

Rekanalizacijsko liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara

Poljak, Vlatka

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:243:541979>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**

Repository / Repozitorij:

[Faculty of Dental Medicine and Health Osijek
Repository](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO

OSIJEK

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ SESTRINSTVO

Vlatka Poljak

**REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE
AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG
UDARA**

Diplomski rad

Sveta Nedelja, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO

OSIJEK

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ SESTRINSTVO

Vlatka Poljak

**REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE
AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG
UDARA**

Diplomski rad

Sveta Nedelja, 2021.

Rad je ostvaren na Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek Sveučilišta Josipa
Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Sandra Vuk Pisk

Rad ima: 48 listova i 4 tablice

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Znanstvena grana: Sestrinstvo

ZAHVALA

Prije svega želim zahvaliti svima čije sam radove i članke čitala i upotrebljavala ih za svoj rad. Tu su i mnogi drugi koji su mi pomogli na razne načine.

Hvala mojoj mentorici doc. prim. dr. sc. Sandri Vuk Pisk koja me stručno vodila u pisanju diplomskog rada, davala mi konstruktivne savjete i ideje te me usmjeravala na ispravan put. Hvala doc. dr. sc. Štefci Mikšić i koordinatorici studija mag. med. techn. Kristini Bosak koje su također pomogle u izradi ovog rada svojim savjetima i otvorenom podrškom tijekom školovanja, te ostalim profesorima koji su svoja znanja dijelili s nama.

Hvala svim sestrama, tehničarima i liječnicima koji su mi tijekom godina rada prenosili svoja znanja i iskustva, poučili me mnogočemu i bili mi motivacija za daljnju edukaciju.

Hvala Odjelu neurologije u Općoj bolnici Zabok i bolnici hrvatskih veterana koji me inspirirao za proučavanje mozga i odabir teme diplomskog rada pod nazivom „Rekanalizacijsko liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara“.

Veliko hvala jednoj vrlo dragoj prijateljici za pruženu pomoć, podršku i iskazano povjerenje. Hvala joj što se našla na mom putu i cijelo me vrijeme podržavala i ohrabivala.

S nježnom ljubavlju zahvaljujem svojoj dragoj mami jer je vjerovala u mene, bodrila, poticala i pomagala mi na mnogo načina. Stoga ovaj rad s posebnom ljubavlju i zahvalom posvećujem njoj.

Svom suprugu i djeci Alenu, Mihaelu i Klari zahvaljujem na ustupljenom vremenu i strpljenju. Hvala tetama u vrtiću koje su mi s ljubavlju čuvale djecu.

Lektorici prof. Mateji Cimperšak veliko hvala, kao i lektoru engleskog sažetka prof. Domagoju Cimperšaku.

Hvala i ostatku obitelji na strpljivosti i podršci da dođem do zamišljenog cilja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. POSTUPCI.....	2
3. REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA	3
3.1. Osnovne anatomske strukture mozga.....	3
3.1.1. Anatomija moždanog krvotoka	6
3.1.2. Fiziologija moždane cirkulacije	7
3.1.3. Patofiziologija moždane cirkulacije	8
3.1.3.1. Shematska jezgra i penumbra.....	8
3.1.3.2. Razvoj kolateralne cirkulacije	9
3.2. Cerebrovaskularne bolesti	10
3.2.1. Ishemijski moždani udar (IMU).....	12
3.2.2. Hemoragijski moždani udar (HMU)	13
3.3. Dijagnostika moždanog udara	14
3.3.1. Neurološki pregled	14
3.3.2. Neuroradiološka dijagnostika.....	16
3.3.2.1. Kompjuterizirana tomografija (CT) mozga.....	16
3.3.2.2. Digitalna supstrakcijska angiografija (DSA)	16
3.3.2.3. Magnetska rezonanca (MR)	17
3.3.3. Lumbalna punkcija	18
3.3.4. Laboratorijska dijagnostika	18
3.4. Liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara	19
3.4.1. Sistemska tromboliza	19
3.4.1.1. Indikacije i kontraindikacije za primjenu sistemske trombolize.....	21
3.4.1.2. Skrb za pacijente u procesu sistemske trombolize	25
3.4.1.3. Nuspojave alteplaze i sestrinsko-medicinske intervencije	29

3.5. Mehanička trombektomija (MT).....	32
3.5.1. Indikacije i kontraindikacije za mehaničku trombektomiju.....	35
3.5.2. Skrb za pacijente u procesu izvođenja mehaničke trombektomije.....	36
4. ULOGA I VAŽNOST REKANALIZACIJSKOG LIJEČENJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA	38
5. ZAKLJUČAK	41
6. SAŽETAK.....	42
7. SUMMARY	43
8. LITERATURA.....	44
9. ŽIVOTOPIS	48

POPIS KRATICA

SŽS - središnji živčani sustav

a. - arterija

ACC - lat. *arteria carotis communis*, zajednička karotidna arterija

ACI - lat. *arteria carotis interna*, unutarnja karotidna arterija

ACE - lat. *arteria carotis externa*, vanjska karotidna arterija

MCA ili ACM - engl. *middle cerebral artery* ili lat. *arteria cerebri media*, srednja moždana arterija

IMU - ishemijski moždani udar

ACoA - lat. *arteria communicans anterior*, prednja komunikantna arterija

ACA - lat. *arteria cerebri anterior*, prednja cerebralna arterija

ACoP - lat. *arteria communicans posterior*, stražnja komunikantna arterija

ACP - lat. *arteria cerebri posterior*, stražnja cerebralna arterija

mmHg - milimetar živinog stupca

CVB - cerebrovaskularne bolesti

TIA - tranzitorna ishemijska ataka

MU - moždani udar

IMU - ishemijski moždani udar

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

HMU - hemoragijski moždani udar

ICH - engl. *intracerebral hemorrhage*, intracerebralno krvarenje

SAH - engl. *subarachnoid hemorrhage*, subarahnoidalno krvarenje

IVH - engl. *intraventricular hemorrhage*, intraventrikularno krvarenje

AHA/ASA - engl. *American Heart Association/American Stroke Association*, Američko udruženje za srce/Američko udruženje za moždani udar

TOAST - engl. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*, TOAST klasifikacija MU-a

NIHSS - engl. *National Institutes of Health Stroke Scale*, skala za moždani udar Nacionalnog instituta za zdravlje

CT - engl. *computed tomography*, kompjuterizirana tomografija

MR - engl. *magnetic resonance imaging (MRI)*, magnetska rezonanca

iv. - intravenska primjena lijeka

Gd - gadolinijski kontrast

MRA - magnetska rezonanca sa angiografijom

DWI - engl. *diffusion-weight imaging*, difuzijski mjereno oslikavanje

PWI - *perfusion weighted imaging*, perfuzijska magnetna rezonanca

DSA - digitalna suptrakcijska angiografija

KKS - kompletna krvna slika

AIMU - akutni ishemijski moždani udar

rt-PA - rekombinantni tkivni aktivator plazminogena

mmol/L - milimol po litri

MT - mehanička trombektomija

mRS - engl. *modified Ranking Scale*, modificirana skala rangiranja

NOAK - novi oralni antikoagulansi

ESO - engl. *European Stroke Organization*, Europska organizacija za moždani udar

Trb. - trombociti

PV - protrombinsko vrijeme

APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

Beta HCG - humano korionski gonadotropin

ABS - acido bazna ravnoteža

Hct - hematokrit

Hgb - hemoglobin

RR - Riva-Rocci, oznaka za krvni tlak

EKG - Elektrokardiogram

CK - kreatinin kinaza

CK-MB - srčani izoenzim

GCS - engl. *Glasgow Coma Scale*, Glasgowska skala kome

sc. - subkutano

FDA - engl. *The Food and Drug Administration*, Američka Agencija za hranu i lijekove

ASPECTS - engl. *Alberta Stroke Program Early CT score*

AA - engl. *arachidonic acid*, Arahidonska kiselina

ADP - adenzidifosfat

GUK - glukoza u krvi

CVI - cerebrovaskularni inzult

NANDA - engl. *North American Nursing Diagnosis Association*, međunarodne sestrinske dijagnoze

POPIS TABLICA

Tablica 1. Brz način testiranja MU	12
Tablica 2. Modificirana NIHSS skala	15
Tablica 3. Rankin skala (mRS)	23
Tablica 4. Glasgow skala	30

1. UVOD

Moždani je udar naglo nastali neurološki poremećaj uzrokovan poremećajem u cirkulaciji mozga čime posljedično nastaju različita motorička i kognitivna oštećenja. Značajno je češći ishemijski moždani udar koji nastaje začepljenjem krvne žile nekim ugruškom, u odnosu na hemoragijski moždani udar koji nastaje rupturom krvne žile u predjelu mozga. Ovisno o indikaciji, najbolji način liječenja IMU-a u 21. stoljeću, koji predstavlja sam temelj liječenja MU-a, je primjena rekanalizacijskog liječenja. I to s obzirom na napredak u spoznajama o simptomima, o samom uzroku i vremenu nastanka moždanog udara. Također, napredak medicine vezan uz tehničke mogućnosti i razvoj farmakoloških pripravaka ima presudnu ulogu u samom liječenju. Postoje vrlo bitni iskoraci u istraživanju MU-a, kao i veliki pomaci u skrbi za pacijente, no efektivno liječenje je i dalje nedostatno i zahtijeva kontinuiranu potragu za novim metodama liječenja (1, 2).

Razumijevanju zbivanja u mozgu za vrijeme moždanog udara, odnosno kasnije tijekom rekanalizacije začepljene krvne žile trombolizom ili trombektomijom, iznimno doprinosi poznavanje anatomije i fiziologije mozga i moždane cirkulacije. Mozak je izrazito kompleksan organ u kojem milijuni dijelova funkcioniraju na različite načine te tako čine jedinstvenu cjelinu (3).

Prepoznavanje simptoma moždanog udara ovisi i o razini osobne upućenosti, stoga je izuzetno važno pravovremeno doći liječniku ili u bolnicu jer se pravovremenim dolaskom može spasiti život i tako posljedično poboljšati kvaliteta života (1).

Primjenom trombolitičkih lijekova postiže se željeni učinak na određenu metu, odnosno na zahvaćeni dio mozga i na začepljenu krvnu žilu. Unatoč navedenoj prednosti, može doći do stvaranja oštećenja na drugom mjestu. Međutim, ta je šteta ipak znatno manja od same koristi (4).

Tijekom rada s neurološkim pacijentima i primjene specifičnog liječenja, zdravstveni su djelatnici suočeni s mnoštvom izazova. Najvažniji su kako procijeniti i zbrinuti pacijenta kod kojeg postoji potreba za primjenom rekanalizacijskog liječenja. Ovim su radom prikazane aktualnosti istraživanja, prednosti liječenja ishemijskog moždanog udara određenim načinom rekanalizacije i problematika koja je pritom stalno prisutna.

2. POSTUPCI

U ovom je radu korištena literatura iz Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu, knjižnice grada Zagreba, te Gradske knjižnice *Ksaver Šandor Gjalski Zabok*. Pretražena su određena poglavlja u knjigama iz područja neurologije i anatomske atlas. Iz određenih stručnih medicinskih područja pretražena je literatura novijih datuma, odnosno unatrag pet godina.

Pretraživanjem referentne internetske baze podataka također su prikupljeni podaci iz znanstvenih baza: *Hrčak*, *Medline*, *Medscape* i *Scopus* iz kojih su u obliku PDF formata preuzeti stručni članci. Članci koji su uzeti u obzir prikazuju odabranu temu. U njihovom su pretraživanju korištene ključne riječi na hrvatskom i engleskom jeziku.

Ključne riječi korištene prilikom pretraživanja na hrvatskom jeziku: alteplaza; hemoragijski, moždani, udar; ishemijski, moždani, udar; NIHSS; rekanalizacijsko, liječenje; sestrična, skrb; tromboliza.

Ključne riječi korištene prilikom pretraživanja na engleskom jeziku: *alteplase; hemorrhagic, stroke; ischemic, stroke; NIHSS; nursing, care; recanalization, treatment; thrombolysis.*

3. REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Struktura mozga prikazuje jedan izrazito organiziran tjelesni sustav sa svim njegovim funkcijama. Mozak se proučava od davnina, a sve do današnjeg doba poznat je mali dio njegove kompleksnosti. Njegovu ulogu ne može preuzeti niti jedan drugi organski sustav pa samim time postaje izazov proučavanja u patološkim zbivanjima. Težina muškog mozga je oko 1336 grama, dok je ženskog oko 1198 grama (4, 5).

