena.
- dob - rizik značajno raste s godinama starosti; rizik od novog CVI-a udvostručuje se u svakom novom desetljeću života poslije 55 godine.
- rasa i etnička pripadnost - pripadnici crne rase pokazali su gotovo dva puta veću učestalost CVI-a u odnosu na pripadnike bijele rase u mnogim studijama, što se dijelom može objasniti i većom incidencijom nekih drugih čimbenika rizika u crnoj populaciji.
- hereditet - pozitivna obiteljska anamneza povezana je s povišenim rizikom od CVI-a, što može biti posredovano različitim mehanizmima, interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika i stila života.

U čimbenike rizika na koje se može utjecati ubrajaju se:

- hipertenzija - osobe koje imaju hipertenziju imaju tri puta veći rizik za nastanak CVI-a; incidencija raste s povećanjem i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, a liječenje hipertenzije reducira rizik za 36-42 %.
- Šećerna bolest - incidencija raste s povećanjem glikemije tako da je dva puta veća kod dijabetičara u odnosu na bolesnike s graničnim

vrijednostima glikemije; na žalost, studije nisu pokazale da dobra kontrola glikemije reducira rizik od moždanog udara.

- pušenje cigareta - povezano je s 50% većim rizikom i u žena i u muškaraca u svim starosnim skupinama; rizik je dva puta veći kod strastvenih pušača u odnosu na osobe koje povremeno puše; prekid pušenja vraća rizik na uobičajeni za opću populaciju kroz 2-5 godina.
- dislipidemija ili abnormalnosti serumskih lipida (trigliceridi, kolesterol, LDL i HDL) - nije pokazala izravnu povezanost s CVI-om kao što je pokazala s koronarnom bolešću; ipak, korekcija ovog poremećaja lijekovima znatno reducira rizik od CVI-a.
- fibrilacija atrijska - smatra se da je 20% CVI-a uzrokovano kardiogenom embolizacijom. Fibrilacija atrijska je odgovorna za nastanak gotovo 50% CVI-a; oko dvije trećine CVI-a koji nastaju u bolesnika s fibrilacijom atrijska su kardioembolijski. Antikoagulantna terapija u bolesnika s fibrilacijom atrijska značajno smanjuje rizik nastanka CVI-a.
- drugi kardiološki poremećaji (dilatacijska kardiomiopatija, prolaps mitralne valvule, endokarditis, umjetne valvule, intrakardijalni kongenitalni defekti) - su značajni čimbenici rizika za nastanak CVI-a; akutni infarkt miokarda je također udružen s pojavom CVI-a.

## Tabela rizika za moždani udar

FAKTORI RIZIKA	VISOK RIZIK	OPREZ	NIZAK RIZIK
Krvni pritisak	>140/90 i više	120-139/80-89	<120/80
Atrijalna fibrilacija	Neregularni otkucaji srca	Ne znam	Regularan rad srca
Pušenje	Pušač	Pokušavam da ostavim	Nepušač
Holesterol	>6.2mmol/L	5.2 – 6.19	<5.2mmol/L
Dijabetes	Da	Na granici	Ne
Vežbanje	Iz fotelje	Ponekad vežbam	Redovno vežbanje
Dijeta	Prekomerna telesna težina	Malo uvećana telesna težina	Normalna telesna težina
Moždani udar u porodici	Da	Nisam siguran	Ne
REZULTAT	Visok Rizik	Oprezno	Nizak rizik

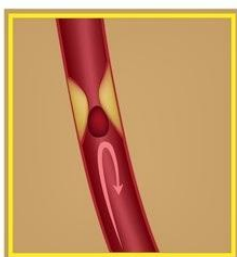
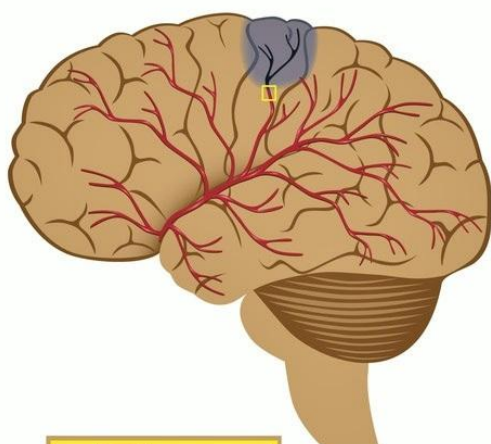
### 1.1.3. Kliničke značajke i klasifikacija cerebrovaskularnog infarkta

Patoanatomski razlikujemo ishemijski CVI kao posljedicu okluzivne bolesti moždanih arterija s nastalim infarktom mozga (encefalomalacija) i hemoragični CVI kao posljedicu ruptуре moždanih krvnih žila s nakupljanjem krvi u moždanom parenhimu ili meningealnom prostoru (encefaloragija) (2).