3.1. Osnovne anatomske strukture mozga

Mozak je kontrolno središte svih osjetnih i motoričkih funkcija koje se još zajednički zovu senzomotorne funkcije. On prihvaća informacije iz različitih osjetnih organa, obradi ih i zatim organima daje naloge za izvršavanje zadaća. Nalazi se u lubanji. Vrlo je složene građe i funkcije. Od oštećenja ga štite moždane ovojnice te cerebrospinalni likvor. Anatomski gledano, njegovi glavni dijelovi su veliki mozak (*cerebrum*), mali mozak (*cerebellum*) i moždano deblo (*truncus encephalicus*) (5).

Veliki mozak (*cerebrum*) sjedište je viših funkcija kao što su svjesnost, pamćenje, posebni osjeti (vid, sluh, njuh i okus), govor i svjesno kretanje. Veliki je mozak dubokim procjepom podijeljen na desnu i lijevu polutku (*hemisferu*). Podvostručenje meningealnog lista (*falx cerebri*) čini pregradu unutar lubanje i tako anatomski razdvaja moždane polutke na lijevu i desnu stranu. Svaka polutka ima svoju funkciju. Desna je polutka zaslužna za prostornu orijentaciju, intuiciju, vizualno razumijevanje i nadzor emocija, dok se lijeva polutka bavi logičkim razmišljanjem i matematičkom problematikom. Polutke su povezane snopom aksona koji se zove žuljevito tijelo (*corpus callosum*).

Uz dvije polutke, mozak je još sastavljen od vanjskog sloja koji se naziva kora (siva tvar) i unutarnjeg sloja (bijela tvar) (4, 5).

Površina velikog mozga je izbrazdana brazdama (*sulci*), a sve ih zajedno povezuje moždana kora (*cortex cerebri*). Njezina površina iznosi 2000 cm² (5).

Postoje četiri režnja moždane kore:

Čeoni (frontalni) režanj, u kojem je smješten motorički centar govora, zove se još „Brocin centar“. Uz njega se vežu funkcije govornog izražavanja i odgovoran je za proizvodnju govora.

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Kontrolira i socijalno ponašanje čovjeka i ima važnu zadaću u održavanju pažnje. Također sudjeluje u emocionalnoj regulaciji, u procesu odlučivanja i rješavanja problema te kontrolira određene pokrete tijela (4, 5, 6).

Tjemeni (parijetalni) režanj odgovoran je za kretanje i ponašanje. Prepoznaje somatosenzorne signale poput dodira, vibracije, pritiska, boli i temperature. Njegova dominantna hemisfera odgovorna je za čitanje, pisanje, računanje i prepoznavanje. Osobito je važan u selektivnosti pažnje, njenoj raspodjeli i preusmjeravanju na druge podražaje (6).

Sljepoočni (temporalni) režanj zadužen je za prepoznavanje zvuka, semantičko pamćenje (npr. dosjećanje gdje se nalazi kupaonica), primanje osjeta njuha te emocionalne reakcije. Ima vrlo važnu ulogu u pamćenju (5, 6).

Zatiljni (okcipitalni) režanj jedan je od najmanjih režnjeva. Ima važnu ulogu u vizualnoj obradi i interpretaciji informacija. Važan je za vizualno procesuiranje, omogućuje vidno i prostorno dosjećanje (6).

Mali mozak (*cerebellum*) smješten je ispod zatiljne kosti. Zadužen je za koordinaciju motoričkih pokreta i ravnotežu. Koordinira hod i održava držanje tijela, kontrolira tonus mišića i dobrovoljnu mišićnu aktivnost, ali nije u stanju pokrenuti kontrakciju mišića. Posljedice oštećenja ovog područja su gubitak sposobnosti upravljanja finom motorikom, održavanje držanja i motoričkog učenja. Mali je mozak od velikog odvojen produžetkom tvrde moždane ovojnice koja se zove šator malog mozga (*tentorium cerebelli*) (6, 7).

Moždano deblo (*truncus encephali*) nalazi se u podnožju malog mozga i spaja mozak s kralježničnom moždinom. Središte je svih vitalnih funkcija; odgovorno za rad srčanog, respiratornog i vazomotornog sustava. Tvore ga srednji mozak (*mesencephalon*), most (*pons*) i produžena moždina (*medulla oblongata*). Glavno je križanje motoričkih putova s prednje strane, a to znači da desna strana mozga manipulira lijevom stranom tijela i obrnuto (6, 7).

Srednji mozak (*mesencephalon*) dio je moždanog debla. Pomaže u prenošenju vidnih i slušnih informacija (6).

Most (*pons*) dio je moždanog debla smješten između srednjeg mozga i produžene moždine. Smješten je u prednjem dijelu stražnje lubanjske jame (6, 7).

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Produžena moždina (*medulla oblongata*) dio je moždanog debla koja se u kontinuitetu spaja s kralježničnom moždinom. Leži u stražnjoj lubanjskoj jami. Naziva se „čvor života“ jer sadrži centre važne za održavanje života. Utječe na regulaciju centra za disanje, konstrikciju i dilataciju krvnih žila koje samim time utječu na krvni tlak i regulaciju otkucaja srca (8, 9, 10).

Kralježnična moždina (*medulla spinalis*) nastavlja se na moždano deblo, a smještena je unutar kralježnične cijevi. Kao i mozak, obavijena je ovojnicama, odnosno meningama, koje je štite od oštećenja. Građena je od milijuna živčanih vlakana koje se zovu dendriti i aksoni. Njihova je glavna zadaća prijenos informacija između tijela i mozga. Živčana vlakna grupirana su u snopove koji se zovu senzorni (uzlazni) i motorički (silazni) putovi. Iz kralježnične moždine izlaze živci. Oni imaju senzorna vlakna koja izlaze iz stražnje (dorzalne) strane moždine, dok motorička vlakna izlaze s prednje (ventralne) strane. Ta se vlakna spajaju izvan kralježnične moždine i tvore kralježnične živce koji čine dio perifernog živčanog sustava (8, 9, 10).

Veliki i mali mozak su uz kralježničnu moždinu obavijeni i zaštićeni moždanim ovojnicama (*meningae*). One su posebne zaštitne membrane koje se sastoje od: tvrde moždane ovojnice (*dura mater*), paučinaste moždane ovojnice (*arachnoidea*) i meke moždane ovojnice (*pia mater*).

Tvrda moždana ovojnica (*dura mater*) čini vanjski sloj ovoja, čvrsta je i jaka. Spojena je s unutrašnjim dijelom lubanje i s kralježničnom cijevi (8, 9, 10).

Paučinasta moždana ovojnica (*arachnoidea*) smještena je u sredini, između tvrde i meke moždane ovojnice. Za razliku od tvrde moždane ovojnice, ona samo prekriva površinu mozga i ne ulazi unutar moždanih brazdi. Nema krvnih žila i živaca dok ih tvrda moždana ovojnica i kralježnična moždina imaju (8).

Meka moždana ovojnica (*pia mater*) je meka membrana koja oblaže mozak. Direktno je u kontaktu s njegovim osjetljivim tkivom. Prekriva u cijelosti izbočene i uvučene dijelove velikog mozga, moždanog debla i kralježnične moždine. U malom mozgu prekriva njegove vijuge i uvlači se samo u njegove dublje brazde. Ona posjeduje krvne žile i živce (8, 9).

Između paučinaste i meke moždane ovojnice cirkulira likvor koji djeluje kao amortizer čime dodatno štiti SŽS. On se kontinuirano stvara i resorbira. Volumen cerebrospinalnog likvora iznosi oko 150 mililitara. Da nema likvora, mozak bi slobodno plesao, to jest udarao po lubanji.

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Likvor nalazimo u otvorima u mozgu koji se zovu komore. Najviše ga se stvara u lateralnim komorama. Isto se tako nalazi u središnjem kanalu koji se proteže kralježničnom moždinom i povezan je komorama. Njegov tijek nije jednosmjernan već se širi pulsacijskim valovima. Kemijski se sastoji od stanica, bjelančevina, elektrolita, hormona, glukoze, laktata, aminokiselina i drugih spojeva (2, 8, 9).

3.1.1. Anatomija moždanog krvotoka

Poznavanje anatomije moždane cirkulacije važno je radi pravilne interpretacije nalaza zbog izrazite proširenosti različitih anomalija i složenog mehanizma uspostave kolateralnog arterijskog krvotoka. Postoji velika raznolikost u anatomiji arterijskog sustava mozga među osobama, ali isto tako i između moždanih polutki (9).

Za rad mozga vrlo je bitna njegova neprekidna opskrba kisikom i hranjivim tvarima. On se dvostruko opskrbljuje krvlju iz uparenih karotidnih arterija koje su glavne krvne žile vrata, te sa dvije vertebralne arterije (10, 11).

Karotidne arterije (ACC) započinju u korijenu vrata kao prve grane prvog dijela subklavijskih arterija. Na svakoj strani vrata postoji po jedna arterija, što bi značilo lijevo i desno. Obično su nejednake veličine; lijeva je veća od desne. Uz mozak, krvlju još opskrbljuju vrat i lice. Karotidne se arterije u području gornjeg ruba štitaste hrskavice između trećeg i četvrtog vratnog kralješka dijele na dvije grane (8, 9, 10).

Prva je grana unutarnja arterija (ACI) koja nastaje u vratu iz zajedničke karotidne arterije. U lubanjsku šupljinu ulazi kroz karotidni kanal u petroznom dijelu sljepoočne kosti. Krvlju opskrbljuje oko, mozak i moždane ovojnice, nosnu šupljinu i vanjski nos, paranazalne sinuse, unutarnje i srednje uho te čelo. Druga grana, vanjska arterija (ACE) opskrbljuje krvlju lice i vrat. Pritiskom prstiju na vanjsku karotidnu arteriju možemo osjetiti puls (10, 11).

Krajnje grane unutarnjih karotidnih arterija su prednja (ACA) i srednja moždana arterija (MCA) koje zajedno krvlju opskrbljuju preko 80 % velikog mozga (11).

Kralježnične arterije (*a. vertebralis*) započinju u korijenu vrata kao prve grane potključne arterije. Kroz veliki lubanjski otvor (*foramen magnum*) ulaze u lubanjsku šupljinu (10, 11).

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Anastomoze između unutarnjih karotidnih i vertebralnih arterija na bazi mozga čine jednu cjelinu, odnosno moždani arterijski krug (Willisov arterijski prsten). U tom funkcionalno povezanom arterijskom krugu u slučaju manjka opskrbe krvlju u jednom dijelu mozga krv se preusmjerava u dio s manjom opskrbom. Ukoliko je blokirana jedna od četiri arterije koje dovode krv u mozak, preostale tri obično nisu u stanju pružiti odgovarajuću kolateralnu cirkulaciju. Kao posljedica nastaje poremećena moždana cirkulacija (ishemija), odnosno nastaje IMU (11).

Moždani arterijski krug zatvara prednja komunikantna arterija (ACoA) između obje prednje cerebralne arterije (ACA) i stražnja komunikantna arterija (ACoP), kao spoj između unutarnje (ACI) i stražnje karotidne arterije (ACP) (11).

Najznačajnija arterija koja biva zahvaćena ugruškom je srednja moždana arterija (ACM). Ona je najveća grana unutarnje karotidne arterije (ACI). Glavna joj je funkcija opskrbljivanje mozga oksigeniranom krvlju. Dijeli se na četiri dijela. Prvi dio, M1 (*media 1*) počinje od završetka unutarnje karotidne arterije. Iz njega izlazi mnogo malih arterija koje su zadužene za opskrbu bazalnih ganglija. Drugi segment M2 (*media 2*) je zapravo područje diobe M1, te se ponekad udvostruči, ili utrostruči. Završava u kori velikog mozga. Treći segment M3 (*media 3*) dolazi u koru mozga, a četvrti M4 (*media 4*) su terminalni segmenti i šire se po moždanoj kori (10, 11).