S obzirom na mehanizam nastanka oštećenja mozga, CVI se dijeli u dva glavna tipa: ishemijski i hemoragijski.

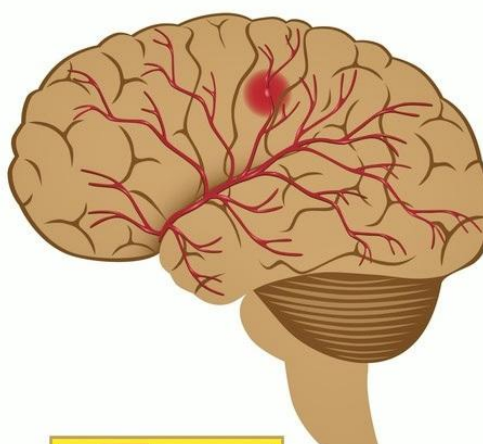
## Moždani udar

Ishemijski moždani udar



Začepljenje krvnih žila; nedostatan protok krvi prema oštećenom području

Hemoragijski moždani udar



Prsnuće krvne žile; izljev krvi u mozak

Ishemijski moždani udar (IMU) ili infarkt mozga javlja se u oko 75-80% slučajeva, prognoza ishoda je bolja u odnosu na hemoragijski moždani udar, a smrtnost se kreće oko 20-40%. Oko 60% IMU-a uzrokovano je trombozom, a 15-20% je uzrokovano embolijom. Učestalost hemoragijskog CVI-a kreće se oko 20-25%. Od toga oko 15% otpada na intracerebralne hematome (primarna moždana kvarenja), a 5-10% na subarahnoidalna krvarenja. Hemoragijski moždani udar znatno je teži od ishemijskog i ima puno veću stopu smrtnosti koja, zavisno o lokalizaciji, iznosi i do 60-90%. Tijekom kasnijeg oporavka, kod preživjelih, manje od 20% bolesnika sposobno je za samostalan život (12).

Ishemijski moždani udari dijele se na podtipove, ovisno o etologiji, kliničkoj prezentaciji, kliničkom tijeku te strategiji samog liječenja. Prema etiologiji ishemijski moždani udar dijeli se na:

- moždani udar uzrokovan trombozom,
- moždani udar uzrokovan embolijom,
- moždani udar uzrokovan sistemskom hipoperfuzijom.

Ishemijski moždani udar uzrokovan trombozom nastaje uslijed lokalne, *in situ* opstrukcije arterije. Opstrukcija se javlja zbog bolesti stijenke krvne žile, npr. kod ateroskleroze, odnosno, zbog disekcije ili fibromuskularne displazije. Ateroskleroza je daleko najčešći uzrok promjena u stijenci velikih ekstrakranijskih i intrakranijskih arterija. Vazokonstrikcija (npr. kod migrene) drugi je najčešći uzrok, a treći po učestalost je disekcija. Fibromuskularna displazija nije česta, dok se arteritis vrlo često spominje u diferencijalnoj dijagnozi, no rijedak je uzrok moždanog udara uzrokovanog trombozom (13).

Embolijski ishemijski moždani udar nastaje kada dijelovi debrisa stvoreni na nekom drugom mjestu zatvore lumen krvne žile u mozgu. Budući da se ne radi o lokalnom procesu, lokalna terapija je samo privremeni način liječenja. Novi incidenti mogu se javiti ako se uzrok embolije ne definira i ne liječi. Simptomi koji se javljaju su iznenadni i najčešće u samom početku maksimalni. Za razliku od tromboze, razasuta ishemijska žarišta mogu biti prisutna unutar različitih vaskularnih teritorija kada je izvor embolusa srce ili aorta.