3.1.2. Fiziologija moždane cirkulacije

Cirkulacija u mozgu je znatno različitija i kompleksnija od cirkulacije ostalih organa jer se odvija unutar čvrstog koštanog oklopa koji se nalazi pod određenim tlakom. Tlak unutar lubanje jednak je tlaku u vaskularnom sistemu, te time utječe na stijenke moždanih krvnih žila i krajnje na perfuzijski tlak. Tlak moždane perfuzije između 60 i 150 mmHg održava moždani krvni protok stalnim. Osnovni uvjet je da krv teče s mjesta većeg tlaka u mjesto manjeg tlaka. Ukoliko se javlja otpor, on ometa taj prirodni tok krvi. Arteriole i kapilare (8-50 μm u promjeru) pružaju najveći periferni vaskularni otpor cirkulaciji krvi. Zbog svoje anatomije one imaju sposobnost mijenjanja promjera od vazokonstrukcije do vazodilatacije. S tim mehanizmom reguliraju otpor i protok krvi kroz samo tkivo mozga. Sposobnost regulacije je ograničena maksimalnom sposobnošću arteriola da se dilatiraju ili kontrahiraju (11, 12).

3.1.3. Patofiziologija moždane cirkulacije

Akutni ishemijski moždani udar najčešće je uzrokovan vaskularnim začepljenjem uslijed tromboembolijske bolesti. Moždane stanice prežive potpuni prekid cirkulacije 5 do 10 minuta. Ukoliko smanjenje perfuzije potraje dovoljno dugo nastaje ishemija i nepovratne promjene (4, 11).

Većina živčane kontrole krvnog tlaka postiže se pomoću refleksa koji potječu od baroreceptora i kemoreceptora smještenih u perifernoj cirkulaciji izvan mozga. Međutim, kada protok krvi u vazomotorni centar postane nedovoljan, dovodi do smanjenja dovoljno ozbiljnog da ono uzrokuje moždanu ishemiju (12).

Pri niskim razinama protoka krvi u vazomotorni centar, lokalna koncentracija ugljičnog dioksida uvelike se povećava i ima izuzetno moćan učinak u stimuliranju simpatičkih vazomotornih živčanih područja u dijelu mozga koji se zove produžena moždina. Ovo povišenje arterijskog tlaka kao odgovor na cerebralnu ishemiju poznat je kao ishemijski odgovor SŽS-a. Ishemijski učinak može povisiti srednji arterijski tlak dramatično, ponekad i do 250 mmHg u čak 10 minuta. Stupanj simpatičke vazokonstrikcije uzrokovane intenzivnom cerebralnom ishemijom često je toliko velika da neke periferne krvne žile postanu potpuno ili gotovo potpuno začepljene (5).

3.1.3.1. Shematska jezgra i penumbra

Normalni protok krvi kroz mozak je približno 60 mililitara na 100 grama mozga u minuti. Ishemija označava potpuni prekid ili kritično smanjenje protoka krvi kroz tkivo. Kad protok krvi padne ispod 22 mililitara na 100 grama mozga u minuti, prvi simptomi ishemije postaju vidljivi. Kakav će biti stupanj oštećenja mozga ovisi o vremenskom trajanju ishemije i veličini zahvaćenog područja. Područje u kojem je protok krvi kroz mozak manji od 10 mililitara na 100 grama tkiva u minuti zove se jezgrom moždanog udara. Stanice jezgre umiru unutar nekoliko minuta od početka moždanog udara (4).

Zona smanjene ili marginalne perfuzije, kada je protok krvi kroz mozak veći od 25 mililitara na 100 grama tkiva u minuti, naziva se ishemijska penumbra. Tkivo u penumbri može ostati održivo nekoliko sati zbog marginalne perfuzije tkiva. Ona je metabolički aktivna regija u kojoj se protok krvi smanjuje i samim su time stanice mozga potencijalno održive (11).

Poremećaj staničnog metabolizma također narušava normalan rad natrij-kalij pumpe. Dolazi do porasta natrija unutar stanica što zauzvrat povećava sadržaj unutar stanične tekućine. Nastaje stanična oteklina koja se naziva citotoksičnim edemom i javlja se vrlo rano u moždanoj ishemiji. Ona također narušava normalnu izmjenu natrija i kalcija. Dolazi do poremećaja moždanog krvotoka pri čemu se krvno-moždana barijera stvara unutar 4 do 6 sati nakon infarkta. Nakon raspada barijere, proteini i voda odlaze u izvanstanični prostor što dovodi do edema. Oteklina mozga doseže svoj maksimum nakon 3 do 5 dana i nestaje tijekom sljedećih nekoliko tjedana resorpcijom vode i proteina. Infarktno tkivo na kraju prelazi u nekrozu i uklanja se makrofazima, s razvojem gubitka volumena parenhima (12).

Hemoragijska transformacija IMU-a predstavlja pretvaranje ishemijskog infarkta u područje krvarenja. Procjenjuje se da se to događa u 5 % nekomplikiranih IMU-a u nedostatku fibrinolitičkog liječenja. Spontana hemoragijska transformacija IMU-a događa se unutar drugog do četrnaestog dana, odnosno obično unutar prvog tjedna. Ona je najvjerojatnija nakon primjene trombolitičke terapije (11, 13).

3.1.3.2. Razvoj kolateralne cirkulacije

U mnogim tkivima u tijelu, kada je arterija ili vena blokirana, nove krvne žile najčešće dozvoljavaju barem djelomičan protok krvi oboljelim tkivima. Prva stepenica u tom procesu je dilatacija ili širenje malih krvnih žila koje povezuju začepljenu krvnu žilu s pripadajućom prohodnom krvnom žilom. Ta se dilatacija odvija u prve dvije minute. Nakon početnog otvaranja kolateralne krvne žile, krv koja teče često je još uvijek manja od 25 % volumena potrebnog za opskrbu cijelog tkiva. Međutim, daljnje se širenje odvija u nadolazećim satima. Otprilike polovica potreba tkiva može biti zadovoljena u roku jednog dana. U roku od nekoliko dana protok krvi obično je dovoljan da zadovolji sva tkiva. Kolateralne krvne žile i dalje nastavljaju rasti i nekoliko mjeseci nakon toga. Obično tvore više malih kolateralnih kanala, a ne jednu veliku krvnu žilu. U razdobljima odmora, protok se krvi može vratiti u gotovo normalno stanje. Za vrijeme neke napornije aktivnosti tkiva, nove su krvne žile rijetko dovoljno velike da bi se krvlju opskrbila potrebna tkiva. Nove krvne žile nastavljaju rasti tijekom razdoblja od nekoliko tjedana i mjeseci (5).

3.2. Cerebrovaskularne bolesti

Pod pojmom cerebrovaskularne bolesti podrazumijeva se skup poremećaja krvnih žila kojima su najčešće zahvaćene moždane ili vratne arterije, a rjeđe vene i venski sinusi. Kod njih dolazi do poremećaja moždane funkcije koju uzrokuje ishemija, krvarenje ili neki patološki proces u moždanim arterijama. CVB se klasificiraju s obzirom na patološki nalaz, prema kliničkoj slici, anatomiji, prevenciji i evaluaciji toka bolesti. Značajnije CVB su tranzitorna ishemijska ataka (TIA) i moždani udar (MU) (11).

Unatrag dvadesetak godina smanjuje se učestalost MU-a, kao rezultat napretka mjera primarne prevencije. No, unatoč tome, europska populacija stari i u sljedećih petnaestak godina očekuje porast MU-a za 34 % (4).

Budući da većina opservacijskih epidemioloških studija i ispitivanja moždanog udara spajaju sve moždane udare, važno je uočiti razlike. Te razlike nisu vidljive samo u ishodu i odgovarajućem liječenju, nego i u uzroku i podtipovima moždanog udara. Epidemiološka slika moždanog udara obično se može poboljšati u kombinaciji s izvrsnim kliničkim i dijagnostičkim vještinama. Na taj bi se način u opservacijskim i eksperimentalnim epidemiološkim studijama različite vrste moždanog udara moglo proučavati odvojeno. U različitim dijelovima svijeta postoji stvarna potreba za točnim usporedbama pojavnosti moždanog udara, i što je još važnije, podtipova MU-a. Posebno su značajne usporedbe u rasnih skupina kako bi se utvrdile razlike koje mogu utjecati na točnost podataka (14).

Opservacijske epidemiološke studije otkrile su nevjerojatan broj povezanosti čimbenika rizika s moždanim udarom. Cijela poanta tih studija je upravo razumjeti uzročnost te su tako do sada identificirani višestruki uzroci MU-a. Uzrok MU-a može se povezati s povećanjem gustoće krvi, pušenjem cigareta, fibrilacijom atrijske i šćernom bolešću, što su ujedno i široko prihvaćeni uzroci. Liječenje hipertenzije brzo smanjuje rizik od moždanog udara. Time se povećanje krvnog tlaka lako prihvaća kao uzročno-posljedično. Genetski čimbenici rizika postoje, ali još nisu doveli do novih spoznaja o prevenciji moždanog udara (15).

U 80 % MU-a uzrok je ishemija. Ogromna većina tih IMU-a posljedica je degenerativne vaskularne bolesti kao i velika većina infarkta miokarda. U usporedbi s infarktom miokarda, bolesnici s MU-om su najmanje 10 godina stariji, a povećanje krvnog tlaka je više, dok je povećanje kolesterola u plazmi manje povezano s moždanim udarom. Ova je razlika tim više

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

iznenađujuća jer oko trećine pacijenata s IMU-om već ima kliničku manifestaciju koronarno-srčanih bolesti, kao što je angina pectoris ili prošli infarkt miokarda (14, 15).

Najvažnija uloga u sprječavanju MU-a su mjere primarne prevencije koje se odnose na liječenje osoba bez prethodne povijesti moždanog udara. Te mjere mogu uključivati upotrebu antiagregantnih lijekova trombocita, statine i fizičku aktivnost, te promjenu životnog stila (npr. prestanak pušenja, umjereno uživanje alkohola,...) (16).

Mjere sekundarne prevencije odnose se na liječenje osoba koje su već imale moždani udar. U te je mjere također uključena upotreba lijekova antiagreganti trombocita, antihipertenzivi i statini, te promjena životnog stila (16).

Poremećaj krvotoka zbog ishemije, intracerebralnog ili subarahnoidalnog krvarenja dovodi do problema neuroloških funkcija koje se prezentiraju kao MU.

Definicije MU-a mijenjale su se kroz vrijeme. Napredak dijagnostike i rekanalizacijskog liječenja promijenio je definiciju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Ona je definirala MU kao naglo nastali žarišni, ili rjeđe, globalni neurološki deficit koji traje dulje od 24 sata ili dovodi do smrti. Sada se MU definira kao odumiranje stanica moždanog tkiva ili kralježnične moždine ovisno o području koje je zahvaćeno bez obzira na vremensko trajanje, a dijagnosticira se neuroradiološki ili simptomima koji traju najmanje 24 sata (4).

MU se dijeli prema mehanizmu nastanka i prema dužini trajanja. Prema mehanizmu nastanka dijeli se na ishemijski MU (IMU) i hemoragijski MU (HMU). HMU se još s obzirom na lokalizaciju krvarenja dijeli na intracerebralno (ICH), intraventrikularno (IVH) i subarahnoidalno krvarenje (SAH) (17).

Prema dužini trajanja razlikuju se simptomi tranzitorne ishemijske atake (TIA) koji su najvidljiviji u nekoliko sekundi do nekoliko minuta od nastanka. No, kompletno začepljenje arterije može biti vidljivo tek nakon nekoliko sati ili dana (4). Tada dolazi do poremećaja u krvotoku koji obično traje 5 do 20 minuta, ali manje od 24 sata (11). Klinička slika TIA-e ovisi o tome koje je arterijsko područje zahvaćeno (4). Kratak gubitak vida (*amaurosis fugax*) može trajati od 30 do 60 sekundi (11). Kako se ishemija postepeno razvija, napreduju neurološki simptomi uzrokovani suženjem arterije i to se manifestira kao „moždani udar u razvoju”. Ponekad je potreban određen vremenski period da hemodinamički poremećaji postanu stabilni, a neurološki znakovi vidljivi, i taj se period naziva „dovršeni stadij MU-a” (4, 11).