Sistemska hipoperfuzija odnosi se na problem cirkulacije općenito, a manifestira se simptomima od strane mozga, ali i ostalih organa. Smanjen protok krvi kod sistemske hipoperfuzije ne zahvaća isključivo jedan, izolirani organski sustav. Smanjena perfuzija nastaje zbog oslabljenog rada srca koje može nastati zbog kardijalnog aresta ili aritmije, odnosno javlja se



kod akutne ishemije miokarda, plućne embolije, kod perikarditsa, odnosno velikih krvarenja. Simptomi od strane moždanog tkiva nisu fokalni, već difuzni, što ih razlikuje od već spomenute tromboze i embolije (14).

Poznata je i često u kliničkoj praksi korištena klasifikacija koja se zasniva na etiologiji moždanog udara poznata pod nazivom TOAST (engl. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*). Prema TOAST klasifikaciji CVI je posljedica:

1. tromboze ili embolije uzrokovane aterosklerozom velikih krvnih žila;
2. embolije podrijetlom iz srca;
3. okluzije malih krvnih žila;
4. ostalih utvrđenih uzroka;
5. neutvrđenih uzroka (15).

Moždani udar dijeli se prema trajanju na: tranzitorni ishemijski napadaj, moždani udar u razvoju i dovršeni moždani udar (13).

## **1.2. Liječenje cerebrovaskularnog infarkta**

Uspostava krvotoka, odnosno reperfuzija ishemijskog područja mozga što je brže moguće, cilj je trombolitičke terapije. Terapija akutnog moždanog udara, prema smjernicama Europskog društva za moždani udar, u bolničkim ustanovama sastoji se od pet osnovnih segmenata (16):

1. rana primjena općih terapijskih mjera;
2. pokušaj rekanalizacije okludirane krvne žile ili primjena neuroprotektivnih lijekova;
3. sprječavanje i liječenje komplikacija od strane živčanog sustava (edem mozga, epileptički napadi, hemoragijska transformacija) ili drugih organskih sustava (aspiracije, febrilna stanja, infekcije i dr.);
4. uvođenje lijekova za sekundarnu prevenciju kako bi se spriječila

pojava ranog recidiva bolesti;

#### 5. rana rehabilitacija.

Novi koncept liječenja akutnog IMU-a podrazumijeva žurni pristup, gdje čimbenik vrijeme postaje gotovo najvažnija karika uspješnosti liječenja, budući da se na taj način sprječava prelazak reverzibilnog oštećenja neurona u ireverzibilno. Dokazano je da su u liječenju akutnog IMU-a najznačajnija prva tri sata („terapijski prozor“) kada i primjena trombolitičke terapije pridonosi povoljnijem ishodu liječenja akutnog IMU-a, no činjenica je da najveći broj bolesnika ne dobija adekvatnu terapiju, jer ne stižu u bolnicu na vrijeme i liječenje se ne započinje na vrijeme (16). Cjelokupna strategija liječenja akutnog IMU-a temelji se na konceptu koji se već godinama primjenjuje u liječenju akutnog infarkta miokarda. Prema smjernicama, hitan postupak u liječenju akutnog IMU-a podrazumijeva (16, 17):

- Prepoznavanje simptoma bolesti i brzo traženje hitne medicinske pomoći
- Brz transport i rano prehospitalno ispitivanje bolesnika
- Prehospitalne opće i terapijske mjere
- Liječenje u specijaliziranim jedinicama za moždani udar (engl. stroke units).

Činjenica je da kod akutnog IMU-a bolesnici najčešće ne trpe bolove, te stoga u samom početku ne shvaćaju ozbiljnost svog zdravstvenog stanja. Budući da samo brz dolazak u bolnicu omogućuje i primjenu modernih i efikasnih terapijskih mjera, nužna je široka edukacija opće populacije, ali i profesionalaca, u prepoznavanju ranih simptoma CVI-a i shvaćanju nužnosti hitne medicinske intervencije.

Cilj brzog transporta je bolesnika s akutnim IMU-om što hitnije dovesti u bolnicu, po mogućnosti u roku od 60 minuta od početka simptoma kada je riječ o urbanim središtima, odnosno 180 minuta kada je riječ o ruralnoj sredini. Od ekipe hitne medicinske pomoći očekuje se da postave dijagnozu moždanog udara te da bolesnicima pruže elementarnu vitalnu podršku do samog dolaska u bolnicu. Sve češće se predlaže formiranje specijaliziranih ekipa službe hitne pomoći za moždani udar, analogno kardiološkim ekipama.