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Američka udruga za moždani udar (*American Stroke Association (ASA)*) i Hrvatsko društvo za prevenciju moždanog udara savjetuje javnost da bude svjesna simptoma moždanog udara koji se lako prepoznaju. Prepoznavanje uobičajenih znakova MU-a zajedno s pravovremenom liječničkom reakcijom može smanjiti njegove posljedice. Najlakše je prepoznati poremećen govor, slabost na jednoj strani tijela, gubitak vida, te poremećaj koordinacije. Osim ovih znakova u procjeni je važan i poremećaj svijesti koji se može manifestirati kao dezorijentiranost ili somnolencija. Iz tih je razloga proljeće 2013. godine pokrenuta javna obrazovna kampanja kojom se pučanstvo želi poučiti znakovima upozorenja na MU i važnost pozivanja hitne pomoći kod njihovog uočavanja. Kod te edukacije koriste kraticu FAST* i G.R.O.M.* koje su prikazane u tablici 1 (1).

Tablica 1. Brz način testiranja MU

* U svijetu se upotrebljava kratica FAST, a u Hrvatskoj G.R.O.M. Vidljivi simptomi MU-a, prema brzim testovima su iskrivljenost lica na jednoj strani tijela, otežan i nerazumljiv govor, slabost ruku, oduzetost jedne strane tijela i vrijeme koje predstavlja glavnu odrednicu za kasnije liječenje.

F.A.S.T.	G.R.O.M
F - face	G - govor
A - arms	R - ruke
S - speech	O - oduzetost
T - time	M - minute

3.2.1. Ishemijski moždani udar (IMU)

Na MU treba posumnjati kod svakog pacijenta koji ima bilo koju vrstu neurološkog deficita ili promjenu u razini svijesti. IMU češći je od HMU-a. Zahvaća 80 % svih moždanih udara. Kod procjene MU-a u mlađih pacijenata treba utvrditi povijest nedavnih trauma, koagulopatiju, nedozvoljene uporabe droga (posebno kokaina), migrene ili primjene oralnih kontraceptiva (18).

IMU je neurološko stanje pri kojem dolazi do naglog gubitka cirkulacije krvi u području mozga što rezultira odgovarajućim gubitkom neurološke funkcije. Zahtijeva hitan medicinski postupak. Uzrokovan je trombotičkom ili embolijskom okluzijom moždane arterije.

Najpoznatija klasifikacija MU-a u praksi zasnovana na etiologiji je TOAST klasifikacija (engl. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*). Prema njoj, IMU je posljedica tromboze ili embolije (ateroskleroza), embolije nastale iz srca, začepljenja malih krvnih žila, posljedica utvrđenih i neutvrđenih uzroka (19).

U 25 do 40 % slučajeva nakon nastanka MU-a dolazi do pojave kliničkih simptoma. Simptomi uključuju nagli nastanak hemipareze, monopareze i kvadripareze, hemisenzorne deficite, monokularni ili binokularni gubitak vida, diplopiju, nistagmus, poremećaje svijesti, dizartriju, afaziju, spuštanje jedne strane lica, ataksiju, vertigo, te brojne druge. Navedeni znakovi i simptomi MU-a mogu se pojaviti pojedinačno, ali je vjerojatnije da će se pojaviti u kombinaciji (18, 19, 20).

3.2.2. Hemoragijski moždani udar (HMU)

HMU je u 15 do 20 % slučajeva uzrokovan poremećajem moždane cirkulacije. Pacijenti najčešće imaju dugo prisutnu, netretiranu hipertenziju, ali se HMU može javiti i kod pacijenta s normalnim krvnim tlakom. Osim hipertenzije postoje i drugi uzroci HMU-a poput tumora, koagulopatije, amiloidne angiopatije, aneurizme i drugih. Uzroci u mladim odraslih uključuju još alkoholnu intoksikaciju i zlouporabu droga. Spontani HMU javlja se češće u jutarnjim satima nego za vrijeme spavanja. Pacijenti sa spontanim HMU-om su otprilike do 10 godina mlađi od pacijenata sa IMU-om (18, 19, 20).

Njegovo je obilježje brz progresivan neurološki deficit, dok kod velikog krvarenja često dolazi do stanja kome. Priroda i ozbiljnost oštećenja direktno su povezani s mjestom i veličinom krvarenja. Lubanja i kralježnica su kruti, a mozak je vrlo mekan i kašast te se pritisnut krvarenjem nema kud širiti pa uzrokuje glavobolju koja je najraniji neurološki simptom. Rijetko se pojavljuje sa simptomom epileptičkog napada. Kod jedna trećine pacijenata simptom je povraćanje. Ni jedna povijesna značajka ne razlikuje ishemijski od HMU-a, iako su mučnina, povraćanje, glavobolja i nagle promjene u razini svijesti češće kod HMU-a (15).

Ruptura arterije uzrokuje prekid moždanog krvotoka. Zbog samog volumena krvi dolazi do bržeg porasta intrakranijalnog tlaka nego kod ishemije. Iz tog se razloga bolesnici žale na glavobolje i češći su poremećaji svijesti. Prodor krvi u likvorski sustav može izazvati meningizam. Povraćanje se često javlja kad krv prodire u moždane komore ili kada se intracerebralni tlak diže kao rezultat velikog hematoma unutar moždanog tkiva (18).

Degenerativne promjene na krvnim žilama čine ih krutima i sklonim rupturama. Kod naglog skoka krvnog tlaka, povećava se perfuzija moždanog tkiva, a mehanizmi autoregulacije nisu navikli na to i ne mogu reagirati dovoljno brzo. Perfuzijski tlak na njihovim stjenkama dovodi do njihovog pucanja, a to se ne bi dogodilo da su stjenke hipertrofične kao uslijed hipertenzije (12).

Neurokirurška evakuacija ugruška je indicirana i potencijalno spašava život kod pacijenata s velikim lobarnim supratentorijalnim krvarenjem ili krvarenjem u mali mozak (koji narušavaju svijest). Krvarenja veća od tri centimetra u promjeru daju lošiju prognozu (18).

3.3. Dijagnostika moždanog udara

Kod pacijenata kod kojih se sumnja na MU liječnik mora napraviti kratak i precizan neurološki pregled. Neurološkim pregledom će potvrditi prisutnost simptoma MU-a (neurološki deficiti), razlikovati vrstu MU-a, uspostaviti neurološku polaznu liniju ako se stanje pacijenta poboljša ili pogorša, te utvrditi težinu moždanog udara pomoću strukturiranog neurološkog pregleda i rezultata (21).

3.3.1. Neurološki pregled

Najvažnije komponente neurološkog pregleda u kojima glavnu ulogu imaju liječničko znanje i iskustvo uključuju pregled kranijalnih živaca, motornih funkcija, osjetilnih funkcija, funkcije malog mozga, hod, duboke tetivne reflekse, pregled jezika, izražajnih i receptivnih sposobnosti, mentalnog statusa i razine svijesti, pregled lubanje i kralježnice (radi uočavanja znakova meningizma) (21).

Kod pregleda pacijenta najčešće se upotrebljava skala moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravstvo (*National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)). Od 1995. godine zbog svoje sveobuhvatnosti, preciznosti, točnosti i jednostavnosti postala je zlatni standard za procjenu. Njome se omogućuje brojčana procjena ozbiljnosti moždanog udara. Važno ju je ispravno izračunati. Sastoji se od 11 komponenti od kojih se svaka ocjenjuje ocjenom između nula i četiri kao što je prikazano u tablici 2. Ocjena nula znači fiziološku funkciju, a porast ocjena označava i veće oštećenje funkcije. Na završetku se sve ocjene zbroje i dobije se ukupan NIHSS rezultat. Ukoliko je rezultat 0 tada nema moždanog udara, rezultat između 1 do 4 označava manji MU, od 5 do 15 umjereni MU, 15 do 20 umjereni do teški moždani udar, dok rezultat 21 do 42 označava teški moždani udar (21, 22).

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG
MOŽDANOG UDARA

Tablica 2. Modificirana NIHSS skala

*Koristi se za procjenu ozbiljnosti moždanog udara.

ODGOVOR	BOD	ODGOVOR	BOD
stupanj stanja svijesti		motorika noge	
pri svijesti	0	nema ispada	0
somnolencija	1	zanošenje	1
stupor	2	ograničen napor protiv gravitacije	2
koma	3	nema napora protiv gravitacije	3
		oduzetost - nema kretanja	4
odgovor na pitanja		ataksija ekstremiteta	
dva točna odgovora	0	odsutna	0
jedan točan odgovor	1	jednostrano na jednom	1
netočan odgovor	2	jednostrano na oba	2
izvršavanje naredbe		senzibilitet	
obje izvršava	0	normalan	0
jednu izvršava	1	djelomični gubitak	1
ne izvršava	2	potpuni gubitak	2
refleksni ili voljni pokreti očiju		govor	
normalan pogled	0	uredan	0
djelomična pareza	1	blaga/umjerena afazija	1
devijacija bulbusa ili potpuna paraliza	2	jaka afazija	2
		potpuna afazija	3
ispitivanje vidnog polja		dizartrija	
bez ispada	0	normalan izgovor	0
parcijalna hemianopsija	1	blaga/umjerena	1
kompletna hemianopsija	2	teška/nerazumljiva	2
bilateralna hemianopsija	3		
facijalna pareza		gubitak pažnje/svijesti	
bez pareze	0	nema gubitka	0
minimalana	1	djelomičan	1
djelomična	2	potpun	2
kompletna	3		
motorika ruke			
nema ispada	0		
zanošenje	1		
ograničen napor protiv gravitacije	2		
nema napora protiv gravitacije	3		
oduzetost - nema kretanja	4		

Nakon što se na temelju kliničke slike posumnja na MU, provodi se daljnja dijagnostička obrada.

3.3.2. Neuroradiološka dijagnostika

Snimanje mozga bitno je za procjenu AIMU-a. Za određivanje tipa MU-a koristi se kompjuterizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonanca (MR). U akutnoj procjeni pacijenata s očitim AMU-om radi se nekontrastno skeniranje CT-om. Također se mogu hitno koristiti CT angiografija i CT perfuzijsko skeniranje, MR, digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) i lumbalna punkcija (2, 23).

3.3.2.1. Kompjuterizirana tomografija (CT) mozga

Primjenjuje se kod AIMU-a da bi se isključilo krvarenje unutar mozga. U akutnoj fazi infarkt nije moguće pouzdano prikazati. Najbolje se prikazuje nakon 4 do 6 sati od početka simptoma. Primjenjuje se prije primjene trombolize. Pretragu je moguće izvesti nativnim snimanjem i nakon iv. davanja kontrastnog sredstva (4, 23).

CT angiografija i venografija (CTA i CTV) prikazuju brojne arterijske i venske poremećaje. CTA je brza i manje osjetljiva na pokrete pacijenata. Najčešće se primjenjuje za prikaz stenoza arterija. CT perfuzija pokazuje veličinu jezgre infarkta i okoline penumbre koje su značajne za kasnije izvođenje trombolize ili trombektomije. Ukoliko je jezgra mala, a penumbra velika, postoji najveća korist od reperfuzijskog liječenja. CT perfuzija nije kvalitetna kao MR, ali se zbog njezine dostupnosti rutinski izvodi (23, 24).

3.3.2.2. Digitalna subtrakcijska angiografija (DSA)

Invazivna je dijagnostička pretraga kod koje se pomoću rendgenskih zraka prikazuju ekstrakranijalne (karotidne i vertebralne) i intrakranijalne (arterije i vene) krvne žile. Radi se punkcija femoralne arterije, kateter se uvlači do luka aorte, a zatim do krvne žile koja se želi prikazati. Aplicira se kontrastno sredstvo. Poseban oprez je potreban zbog mogućnosti alergijske reakcije na kontrast (24, 25).

3.3.2.3. Magnetska rezonanca (MR)

U primjeni je od 1980. godine. Njome se sigurnim postupkom pomoću elektromagnetnih valova prikazuju pojedini dijelovi tijela. Može se ponavljati jer ne koristi radioaktivne zrake. Pacijent mora biti miran jer se slika inače remeti. Tijekom snimanja može se iv. primijeniti gadolinijski kontrast (Gd) te omogućiti detaljniji prikaz oštećenja. Za pretragu MR-om potrebno je ispuniti nekoliko uvjeta te potpisati pristanak. Liječnika treba obavijestiti o svim zdravstvenim problemima, nedavnim operacijama, alergijama i potencijalnoj trudnoći (11, 25).