Cilj liječenja IMU-a je što ranije uspostavljanje cirkulacije u ishemijskom području rekanalizacijom okludirane arterije. Rekanalizaciju je potrebno postići dok je oštećenje neurona u ishemijskom području još reverzibilno (18).

### 1.3. Trombolitička terapija

Rezultati prvih, uglavnom slabo uspješnih pokušaja trombolitičke terapije u liječenju ishemijskog moždanog udara publicirani su još 1958. i 1963. godine (2,3). Novo razdoblje u liječenju započinje 1995. godine kada je kliničkim studijama dokazano da rana intravenska primjena rekombinantnog aktivatora tkivnog plazminogena (rt-PA) u brižljivo odabranih bolesnika može poboljšati klinički ishod ove devastirajuće bolesti čime je tromboliza intravenskim rt-PA postala prvi dokazano učinkovit način liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara prema principima medicine temeljene na dokazima, a u svrhu smanjenja cerebrovaskularnog oštećenja (19).

Alteplaza (rt-PA) je danas jedina registrirana medicinska terapija za akutni infarkt mozga i odobrena je od većine nacionalnih i međunarodnih udruga za borbu protiv cerebrovaskularnih bolesti (1). Prva registracija seže u 1996. g. kada je odobrena u SAD-u, slijedi Kanada 1999. g., a registracija u Europskoj uniji uslijedila je 2002. g. (20).



Tako, unatoč svjesno povećanom riziku od komplikacije krvarenja – dominantno intracerebralnog, liječenje rt-PA-om povećava udio bolesnika s oporavkom odnosno boljim ishodom nakon preboljelog infarkta mozga. Kako bi se rizik neželjenih komplikacija sveo na najmanju moguću mjeru,

donesene su vrlo stroge preporuke za odabir potencijalnih bolesnika za sistemsko liječenje alteplazom (21).

Bolesnike koji udovoljavaju kriterijima za liječenje rt-PA-om unutar 4,5 sati od početka moždanog udara treba liječiti kao što je preporučeno u smjernicama iz 2007. godine. Iako je produljeno vrijeme za liječenje rt-PA-om, ono treba započeti što ranije jer je tada i prilika za izlječenje veća (razred preporuka I, razina dokaza B).

Indikacije i kontraindikacije za liječenje bolesnika rt-PA-om u vremenskom razdoblju do 4,5 sati nakon pojave simptoma bolesti identične su onima za liječenje u razdoblju do 3 sata od početka simptoma (tablica 1-3) (22).

Tablica 1. Indikacije za primjenu rt-PA-a

1	bolesnik koji je navršio 18 godina i stariji
2	moguće je precizno utvrditi početak pojave simptoma bolesti
3	terapiju je moguće započeti unutar prva 4,5 sata od pojave simptoma bolesti
4	neurološki deficit može se mjeriti NIHSS bodovnom ljestvicom

Tablica 2. Apsolutne kontraindikacije za primjenu rt-PA-a

1	CT mozga pokazuje intrakranijalno krvarenje
2	nema krvarenja na CT-u, ali klinička slika pobuđuje sumnju na subarahnoidalno krvarenje
3	CT pokazuje multilobarne infarkte (hipodenzno područje veće od trećine moždane hemisfere)
4	bilo koji od sljedećih događaja u posljednja 3 mjeseca: intakranijalna ili intraspinalna operacija, teška trauma glave, epileptički napad
5	sistolički krvni tlak > 185 mmHg ili dijastolički > 110 mmHg
6	punkcija arterije na nekompresibilnom području unutar 7 dana
7	evidentno unutarnje krvarenje
8	postojanje arteriovenske malformacije, aneurizme ili neoplazme
9	intrakranijalno krvarenje u anamnezi
10	koagulopatja vidljiva u lab. nalazima (trombocit < 100 000)
11	uzimanje antikoagulantne terapije uz INR > 1.7 ili primjena heparina u posljednjih 48 h uz produženo aktivirano parcijalno tromboplastnsko vrijeme

Tablica 3. Relativne kontraindikacije za primjenu rt-PA-a

1	fibrinolitička terapija se ne preporučuje kod neuroloških simptoma koji se brzo povlače ili se radi o blagom neurološkom deficitu
2	konvulzivni napad kao inicijalni simptom
3	primjena heparina tijekom prethodnih 48 sati ili produženo parcijalno tromboplastinsko vrijeme
4	veliki kirurški zahvat ili teška trauma u posljednjih 14 dana
5	krvarenje iz gastrointestinalnog ili urinarnog trakta u posljednjih 21 dan
6	akutni infarkt miokarda u posljednja 3 mjeseca ili postinfarktni perikarditis
7	glukoza u plazmi $< 2,7$ mmol/l ili $> 22,2$ mmol/l

Kako bi se osiguralo uspješno trombolitičko liječenje akutnog IMU-a, usvojen je točan hodogram postupaka od dolaska bolesnika u hitni bolnički prijam.

Protokol primjene rt-PA-a po dolasku u bolnicu:

0 - 10 min. od dolaska u bolnicu:

- osigurati praćenje bolesnika, EKG, saturaciju kisikom
- utvrditi vitalne funkcije, kratak neurološki pregled i procjenu NIHSS-a (engl. National Institute of Health Stroke Scale)
- ustanoviti točno vrijeme početka simptoma bolesti
- otvaranje dvaju venskih putova
- uzimanje uzorka krvi za kompletnu krvnu sliku, trombocite, protrombinsko vrijeme, parcijalno trombinsko vrijeme, rutinska biokemija i njihova hitna analiza
- glikemija iz prsta
- isključiti mogućnost trudnoće.

10 - 25 min. od dolaska u bolnicu:

- učiniti CT mozga
- EKG
- utvrditi uključujuće i isključujuće kriterije za primjenu rt-PA-a

- ponovno mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled.

25 - 60 min. od dolaska u bolnicu:

- završen opis učinjenog CT-a mozga
- pregled laboratorijskih rezultata
- ponovno mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled
- donošenje odluke o primjeni rt-PA-a.

Rekombinirani tkivni aktivator plazminogena rt-PA, primjenjuje se u dozi od 0,9 mg/kg tjelesne težine, od čega 10% inicijalno u vidu intravenskog bolusa, a potom ostatak u kontinuiranoj intravenskoj infuziji tijekom jednog sata do maksimalne doze od 90 mg.

Protokol postupanja nakon i. v. primjene rt-PA-a:

- mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled svakih 15 min. prva dva sata, zatim svakih 30 min. slijedećih 6 sati te svakih sat vremena slijedećih 16 h
- provjeriti mjesta prethodnih venepunkcija, izgled urina, stolice
- u slučaju jake glavobolje, naglog povišenja krvnog tlaka, mučnine ili povraćanja učiniti hitan CT mozga
- ako je sistolički RR > 180 mmHg ili dijastolički RR > 105 mmHg, antihipertenzivima regulirati vrijednost krvnog tlaka kako bi se zadržale ispod ovih granica (22).

## **2. ISTRAŽIVAČKI DIO**

### **2.1 Cilj rada**

Cilj ovog rada je bio retrospektivno analizirati organizaciju i rezultate primjene i.v. trombolize alteplazom kod pacijenata s akutnim ishemijskim moždanim udarom hospitaliziranima na Odjelu za neurologiju OB Dubrovnik.

### **2.2. Ispitanici**

Istraživanje je provedeno na ukupno 52 bolesnika koji su imali ishemijski cerebrovaskularni inzult te su primili i.v. trombolitičku terapiju.

### **2.3. Metode i obrada podataka**

Podaci su prikupljeni na na Odjelu za neurologiju, Opće bolnice Dubrovnik iz bolničke baze podataka (BIS) te iz povijesti bolesti u razdoblju od 01.01.2016. – 31.09.2018.

Svi dobiveni podaci su prikazani brojučano i u postocima. Podaci su statistički obrađeni s pomoć statističkog programa Rstudio 3.4.0. Razina statističke značajnosti određena je s  $p < 0.05$ .



### 3.REZULTATI

Istraživanjem su obuhvaćena 52 bolesnika liječena trombolitičkom terapijom u periodu od 01.01.2016. – 31.09.2018.