Većina ortopedskih implantata ne predstavlja rizik, ali inženjeru uvijek treba reći postoje li u tijelu bilo kakvi uređaji ili metali. Metalni i električni predmeti mogu ometati magnetsko polje, mogu uzrokovati opekline ili postati štetni projektili u sobi za MR uređaj.

MR se ne može izvesti bez potvrde i dokumentacije o vrsti implantata i kompatibilnosti s MR-om. Ako postoji neka nedoumica, rendgen može otkriti i identificirati bilo kakve metalne predmete. Metalni predmeti koji se koriste u ortopedskoj kirurgiji općenito ne predstavljaju rizik tijekom MR-a. Međutim, nedavno postavljeni umjetni zglob može zahtijevati upotrebu drugog slikovnog pregleda. Radiologa je potrebno obavijestiti o bilo kakvim šrapnelima, mecima ili drugim metalima koji se mogu nalaziti u tijelu. Strana tijela u blizini, posebno blizu očiju vrlo su važna jer se tijekom skeniranja mogu pomicati ili zagrijavati i uzrokovati sljepoću. Boje koje se koriste u tetovažama mogu sadržavati željezo i mogu se zagrijati tijekom skeniranja. To je rijetko. Magnetsko polje obično ne utječe na ispune zuba, aparatiće za zube i kozmetičke proizvode. Međutim, oni mogu iskriviti slike u području lica ili mozga (23).

MR angiografija (MRA) služi za identificiranje i postavljanje dijagnoze bolesti povezanih s krvnim žilama. Ona koristi snažno magnetsko polje, radio valove i računalo. Kod izvođenja se primjenjuje iv. gadolinijevo (Gd) kontrastno sredstvo koje alergijsku reakciju izaziva rjeđe od kontrastnog sredstva na bazi joda koje se koristi za računalnu tomografiju (CT) (23, 24).

DWI (*diffusion weighted imaging*) mjeri kretanje protona vode u tkivu koje se snima. Kod AIMU-a se tom metodom utvrđuje pojavnost citotoksičnog (staničnog) edema prisutnog u akutnoj fazi MU-a, dok se vazogeni edem pojavljuje nakon nekoliko sati. U prvih nekoliko minuta moguće je vidjeti ishemijsku što predstavlja preduvjet za primjenu trombolitičke terapije. Uz još neka dodatna mjerenja, DWI-om se razlikuju akutni i stariji infarkti. DWI prikazuje infarkt u samom početku razvoja (23, 24).

Perfuzijska MR (*PWI-perfusion weighted imaging*) mjeri relativni protok krvi kroz mozak kontrastom ili endogenom tehnikom bez kontrasta gdje MR koristi protone iz molekula vode u arterijskoj krvi pacijenta. Njome se prikazuje reperfuzija nakon terapije. Prikazuje se i regija relativne ishemijske penumbra i jezgra infarkta. Ako je penumbra veća od infarkta, to označuje nesklad (*mismatch*) koji je indikacija za trombolitičko liječenje. Perfuzijskom tehnikom može se prikazati ishemijska penumbra, odnosno područje oko infarkta. Spoznaja da postoji znatna penumbra, tkivo koje se još može spasiti, omogućuje primjenu trombolitičke terapije ili trombektomije i izvan standardnih vremenskih okvira (4 do 6 sati nakon početka MU-a) (24, 25).

3.3.3. Lumbalna punkcija

Potrebna je samo u slučaju kada je potrebno isključiti meningitis ili subarahnoidno krvarenje kada je CT skeniranje negativno, ali je klinička sumnja i dalje velika (4).

3.3.4. Laboratorijska dijagnostika

Laboratorijski testovi koji se izvode u dijagnozi i procjeni IMU-a su: kompletna krvna slika (KKS), biokemijska analiza krvi, koagulacija, srčani biomarkeri, toksikološki pregled krvi i ispitivanje trudnoće (16, 18).

Kompletna krvna slika (KKS) može otkriti uzrok moždanog udara (npr. policitemija, trombocitoza, leukemija), pružiti dokaze o istodobnoj bolesti i osigurati odsutnost trombocitopenije pri razmatranju fibrinolitičke terapije (16, 18).

Biokemijska analiza krvi može otkriti nastanak moždanog udara (npr. hipoglikemija, hiponatremija), ili pružiti dokaze o istodobnim bolestima (npr. dijabetes, bubrežna insuficijencija) (18).

Koagulacijska analiza krvi može otkriti koagulopatiju. Važna je pretraga kada se trebaju koristiti fibrinolitici ili antikoagulanti (18).

Srčani biomarkeri važni su zbog povezanosti cerebralnih vaskularnih bolesti i bolesti koronarnih arterija (18).

Toksikološki pregled može pomoći u identificiranju opijenih pacijenata sa simptomima koji oponašaju sindrome moždanog udara ili uporabu simpatomimetika koji mogu uzrokovati hemoragijske i ishemijske moždane udare (11, 18).

Ispitivanje trudnoće provodi se testom trudnoće u urinu za sve žene u fertilnoj dobi sa simptomima moždanog udara (18).

3.4. Liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara

Prije početka samog rekanalizacijskog liječenja, važno je biti upoznat s konceptom jezgre i penumbre u AIM-u. Pogođena područja s cerebralnim protokom krvi manjim od 10 ml na 100 g tkiva u minuti nazivaju se jezgrom. Pretpostavlja se da će te stanice umrijeti unutar nekoliko minuta od početka moždanog udara (4).

Koncept penumbre prvi je uveo Astrup 1981. godine. Razvoj tog koncepta ključan je za promjenu u razmatranju ishemijskog moždanog udara iz „katastrofe koja se može spriječiti” u „bolest koja se liječi”. Penumbra je zona smanjene ili rubne perfuzije tkiva (cerebralni protok krvi veći od 25 ml na 100 g tkiva u minuti). Okružuje ishemijsku jezgru. U njoj je protok krvi prenizak za održavanje električne aktivnosti, ali je dovoljan za očuvanje ionskih kanala. Iz tih razloga tkivo u penumbri može ostati održivo nekoliko sati. Primarni cilj trenutne intervencije akutnog moždanog udara je spriječiti da penumbra prijeđe na utvrđeni infarkt. Iz navedenog nastaje aforizam „vrijeme je mozak” koji označava bitnost brzog liječenja od strane obučenog medicinskog osoblja i premještanje pacijenata u specijalizirane ustanove za moždani udar. Aforizam je u upotrebi od 1993. godine. Unatoč prihvaćenosti tog aforizma, od 2018. se godine počela razmatrati činjenica da je djelovanje vremena na mozak nedostavno važno. Naime, pridaje se veća važnost kolateralnom krvotoku koji je glavni preduvjet uspješnosti rekanalizacijskog liječenja te se na temelju toga donosi novi aforizam „tkivo je mozak“ (24, 26).

Postupak rekanalizacijskog liječenja izvodi se sistemskom trombolizom, odnosno primjenom rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena i mehaničkom trombektomijom (24).

3.4.1. Sistemska tromboliza

U samom liječenju važan je „terapijski prozor“, odnosno prva tri sata od nastanka simptoma. Međutim, još uvijek veliki broj pacijenata ne primi terapiju jer ne stigne na vrijeme do bolnice. Cilj trombolitičkog liječenja podrazumijeva uspostavu krvotoka da bi se spriječio nastanak nepovratnog oštećenja neurona pri čemu je vrijeme najvažnija karika. Koncept otapanja ugruška kod AIMU-a u medicini se koristi više od 50 godina (19, 27).

Sistemska tromboliza je u primjeni nešto više od 20 godina. Proces trombolizacijskog liječenja se kroz povijest razvijao i mijenjao. Početkom 20. stoljeća na životinjama su izvođeni prvi pokusi. Ti su pokusi bili neadekvatni i nedefinirani i nisu bili značajni za daljnji napredak.

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Sussman i Fitch su 1958. godine prvi put primijenili trombolitičku terapiju i proveli ispitivanje. Trojici pacijenta su aplicirali fibrinolizin unutar 6 sati od pojave prvih simptoma. Ishod je bio povoljan, no rezultati nisu bili uspješni. Neuspjeh se zbio zbog nepostojanja neuroradiološke dijagnostike u tom vremenu. Za diferenciranje IMU-a od HMU-a koristila se analiza likvora. Ta analiza nije bila adekvatna iz razloga što kod velikog broja HMU-a ne dolazi do prodora krvi u komore. Također, nije se mogao pratiti učinak primijenjene terapije. Sve je to dovelo do povećanog mortaliteta i pogoršanja stanja pacijenata. Sama ideja rekanalizacijskog liječenja napuštena je do 1973. godine kada se počeo upotrebljavati CT. Daljnja istraživanja su unaprijeđena razvojem neuroradiologije, farmakologije i intenzivnog liječenja. Istraživanja su najprije započinjala na životinjama, a zatim na ljudima. Cilj im je bio odrediti točne količine primijenjenog lijeka i vremenski period primjene. Pokusi su utvrdili da je postojanje vremenskog prozora izrazito bitno. Što se ranije započne s primjenom, to će brži biti oporavak oštećenja. Studije jasno pokazuju da korištenje rt-PA unutar 3 sata nakon začepljenja središnje moždane arterije dovodi do smanjenja jezgre infarkta i do kliničkog oporavka. U početku se kao trombolitičko sredstvo koristila streptokinaza. Ubrzo se vidjelo da je neučinkovita jer je dovela do krvarenja i porasta smrtnosti te je povučena iz upotrebe. Nakon streptokinaze, istraživanja su pokazala uspjeh sa primjenom rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena u liječenju AIMU-a te on postaje prvi izbor u liječenju (19, 28).

Alteplaza ili rt-PA je glikoprotein građen od 527 aminokiselina. Proizveden je sintezacijom DNA. Djeluje na način da potiče lokalnu fibrinolizu, odnosno, otapa ugruške fibrina. Iz cirkulacije se brzo čisti jetrom, a iz organizma se izlučuje urinom (29).

Godina 1995. predstavlja prekretnicu u samom liječenju AIMU-a. Tijekom te godine analizirane su dvije studije. U Europi *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS-I studija) i u SAD-u *National Institute of Neurological Disorders and Stroke Study* (NINDS-II studija). One su se razlikovale u vremenu i doziranju rt-PA. U prvoj je studiji rt-PA primjenjivana u dozi od 1,1 mg po kg tjelesne težine unutar 6 sati i postignuti su skromni rezultati. Druga studija rt-PA primjenjuje u dozi od 0,9 mg/kg do 90 mg/kg unutar 3 sata. Tom studijom dokazana je učinkovitost liječenja u 11 do 13 % pacijenata koji su nakon 90 dana imali bolji ishod. Kao komplikacija ICH se javila u 6,4 % pacijenata. Sama djelotvornost primijenjene terapije je potvrđena kontinuiranim praćenjem pacijenata nakon 3, 6, i 12 mjeseci.

Završetkom prethodnih studija slijedi ECASS-II istraživanje (*European and Australian Cooperative Stroke Study 2*). Provedeno je 1999. godine. Primjenjivane su iste doze lijeka i

vremenski period unutar tri sata kao i kod NINDS istraživanja. Dobivenim rezultatima su potvrđeni prethodni rezultati dobiveni NINDS istraživanjem. Temeljem tih rezultata rt-PA je 2002. godine konačno odobrena za upotrebu u Europskoj uniji. Godine 2003. je i u Hrvatskoj registrirana za liječenje AIMU-a (28).

Kao alternativa alteplazi može se primijeniti i tenekteplaza.

Tenekteplaza je fibrinolitički lijek s većom specifičnošću za fibrin i duljim poluživotom od standardne trombolitičke alteplaze. Trenutno se još proučava u različitim studijama. Brojne studije su uspoređivale različite doze tenekteplaze i učinke na ishode rekanalizacije. Testirane su doze od 0,25 i 0,4 mg/kg, ali rezultati ne pokazuju nikakvu prednost veće doze. Trenutne smjernice kliničke prakse za moždani udar uključuju intravensku primjenu tenekteplaze u bilo kojoj dozi. No, unatoč tome, preporuča se doza od 0,25 mg/kg kod začepljenja velikih žila temeljem ispitivanja koja je pokazala bolju rekanalizaciju i poboljšani tromjesečni ishod u odnosu na alteplazu. Njezina maksimalna primijenjena doza može biti 25 mg/kg. Tenekteplaza se može primijeniti kod „malih“ MU-a, ali ne kod začepljenja većih krvnih žila (27, 28, 29, 30, 31, 32).

3.4.1.1. Indikacije i kontraindikacije za primjenu sistemske trombolize

Prije svake primjene lijeka, pa tako i kod primjene alteplaze, iznimno je značajno poznavanje njegove indikacije, relativne indikacije, relativne kontraindikacije i kontraindikacije. One pomažu u odlučivanju oko izbora pacijenata koji bi imali korist od njezine primjene, nasuprot onima koji bi imali potencijalnu štetu. Smjernice za moždani udar izdane od AHA/ASA-e 2019. godine revidirane su u siječnju 2020. godine. Prema njima su indikacije, odnosno kriteriji za uključivanje pacijenta u trombolitičku terapiju, sve punoljetne osobe kojima su potvrđeni simptomi MU-a s njihovim početkom unatrag 4 i pola sata. Na CT-u mozga važno je isključiti prisutnost ICH-a. Neurološkim pregledom utvrđena procjena na NIHSS skali mora biti veća od 25 (19, 27, 28).

Alteplaza se uglavnom ne daje ukoliko su simptomi MU-a nastupili unutar manje od 3 sata od dolaska pacijenta u bolnicu kod osoba mlađih od 80 godina, oboljelih od šećerne bolesti i starijeg MU-a, kod uzimanja antikoagulantne terapije, te ukoliko je neurološka procjena na NIHSS jednaka ili veća od 25 (19, 27, 28).

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Kod svake indikacije još je važna dodatna pojedinačna procjena koristi i rizika od njezine primjene. Iz toga proizlaze relativne indikacije koje označavaju da se kod tih pacijenata terapija alteplazom ipak može primijeniti. U tu skupinu pripadaju pacijenti s kroničnim CVB-ima, aneurizmom unutar lubanje promjera manjeg od 10 milimetara, trudnice (uz poštivanje pravila da se prvo zbrinjava majka, a zatim dijete), te žene u razdoblju do 14 dana nakon poroda. Kod pacijenata koji imaju prikazan neurološki deficit na NIHSS od 0 do 5 potrebno je individualno procijeniti korist, odnosno rizik od primjene alteplaze. Epileptički napadaj koji nije uzrokovao neurološki deficit utvrđuje se na magnetskoj rezonanci mozga koja može potvrditi postojanje bolesti. AIMU koji nastaje nakon određenih medicinskih zahvata pripada u indikaciju za primjenu alteplaze. Tu još spadaju maligne bolesti s predviđenim ostatakom života pacijenta većim od šest mjeseci, bolesti srpastih stanica, hemodijalizirani pacijenti s urednim testovima koagulacije, pacijenti s utvrđenom demencijom u fazi nastanka, nakon izvođenja lumbalne punkcije, sedam dana od punkcije neke velike arterije, disekcijske bolesti u ekstrakraniju i različiti ovisnici. Kod žena koje imaju menstrualna krvarenja primjena alteplaze ih može pojačati. Kod pacijenata koji u isto vrijeme imaju i srčani udar (IM), alteplaza se primjenjuje kod prvog liječenja. Prijašnji srčani udari, perikarditisi i slične srčane bolesti zahtijevaju konzultaciju kardiologa. Ukoliko preegzistirajuće bolesti s procjenom na Rankinovoj skali (prikazana u nastavku) imaju rezultat veći od 2, tromboliza se može provesti, a ako je rezultat manji od 2 treba pojedinačno procijeniti kvalitetu života, podršku društva i obitelji, potrebu za njegovateljem te ciljeve i želje obitelji (19, 27, 33).

Pacijenti koji ispunjavaju uvjete za iv. alteplazu trebaju primiti iv. alteplazu čak i ako se razmatra primjena mehaničke trombektomije (MT). Da bi se napravila kvalitetna individualna procjena pacijenta za primjenu trombolize koristi se *Rankin Scale* (mRS), koja je prikazana u tablici 3. Vrijednosti skale su od 0 do 6 (34).

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG
MOŽDANOG UDARA

Tablica 3. Rankin skala (mRS)

*Stupanj invaliditeta u pacijenata koji su imali MU ili neku neurološku bolest

0	nisu prisutni simptomi
1	bez značajnijeg invaliditeta unatoč simptomima: sposobni su obavljati sve uobičajene dužnosti i aktivnosti
2	lagani invaliditet: nije u stanju provesti sve prethodne aktivnosti, ali je u stanju brinuti se o vlastitim poslovima bez pomoći
3	umjerena invalidnost; zahtijeva pomoć, ali može hodati bez pomoći
4	umjereno teški invaliditet: nesposobni za hodanje bez pomoći i nesposobni brinuti se za vlastite tjelesne potrebe bez pomoći
5	teški invaliditet: prikovan za krevet, inkontinentan i zahtijeva stalnu njegu i pažnju
6	mrtav

Uz indikacije valja dodati i relativne kontraindikacije za primjenu trombolitičke terapije koje omogućuju pacijentima da im se pojedinačnom procjenom liječnika, primjenom ordinirane terapije te nakon korekcije zdravstvenog stanja, primjeni alteplaza. U tu skupinu pripadaju pacijenti kojima je utvrđena maligna bolest s predviđenim ostatkom života manjim od šest mjeseci, s glukozom u krvi 22 mmol/L koju je potrebno korigirati primjenom terapije, operacija unutar lubanje unatrag tri mjeseca ili neki operativni zahvat bez ozljede lubanje unutar 14 dana od operacije, te bolesti probavnog sustava (varikoziteti na jednjaku i teže jetrene bolesti). Pacijenti na dvostrukoj terapiji s antiagregacijskim lijekovima zahtijevaju procjenu liječnika je li njihova primjena kontraindicirana. Kod MU-a kod kojeg se ne zna početak simptoma, odnosno onaj koji je prisutan kod buđenja (*awake stroke*), neuroradiološkim pretragama (*DWI/PWI mismatch*) treba dokazati prisutnost penumbre da bi postao indikacija za alteplazu. Procjena na NIHSS-u od 0 do 5 pokazuje blagi moždani udar koji zahtijeva individualnu procjenu rizika i koristi liječenja. Prethodni srčani udari, ovisno o zahvaćenosti srčanog područja, zahtijevaju konzultaciju kardiologa (19, 27, 33).

Novi oralni antikoagulantni lijekovi (NOAK) nisu nužno kontraindikacija za primjenu alteplaze. Samo je važno s oprezom pristupiti takvim pacijentima, odnosno napraviti dodatne koagulacijske analize koje će utvrditi da nema antikoagulantnog učinka (27).

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Dabigatran (Pradaxa) ima svoj antidot koji omogućuje da se nakon njegove primjene i urednih koagulacijskih testova primjeni alteplaza.

Antidot dabigatranu je idarucizumab (Praxbind). To je humanizirani fragment monoklonskih antitijela koji ima 350 puta jači afinitet za dabigatran od trombina. Postiže učinak već nakon 5 minuta od iv. primjene. Primjenjuje se kada je potrebno ukidanje antikoagulantnih učinaka. U jednoj bočici se nalazi 2,5 grama lijeka u 50 mililitara. Primjenjuje se 5 g iv. pakirano kao dvije odvojene bočice (35).

Pacijenti koji u svojoj terapiji imaju apiksaban (Eliquis 2,5 mg) ili rivaroxaban (Xarelto) ne smiju primiti alteplazu, osim ako postoji pouzdana informacija da lijek nije uzet u posljednja 24 sata. Važno je napraviti i testove aktivnosti faktora deset (faktor X) koji će pokazati preostali antikoagulantni učinak (27).

Unatoč kontraindikacijama važno je imati na umu da se agregacijski i koagulacijski testovi trebaju individualno procijeniti. Čekanje rezultata testova ne smije odgoditi primjenu alteplaze, osim ako je potvrđeno da pacijent uzima antikoagulantnu terapiju ili ima trombocitopeniju. Terapija alteplazom se zaustavlja ukoliko nalazi odstupaju od prihvatljivih vrijednosti.

Kontraindikacije, odnosno poznate okolnosti koje ne dozvoljavaju primjenu alteplaze jer bi mogli ugroziti pacijenta i možda mu još pogoršati zdravstveno stanje, uključuju koagulopatije, koagulopatije uzrokovane varfarinom, primjenu niskomolekularnog heparina unutar prethodna 24 sata u dozi koja ne služi kao profilaksa, terapija inhibitorima agregacije trombocita abciximab (ReoPro) ili eptifibatid (Integrilin). Također, postojanje prehodne ICH ili znakova mikrokrvarenja, znakova subarahnoidalnog krvarenja, moždanog udara nakon traume, aortna disekcija, unutarnja lubanjska disekcija, unutarnji lubanjski tumor, traumatske ozljede glave ili kralježnice unutar tri mjeseca, endokarditis uzrokovan infekcijom, maligna oboljenja genitourinarnog i probavnog sustava (ukoliko je krvarenje bilo prisutno unutar tri tjedna), spadaju u kontraindikacije za trombolitičko liječenje (19, 27, 33).

3.4.1.2. Skrb za pacijente u procesu sistemske trombolize

Nakon uspješne dijagnostike AIMU-a i odluke o primjeni alteplaze, iznimno je bitno još jedanput, prema protokolu ustanove, napraviti detaljnu analizu indikacija, relativnih indikacija, kontraindikacija i relativnih kontraindikacija za njenu primjenu koje je izdala ESO (*European Stroke Organization*) i AHA/ASA. Potrebno je krenuti s postupkom trombolize čim je to ranije moguće radi boljeg ishoda. Preporuča se dolazak u bolnicu unutar jednog sata od nastupa simptoma i obavještavanje specijalizirane bolnice u koju se pacijent transportira (33).

Prema preporuci AHA/ASA-e bolnice trebaju imati usvojen protokol za primjenu rt-PA po kojem u najkraćem vremenskom periodu omogućavaju zbrinjavanje pacijenta. Uloga medicinske sestre kod dolaska takvog pacijenta od iznimne je važnosti i ona obuhvaća:

- U prvih 10 minuta treba pratiti pacijenta, izmjeriti mu vitalne funkcije (krvni tlak, puls, saturaciju kisikom), snimiti EKG, provesti kratak neurološki pregled i učiniti procjenu na NIHSS skali. Potrebno je vremenski utvrditi točan početak simptoma, otvoriti dva venska puta i uzeti uzorak krvi za analizu (KKS, Trb, PV, APTV, biokemijska analiza, Beta HCG). Glukožu izmjeriti uzorkom krvi iz prsta.
- Nakon 10 minuta snimiti CT mozga, procijeniti indikacije i kontraindikacije za primjenu alteplaze, ponovno izmjeriti vitalne funkcije i obaviti neurološki pregled.
- Do 60 minuta od pacijentovog dolaska u bolnicu analizirati CT mozga i laboratorijske rezultate, ponovno izmjeriti vitalne funkcije i obaviti neurološki pregled, te donijeti konačnu odluku o primjeni alteplaze (19).

Primijenjena doza rt-PA rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena iznosi 0,9 mg po kilogramu tjelesne težine i ne smije prelaziti ukupnu dozu od 90 mg. Intravenski se daje početna doza od 10 % ukupne doze kao početni bolus tijekom jedne minute, a ostatak se primijeni putem infuzomata kroz 60 minuta. Alteplaza dolazi na tržište u lagenama od 50 i 100 miligrama. Razrjeđuju se s priloženom sterilnom vodom za injekcije od 50 ili 100 mililitara. Znači da se lagena od 50 miligrama razrjeđuje s 50 mililitara sterilne vode i obrnuto. Ne smije se kombinirati s ostalim lijekovima. Priprema se neposredno prije upotrebe, odnosno ne smije stajati duže od 8 sati jer ne sadrži antibakterijske konzervanse. U lageni se prah treba otopiti laganim okretanjem bočice, ne trešnjom. Potpuno otapanje dolazi u roku od 3 minute.