Tablica 4. Demografski i polazni podaci

<b>Demografski i polazni podaci</b>	<b>Opća bolnica Dubrovnik</b>
<b>Ukupan broj liječenih pacijenata</b>	52
<b>Primjenjena doza alteplaze (mg)</b>	72.9 (47,7 – 90)
<b>Doza data po kg (mg/kg)</b>	0.9

Tablica 5. Čimbenici rizika za nastanak CVI-a

<b>Čimbenici rizika</b>	<b>Opća bolnica Dubrovnik</b>
<b>Hipertenzija</b>	78%
<b>Hiperlipidemija</b>	45%
<b>Fibrilacija atrijska</b>	36%
<b>Pušač</b>	32%
<b>Dijabetes</b>	25%
<b>Pozitivna osobna anamneza IMU ili TIA</b>	24%
<b>Bivši pušač</b>	15%
<b>Kongestivno zatajenje srca</b>	9%

Tablica 6. NIHSS kod prijema bolesnika

<b>NIHSS</b>	<b>Opća bolnica Dubrovnik</b>
<b>NIHSS score 0-7</b>	17%
<b>NIHSS score 8-14</b>	60%
<b>NIHSS score <math>\geq</math> 15</b>	23%

Tablica 7. Početni krvni tlak

<b>Početni krvni tlak (srednja vrijednost, mm Hg)</b>	<b>Opća bolnica Dubrovnik</b>
<b>Sistolički</b>	153 (108 – 220)
<b>Dijastolički</b>	84 (57 – 110)

Tablica 8. Podgrupe za CVI

<b>Podgrupe za CVI</b>	<b>Opća bolnica Dubrovnik</b>
<b>Kardiogeni izvor embolusa</b>	38%
<b>Druge bolesti velikog krvožilnog sustava</b>	32%
<b>Značajna stenoza karotide</b>	26%
<b>Drugi neuobičajni uzrok</b>	4%
<b>Ništa od navedenog (razni uzroci)</b>	0%

Tablica 9. Vrijeme od nastupanja prvih simptoma do početka terapije

<b>Odgoda vremena (min.)</b>	<b>Opća bolnica Dubrovnik</b>
<b>Početak moždanog udara - dolazak u bolnicu</b>	99 (30 – 240)
<b>Od dolaska do obrade</b>	18 (10 – 30)
<b>Od obrade do dijagnoze</b>	19 (10 – 45)
<b>Vrijeme dolaska – početak terapije</b>	132 (45 – 260)

Tablica 10. NIHSS promjene unutar 24h od primjene trombolitičke terapije

<b>NIHSS promjene unutar 24h</b>	<b>Opća bolnica Dubrovnik</b>
<b>NIHSS unutar 0-2h (srednja vrijednost)</b>	-3
<b>NIHSS unutar 2-24h (srednja vrijednost)</b>	-4

Tablica 11. Rezultati nakon 24 sata od primjene trombolitičke terapije

<b>Rezultati nakon 24 sata</b>	<b>Opća bolnica Dubrovnik</b>
<b>Poboljšanje NIHSS 3 - 4</b>	42%
<b>Poboljšanje NIHSS 1 - 2</b>	21%
<b>Nepromjenjen NIHSS</b>	31%
<b>Pogoršanje NIHSS &gt;2</b>	4%
<b>Smrt</b>	2%

Tablica 12. Rezultati NIHSS nakon 7 dana od primjene trombolitičke terapije

<b>Rezultati nakon 7 dana</b>	<b>Opća bolnica Dubrovnik</b>
<b>Poboljšanje NIHSS 0 - 7</b>	51%
<b>Poboljšanje NIHSS 8 - 14</b>	36%
<b>Nepromjenjen NIHSS</b>	5%
<b>Pogoršanje NIHSS &gt;2</b>	1%
<b>Pogoršanje NIHSS &gt;4</b>	2%
<b>Smrt</b>	5%

Tablica 13. Rezultati modificirane Rankinove skale nakon 3 mjeseca

<b>Rezultati nakon 3 mjeseca</b>	<b>Opća bolnica Dubrovnik</b>
<b>Nemaju nikakve simptome</b>	26%
<b>Nemaju značajne simptome ni poteškoće</b>	32%
<b>Blage</b>	23%
<b>Umjerene</b>	9%
<b>Umjerene do teške</b>	1%
<b>Teške</b>	1%
<b>Smrt</b>	5%

#### **4. RASPRAVA**

U ovom diplomskom radu prikazani su podaci koji su dobiveni obradom 52 pacijenta s ishemijskim moždanim udarom, liječena i.v. trombolizom u periodu od 01.01.2016.–31.09.2018. na Odjelu za neurologiju OB Dubrovnik. 90% pacijenata s moždanim udarom u OB Dubrovnik dolazi sanitetskim vozilom HMP-a. Po dolasku na HBP slijedi uzimanje uzoraka krvi, EKG te pregled neurologa i određivanje NIHSS score. Rezultati su pokazali da je NIHSS score u 60% slučajeva bio od 8–14. Potom slijedi neuroradiološka dijagnostika (MSCT mozga / MSCT cerebralna angiografija) te hospitalizacija na Odjelu za neurologiju. Pri primjeni trombolitičke terapije postupa se po smjernicama AHA (American Heart Association). Rezultati istraživanja pokazuju da je vrijeme proteklo od nastupa prvih simptoma moždanog udara pa do dolaska pacijenta u bolnicu dosta dugo (99 min.), što se može objasniti zemljopisnim karakteristikama Dubrovačko-neretvanske županije. Također se jako puno vremena gubi od dolaska na HBP do završetka obrade te potvrde dijagnoze MSCT-om (oko 37 min.). Osobito se negativno ističe „door to needle time“ (vrijeme proteklo od dolaska u bolnicu do početka trombolize) koje iznosi prosječno čak 132 min. Prosječna primjenjena doza alteplaze bila je 72,9 mg, odnosno doza koja je data po kilogramu TT je 0.9 mg. Promjene NIHSS score nakon i.v. trombolize (unutar 24 sata, nakon 24 sata, kao i nakon 7 dana) pokazale su smanjenje istoga u gotovo 90% pacijenata. Pri tome je iz rezultata modificirane Rankinove skale nakon tri mjeseca od moždanog udara vidljiv i dugoročni učinak obzirom da svega 15-ak % pacijenta koji su tretirani i.v. trombolizom ima nepovoljan ishod.

Istraživanje je pokazalo da je trombolitička terapija vrlo učinkovita, osobito kod mlađih bolesnika i s kraćim vremenom proteklom od početka simptoma

do početka liječenja. Prema podacima iz istraživanja vidljivo je da bi trebalo skratiti vrijeme od dolaska u bolnicu do primjene i.v. trombolize na oko 45-60 minuta. To je moguće postići suradnjom s timovima HMP-a koji bi trebali najaviti dolazak pacijenta s moždanim udarom, potom bi trebalo skratiti vrijeme čekanja na rezultate lab. pretraga (nalazi trebaju imati prioritetni status), skratiti vrijeme čekanja na neuroradiološku dijagnostiku (pacijent koji je kandidat za trombolizu mora imati prioritetni status), odnosno općenito skratiti vrijeme boravka pacijenta na OHBP. Dodatno se vrijeme gubi i u nastojanju da se od rodbine (ili ev. samog pacijenta) dobije pisana suglasnost za primjenu i.v. trombolize što nije slučaj u nekim drugim zemljama EU (npr. Njemačka i Nizozemska). S obzirom da OB Dubrovnik raspolaže s 2 MSCT uređaja i mogućnošću MSCT cerebralne angiografije i telemedicine te dobro educiranim osobljem (liječnici i medicinske sestre) postoje svi preduvjeti da se trombolitička terapija i u budućnosti može uspješno primjenjivati.

## **5.ZAKLJUČAK**

Trombolitička terapija ishemijskog moždanog udara pokazala se uspješnom u Općoj bolnici Dubrovnik. Ova terapija je uvelike smanjila broj očekivanih smrtnih slučajeva kao i stupnja invalidnosti kao posljedice moždanog udara. Zdravstveni kadar (liječnici i med. sestre) mogu ubrzati postojeće procedure kako bi se maksimalno skratilo vrijeme od dolaska pacijenta u bolnicu do primjene i.v. trombolize. S druge strane edukacija stanovništva neophodna je kako bi se rano prepoznali simptomi akutnog moždanog udara i kako bi pacijent bio transferiran do bolnice u „terapijskom prozoru“ za i.v. trombolizu.