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Normalno je da se nakon razrjeđivanja malo pjenu. Potrebno ju je ostaviti da stoji nesmetano nekoliko minuta kako bi se veliki mjehurići raspršili, a zatim se može primijeniti. Tijekom primjene trombolize ne primjenjuju se druge otopine ni lijekovi (29).

Primjena trombolize je vrlo složen postupak liječenja te zahtijeva dobru timsku suradnju liječnika i medicinske sestre. Intervencije kod primjene su:

- Smjestiti pacijenta u neurološku intenzivnu skrb zbog kontinuiranog praćenja vitalnih funkcija.
- Prikupiti povijest bolesti i izvršiti fizičku procjenu.
- Napraviti i analizirati hitne neuroradiološke i laboratorijske pretrage.
- Upoznati pacijenta (ukoliko nije poremećene svijesti) i njegovu obitelj o svrsi terapije.
- Alteplaza se ne primjenjuje ako je prošlo više od tri sata od nastanka moždanog udara.
- Trombolitička terapija mora se započeti unutar 30 minuta od dolaska pacijenta u bolnicu.
- Liječnik procjenjuje ima li kontraindikacija.
- Procjena neurološkog statusa i NIHSS-a vrši se nakon jednog sata, te nakon 8 sati u prvih 24 sata.
- Ukoliko postoji potreba, prije početka same terapije osigurati minimalno dva venska pristupa, postaviti arterijski pristup za invazivno mjerenje krvnog tlaka ili za vađenje krvi, trajni kateter za praćenje diureze i nazogastričnu sondu. Time se smanjuje rizik od krvarenja s tih mjesta nakon primjene trombolize.
- Izračunati točnu dozu lijeka prema smjernicama.
- Pratiti vitalne znakove svakih 15 minuta tijekom prvih dva sata infuzije, a zatim svakih 30 minuta sljedećih 6 sati, pa svaki 1 sat do 24 sata tijekom ostatka infuzije. Promjene vitalnih znakova mogu ukazivati na potencijalno krvarenje.
- Održavati RR manjim od 185/110 mmHg kroz 24 sata s lijekovima koji ga naglo ne spuštaju, prema odredbi liječnika.

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

- Pratiti zasićenost krvi kisikom pulsним oksimetrom ili ABS-om iz arterijske krvi. Prema potrebi primijeniti kisik na masku ili nosni kateter da zasićenost bude 94 %.
- Pratiti EKG krivulju tijekom davanja lijeka.
- Pripremiti antiaritmičke lijekove i kolica za reanimaciju da budu dostupna za liječenje u slučaju značajnih aritmija.
- Prva 24 sata ne primjenjivati antikoagulacijske i antiagregacijske lijekove.
- Ekstremitet održavati nepokretnim (mirnim i ravnim) tijekom i nakon infuzije jer i malo pomicanje nosi rizik od krvarenja iz ubodnog mjesta.
- Ne podizati uzglavlje kreveta iznad 15 stupnjeva. Održavanje uzglavlja kreveta pomaže u održavanju cerebralne perfuzije.
- Premješati pacijenta što je manje moguće tijekom infuzije kako bi se spriječilo unutarnje krvarenje.

Nakon primjene trombolize :

- Procijeniti odgovor na terapiju, pratiti vitalne funkcije na monitoru pacijenta.
- Mirovanje u krevetu. Držati uzglavlje kreveta na ili ispod 15 stupnjeva.
- Zadržati ekstremitet ravno i nepomično.
- Izbjegavati bilo kakve injekcije ili medicinsko-tehničke zahvate 24 sata nakon primjene alteplaze. Ovakve mjere opreza važne su za sprječavanje krvarenja.
- Procijeniti mjesta uboda radi krvarenja. Kod uklanjanja iv. kanile držati izravni pritisak na ubodno mjesto najmanje 30 minuta. Prema potrebi primijeniti hladan oblog pod pritiskom.
- Nježno obavljati zdravstvenu njegu kako bi se izbjegle modrice ili ozljede. Trombolitička terapija remeti normalnu koagulaciju. Na mjestima uboda može se pojaviti periferno krvarenje jer nema dovoljno fibrina za stvaranje ugruška. Izravni ili neizravni pritisak može biti potreban za kontrolu krvarenja.

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

- Procijeniti tjelesne tekućine, uključujući urin, povraćanje i stolicu radi dokaza o krvarenju.
- Promjene u razini svijesti i povišen intrakranijski tlak može ukazivati na intrakranijalno krvarenje.
- Pratiti krvne pretrage (Hct, Hgb, broj trombocita) radi ukazivanja na gubitak krvi zbog unutarnjeg krvarenja. Pacijent ima povećan rizik od krvarenja 2 do 4 dana nakon infuzije.
- Davati lijekove koji mijenjaju trombocite (npr. Aspirin, dipiridamol) prema odredbi liječnika. Inhibitori trombocita smanjuju agregaciju i adheziju trombocita i koriste se za sprječavanje ponovne okluzije arterija.
- Obavijestiti liječnika o svim promjenama u neurološkom statusu. Promjena razine svijesti ili pogoršanje bilo kojih neuroloških znakova i simptoma do kojih dolazi unutar 36 sati od primjene rt-PA može se pripisati intracerebralnom krvarenju.
- Kod naglog pogoršanja neurološkog statusa, iznenadne glavobolje ili akutnog porasta krvnog tlaka infuzija alteplazom se zaustavlja i snima se CT mozga.
- Provjeriti ima li znakova vanjskog krvarenja (iv. mjesta, zubni desni, urin) (36, 37, 38, 39, 40).
- Održavanje krvnog tlaka manjim od 185/110 mmHg.
- Ukoliko je krvni tlak iznad 185/110 mmHg kod ponavljanog mjerenja, regulira se iv. urapidilom (Ebrantil) po 25 mg u bolusu. Mjerenja krvnog tlaka se ponavljaju nakon 3-5 minuta. Ako je nakon 5 minuta krvni tlak i dalje visok primijeniti iv. kontinuiranu infuziju s protokom od 4 do 40 mg/h. Kontraindiciran je kod rane trudnoće i aortne stenoze. Svakih 6 sati se može primjenjivati enalapril (Enap) u dozi od 1,25 mg u 1 ml (27, 39).
- Ako dijastolički tlak poraste iznad 140 mmHg davati nitroprusid 0,3 mikrograma na kilogram tjelesne težine u minuti iv. infuzijskim protokom 1 ml/h. Svakih sat vremena udvostručiti davanje do maksimalno 11 mikrograma na kilogram tjelesne težine u minuti. Kontinuirano mjeriti krvni tlak. Kod pacijenta koji ima 70 kilograma to bi

iznosilo 40 ml/h. Kontraindiciran je kod fibrilacije atriya, metaboličke acidoze i hipotireoze (27, 39).

- Mjeriti točan unos i izlaz tekućina.

3.4.1.3. Nuspojave alteplaze i sestrinsko-medicinske intervencije

Kod primjene svakog lijeka kao i kod svakog postupka liječenja, osim koristi za pacijenta, postoje i nuspojave, pa ih tako ima i alteplaza. Najvažnije nuspojave, koje je bitno spomenuti jer za posljedicu mogu imati smrtni ishod, su intrakranijsko i ekstrakranijsko krvarenje te orolingvalni angioedem. Nešto rjeđe se javlja mučnina, povraćanje, alergijske reakcije, masna i pulmonarna embolija, reembofizacija duboke venske tromboze (DVT) i srčane aritmije. Kod promatranja pacijenata važno ih je na vrijeme uočiti (39).

Svakoj sumnji na ICH potrebno je oprezno pristupiti i detaljno je dijagnosticirati. Postoje određeni karakteristični simptomi koji bi mogli izazvati sumnju na ICH kao što su pad GCS-a za 2 boda, porast NIHSS za 4 boda, iznenadna glavobolja i iznenadan porast RR-a, mučnina i povraćanje (41).

Kod sumnje na ICH se koristi široko poznata Glasgowska ljestvica kome (*Glasgow Coma Scale-GCS*). Prvi je put korištena 1974. godine. Ona je praktična metoda za procjenu oštećenja razine svijesti kao odgovor na definirane podražaje. Ispituje 3 komponente: očni, verbalni i motorički odgovor prikazani u tablici 4. Svaka komponenta ima svoju ocjenu. Na kraju se sve komponente zbroje. Boduje se bodovima od 3 do 15. Ukupan zbroj bodova vrijednosti 3 označavaju najgore stanje, a 15 najbolje stanje. Samim se time koma klasificira kao:

- Teška: GCS manji ili jednak 8;
- Srednje teška: GCS od 9 do 12;
- Plitka: GCS veći ili jednak 13 (42).

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG
MOŽDANOG UDARA

Tablica 4. Glasgow skala

*GCS služi za procjenu stanja svijesti pacijenta ispitujući najbolji očni, verbalni i motorički odgovor.

1.	očni odgovor	ne otvara oči	1
		otvara na bol	2
		otvara na glas	3
		spontano otvara	4
2.	verbalni odgovor	nema odgovora	1
		odgovora nerazumljivim zvukovima	2
		odgovara riječima bez značenja	3
		zbunjen	4
		orijentiran	5
3.	motorički odgovor	nema odgovora	1
		odgovara ekstenzijom na bol (decerebracijski odgovor)	2
		odgovara fleksijom na bol (dekortikacijski odgovor)	3
		odmiče se od boli	4
		lokalizira bol	5
		prati naredbe	6

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Nasuprot simptoma za ICH, pokazatelji ekstrakranijskog krvarenja su simptomi šoka, hipotenzija ili iznenadni znakovi vidljivog krvarenja. Procjenjuje se da će se stanje približno 30 % svih pacijenata s ishemijskim moždanim udarom pogoršati u prva 24 sata, bez obzira na farmakološku i/ili mehaničku intervenciju (41).

Kod postavljanja sumnje na ICH ili ekstrakranijsko krvarenja prema preporuci AHA/ASA-e medicinska sestra u suradnji s liječnikom treba:

- Zaustaviti primjenu alteplaze.
- Učiniti laboratorijsku dijagnostiku (KKS, APTV, PV, fibrinogen).
- Snimiti hitan CT mozga/prsnog koša i/ili trbuha.
- Prema indikaciji napraviti hitnu endoskopsku dijagnostiku.
- Primijeniti 10 ij. krioprecipitata (faktor VIII) kroz 10 do 13 minuta. Primijeniti dodatnu dozu ako je fibrinogen ispod 1,5.
- Primijeniti transeksamičnu kiselinu 1 gram iv. kroz vremenski period od 10 minuta.
- Konzultirati neurokirurga i hematologa.
- Kontrolirati vitalne funkcije.
- Kontrolirati šećer u krvi.
- Pružiti podršku pacijentu (41, 43).

Orolingvalni angioedem je po život opasna komplikacija koja se javlja nekoliko sati nakon primjene trombolitičke terapije. Dolazi do opstrukcije dišnih puteva, akutne otekline usana i jezika. Može spontano proći ili primjenom terapije. Ukoliko se postavi sumnja na orolingvalni angioedem prema preporuci AHA/ASA-e medicinska sestra u suradnji s liječnikom treba:

- Zaustaviti iv. primjenu alteplaze.
- Postaviti *airway*.
- Primijeniti endotrahealnu intubaciju što prije ako su edemom zahvaćeni dišni putevi.

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

- Primijeniti metilprednizolon (Solumedrol) 125 mg iv., ranitidin (Ranix) 50 mg iv. ili Famotidin 20 mg. iv., Adrenalin 0,1 %, 0,3 ml. sc.
- Smiriti pacijenta i pružiti mu podršku (41, 43).

Kao što je vidljivo iz protokola, najvažnija primarna intervencija kod svih komplikacija je zaustavljanje primjene alteplaze, te prema vrsti komplikacije specifično liječenje ciljanim lijekovima.