## LITERATURA

1. Demarin V. Prevencija, dijagnostika i liječenje moždanog udara. *Medicus* 2005;14(2):219-28.
2. Demarin V, Trkanjec Z. Neurovaskularne bolesti i moždani udar. U: Demarin V, Trkanjec Z. *Neurologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
3. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kanel WB et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 Years. *JAMA* 2006;296:2939-46.
4. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003;2:43-53.
5. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Europ J Neurol.* 2009;7:5–10.
6. Asberg KH, Nydevik I. Early prognosis of stroke outcome by means of Katz Index of activities of daily living. *Scand J Rehabil Med.* 2001;23(4):187-91.
7. Hrabak-Žerjavić V, Kralj V, Dika Ž, Jelaković B. Epidemiologija hipertenzije, moždanog udara i infarkta miokarda u Hrvatskoj, *Medix* 2010;16:87-88.
8. Demarin V. Najnovije spoznaje u prevenciji, dijagnostici i liječenju moždanog udara u starijih osoba. *Medicus* 2005;14(2)219-28.



9. Wiszniewska M, Niewada, M, Czlonkowska A. Sex differences in risk factor distribution severity, and outcome of ischemic stroke, *Acta Clinica Croatica* 2011;50(1):21-8.
10. American Heart Association:Prevention Conference IV: Prevention and rehabilitation of stroke. *Circulation* 1997;96:701-707.
11. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention, *Vascular Health and Risk Management* 2015;11:157-64.
12. Caplan LR. Diagnosis and treatment of ischemic stroke. *JAMA* 1991;266:2413–8.
13. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 1989;39:1246–50.
14. Helgason CM. Cardioembolic stroke: topography and pathogenesis. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1992;4:28-58.
15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al., TOAST Investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. *Stroke* 1993;24:35-41.
16. European ad hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1996;6:315-24.
17. Goldemund D, Mikulik R. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol* .2010;12: 155-66.
18. del Zoppo GJ. Relevance of focal cerebral ischemia models. Experience with fibrinolytic agents. *Stroke* 1990;31:155–60.
19. Šklebar D, Vrabec Matković D, Preksavec M, Gržinčić T. Vrijeme od nastanka simptoma akutnog ishemijskog moždanog

- udara do prijema u bolnicu - čimbenik rizika na koji se može utjecati. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2011. Vol. 7, br. 28.
20. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T. Guidelines for the early management of patients with ischaemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-83.
  21. Matijević V, Poljaković Z, Djaković V, Alvir D. Tromboliza - naša iskustva u svjetlu novih smjernica. *Neurol. Croat.* 2010;59:454-62.
  22. Antončić I, Dunatov S, Tuškan-Mohar L, Bonifačić D, Perković O, Sošić M. Sistemska tromboliza u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara. *medicina fluminensis* 2013; 49(4):454-62.

## **POPIS TABLICA**

1. Tablica 1. Indikacija za primjenu rt-PA-a
2. Tablica 2. Apsolutne kontraindikacije za primjenu rt-PA-a
3. Tablica 3. Relativne kontraindikacije za primjenu rt-PA-a
4. Tablica 4. Demografski i polazni podaci
5. Tablica 5. Faktori rizika za nastanak CVI
6. Tablica 6. Osnovni NIHSS
7. Tablica 7. Početni krvni tlak
8. Tablica 8. Podgrupe za CVI
9. Tablica 9. Vrijeme nastajanja prvih simptoma do ustanovljene dijagnoze
10. Tablica 10. NIHSS promjene unutar 24sata
11. Tablica 11. Rezultati nakon 24h
12. Tablica 12. Rezultati NIHSS nakon 7 dana
13. Tablica 13. Rezultati nakon 3mjeseca

# PRILOG

## MODIFICIRANA RANKINOVA SKALA

0. Nema simptoma bolesti
1. Blagi neurološki ispad. Obavlja sve aktivnosti kao i prije moždanog udara
2. Blaga nesposobnost, nije u stanju obaviti neke aktivnosti, u cijelosti je pokretan bez tuđe pomoći
3. Potrebna je pomoć u nekim aktivnostima, pokretan bez tuđe pomoći
4. Hod uz pomoć druge osobe, potrebna je pomoć u obavljanju dnevnih aktivnosti
5. Nepokretan, inkontinantan. Potrebna je njega druge osobe
6. Smrt.