Medicinske sestre imaju vitalnu važnost kao članovi interdisciplinarnog tima za skrb u liječenju pacijenta s AIMU-om. Ključne sestrinske intervencije tijekom njege pacijenata s akutnim moždanim udarom uključuju koordiniranje aktivnosti interdisciplinarnog tima, sprječavanje komplikacija uz obrazovanje i podršku pacijentu i obitelji. Tijekom akutne faze liječenja moždanog udara, medicinska sestra će nadzirati dišne putove, disanje i cirkulaciju, te primjenjivati lijekove po smjernicama za održavanje života ABCD (*Air, Breathing, Circulation, Drugs*).

3.5. Mehanička trombektomija (MT)

Krvni ugrušci koji uzrokuju arterijska začepljenja zdravstveni su problem koji zahtijeva hitnu medicinsku pomoć. Donedavno se liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara fokusiralo samo na intravenoznu primjenu alteplaze. Krvni ugrušak koji blokira ili usporava dotok krvi u mozak može dovesti do trajnog moždanog oštećenja, odnosno moždanog udara i odumiranja tog dijela mozga. Zahvaljujući suvremenoj tehnologiji snimanja, razvijena je nova, minimalno invazivna procedura za uklanjanje ugrušaka iz mozga i drugih dijelova tijela (44).

Povijesno gledano, upotreba izravne (ili kontaktne) aspiracije u uvjetima akutne intrakranijalne okluzije bila je ograničena nedostatkom dovoljno velikih katetera da osiguraju dovoljnu aspiraciju. Ipak su bili dovoljno fleksibilni i atraumatični za kretanje kroz zavojitu intrakranijalnu vaskulaturu. S novijim aspiracijskim kateterima te su prepreke prevladane. Utvrđivanje potrebe za mehaničkom trombektomijom provodi se prema programu *Alberta Stroke Early CT Score (ASPECTS)*. To je sustav bodovanja koji se koristi za procjenu opsega ranih ishemijskih promjena na teritoriju srednje cerebralne arterije na CT-u bez kontrasta. Koristi se i za predviđanje funkcionalnog ishoda te usmjeravanje terapije. Boduje se na način da radiolog oduzima 1 bod od ukupno najviše 10 bodova za svako zahvaćeno područje. Ocjena 0 ukazuje na opsežan MCA infarkt i obrnuto korelira s NIHSS-om. Normalni mozak ima ocjenu

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

10, a kako je zahvaćeno više područja, rezultat pada. ASPECTS rezultat manji ili jednak 7 predviđa lošiji funkcionalni ishod nakon 3 mjeseca, kao i simptomatsko krvarenje (45).

Mehanička trombektomija je vrsta minimalno invazivnog zahvata u kojem interventni radiolog koristi specijaliziranu opremu za uklanjanje ugruška iz arterije pacijenta. Koristeći fluoroskopiju ili kontinuirani rendgen, liječnik vodi instrumente kroz arterije pacijenta do ugruška, izvlačeći ugrušak odjednom. Radiolog započinje postupak tako da napravi mali rez na zapešću ili preponi koji mu omogućuje pristup do arterije. Nakon što je napravio rez, liječnik provlači kateter kroz arteriju do ugruška. Zatim u kateter ubacuje sićušni uređaj nalik mreži koji se naziva *stent retriever* i vodi ga do začepljenja. Nakon što *stent retriever* prođe ugrušak, on se širi do veličine stijenke arterije. U trenutku kad je *stent retriever* uhvatio ugrušak (2-4 minute) liječnik može mikrokateter izvući unatrag i ugrušak je potpuno uklonjen (46).

Postupak punkcije krvne žile je dosta bolan na mjestu uboda, a može uzrokovati i potkožno krvarenje, tj. hematom. Najčešće se punktira femoralna arterija. Ozbiljnija komplikacija je krvarenje iz arterije u okolno područje. Komplikacije se mogu pojaviti u manje od 1 % slučajeva. Pacijent je tijekom postupka analgeziran, ali zbog sprječavanja komplikacija potrebna je opća anestezija, odnosno intubacija s primjenom specifičnih lijekova. Postupak izvlačenja tromba može izazvati rupturu krvne žile, što samim time izaziva i moždano krvarenje. Također, može izazvati ponovnu okluziju krvne žile. Neuspješnost izvođenja MT-a je jako rijetka. Sve navedene komplikacije mogu se javiti u postotku između 4 i 7, a sam neuspjeh trombektomija je između 20 i 25 % (46).

Studije su pokazale da se pacijenti nakon mehaničke trombektomije brže oporavljaju i imaju poboljšanu kvalitetu života u usporedbi s onima koji koriste samo alteplazu za uklanjanje ugruška. No, kao i svi medicinski zahvati, mehanička trombektomija nije za svakoga. U hitnim slučajevima, ukoliko alteplaza nije dovoljna za zbrinjavanje ugruška, mehanička trombektomija je dostupna opcija (46).

Dva najpopularnija i najučinkovitija pristupa za liječenje AIMU-a trombektomijom su implantacija izvlačivog stenta i aspiracija (44).

Godine 2015. mehanička je trombektomija uvrštena u svjetske smjernice za liječenje MU-a i od tada se provodi rutinski u specijaliziranim ustanovama. Te je godine objavljena i publikacija

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

rezultata multicentričnog randomiziranog kliničkog ispitivanja endovaskularnog liječenja AIMU-a. Istraživači su otkrili da je endovaskularna terapija i standardna medicinska terapija rezultirala većim postotkom funkcionalno neovisnih pacijenata nego samo standardna medicinska terapija. Istraživanja su također pokazala učinkovitost endovaskularne terapije izvan tradicionalnog šestosatnog prozora. Pozitivan funkcionalni utjecaj endovaskularne revaskularizacije prijavljen u ovim ispitivanjima otvorio je put daljnjem razvoju na tom polju. Razvoj i usavršavanje izvlačivih stentova, uporaba i poboljšanje aspiracijskih katetera te uporaba tehnika koje kombiniraju ove strategije predmet su intenzivnog istraživanja (46).

Američka agencija za hranu i lijekove (*FDA-The Food and Drug Administration*) odobrila je prva dva izvlačiva stenta *Solitaire* i *Trevo*. Na tržištu se ubrzo pojavljuju i slični uređaji. Iako imaju male varijacije u dizajnu s rezultirajućim navodnim prednostima, funkcioniraju na sličan način (46).

S više od 80 % pacijenata koji su podvrgnuti trombektomiji s izvlačivim stentovima, studije su pokazale učinkovitost ove tehnike. Učinkovita rekanalizacija u cerebralnom infarktu postignuta je u 58 do 88 % pacijenata. To je rezultiralo stopama funkcionalne neovisnosti (ocjene mRS-a 0 - 2) u 53 do 71 %, što je značajno povećanje u usporedbi sa stopama u onih koji se liječe samo intravenoznom trombolizom. Rezultati studije u pacijenata s povoljnim funkcionalnim ili perfuzijskim slikama (ukazujući na oporavak mozga) koja je upotrebljavala *stent retriever* za trombektomiju izvan vremenskog okvira od 6 sati bili su pozitivni. Ti su rezultati bili iznimno relevantni i rezultirali su modifikacijom smjernica moždanog udara prema AHA-u kako bi se mehanička trombektomija uzela u obzir kod pacijenata koji su se javili do 24 sata od početka simptoma. Nedavni podaci također ukazuju na to da aspiracija pruža učinkovito i djelotvorno sredstvo za rekanalizaciju u pacijenata sa začepljenjima velikih žila (46).

3.5.1. Indikacije i kontraindikacije za mehaničku trombektomiju

Kao što primjena alteplaze ima svoje indikacije, relativne indikacije i kontraindikacije, tako ih ima i mehanička trombektomija, no one se razlikuju. Neuroradiološki prikaz kolateralne cirkulacije ima važnu ulogu prije donošenja konačne odluke o MT-u.

Indikacije za MT, odnosno pacijenti koji se uključuju u terapiju MT-a sa *stent retrieverom* moraju zadovoljiti određene kriterije prema AHA/ASA-i 2019. Pacijenti moraju biti punoljetni, procjena na Rankin skali prije moždanog udara mora iznositi od 0 do 1. Simptomi začepljenja unutarnje karotidne arterije ili prvog segmenta srednje moždane arterije se potvrđuju na CT angiografiji. Neurološkim pregledom utvrđeni rezultati na NIHSS skali i ASPECTS moraju biti manji ili jednaki 6. Nakon zadovoljenih kriterija može se započeti liječenje unutar 6 sati od početka simptoma (27, 44, 46).

Osim apsolutnih indikacija za MT postoje i relativne indikacije koje zahtijevaju individualnu procjenu interventnog radiologa. One uključuju prisutnost kliničkih simptoma začepljenja drugog ili trećeg segmenta srednje moždane arterije, kralježnične, bazilarne, prednje i stražnje moždane arterije unutar 6 sati od početka simptoma. Procjena na Rankin skali prije moždanog udara treba biti manja od 1, a procjena na NIHSS i ASPECT viša od 6. Tijekom istog postupka MT-a mogu se zbrinuti dvostruka začepljenja pojedine arterije. Postoji još niz kriterija za MT koje se individualno procjenjuju. Kod mehaničke trombektomije, kao i kod trombolize, vrijeme ima značajnu ulogu i o njemu ovisi uspješnost liječenja, te kasnija funkcionalna sposobnost pacijenta. Trombektomija (uklanjanje ugruška) može se postići unutar 6 sati od početka simptoma. Nekoliko je studija pokazalo da su odabrane skupine pacijenata i izvan vremenskog okvira od 6 sati također imale koristi od trombektomije. Ukoliko snimanje mozga ukaže na postojanje penumbre, može se primijeniti i do 12 sati nakon pojave simptoma, odnosno od 8 do 24 sata (27, 44, 46).

Mehanička trombektomija se neće provesti ako ne postoji odgovarajući vaskularni pristup do začepljene krvne žile i ako nema začepljenja velike krvne žile unutar lubanje. Kontraindikacija je također prisutnost ICH-a vidljivog na CT-u, vidljiva infarktna jezgra bez značajne penumbre (tj. bez mozga koji se može spasiti), različiti čimbenici pacijenata (npr. prijašnje bolesti koje utječu na funkcionalni status), nedavni infarkt miokarda, liječenje pacijenta iv. ili sc. heparinom u posljednjih 48 sati te uslijed toga povišenje faktora koagulacije i žene koje imaju pozitivan test trudnoće (41, 46).

Kod dolaska pacijenta u bolnicu, a prije same mehaničke trombektomije, mora se provesti odgovarajuća dijagnostika. Dijagnostički postupci se značajno ne razlikuju od postupaka koji se provode prije primjene trombolitičke terapije.

3.5.2. Skrb za pacijente u procesu izvođenja mehaničke trombektomije

Pacijenti se smještaju u jedinice intenzivnog liječenja. U njima se provodi kontinuirana pojačana skrb da bi krajnji ishod liječenja bio učinkovit. Skrb uključuje različite aktivnosti kao što su:

- Vađenje krvi za određivanje krvne grupe i Rh faktora.
- Vađenje krvi za biokemijsku analizu krvi, KKS, koagulacijske testove, testove agregacije trombocita (arahidonska kiselina (arahidonic acid-AA) i adenzidifofat (ADP)).
- Snimanje elektrokardiograma.
- Rendgensko slikanje srca i pluća (individualna procjena).
- Pregled anesteziologa.
- Priprema prepone (brijanje).
- Uvođenje urinarnog katetera.
- Uvođenje dvije intravenske kanile.
- Titriranje tlaka na vrijednosti manjoj od 180/105 mmHg.
- Pacijent mora potpisati informirani pristanak (40).

Postoperativna njega nakon zahvata najvažnija je u prva 24 sata i uključuje:

- Promatranje mjesta zahvata i držanje glave u ravnom položaju zbog održavanja dišnih putova.
- Pratiti vitalne funkcije. Uzglavlje kreveta može se podignuti kada su one stabilne.
- Sistolički krvni tlak treba održavati između 120 i 170 mmHg da bude osigurana moždana perfuzija. Niski krvni tlak je zajednički problem kod većine pacijenata.

REKANALIZACIJSKO LIJEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Baroreceptori koji su lokalizirani unutar karotidnog sinusa jedan su od primarnih mehanizama održavanja normalnog krvnog tlaka. Manipulacija njima tijekom zahvata uzrokuje kratkotrajni poremećaj u regulaciji krvnog tlaka.

- Pratiti papilarnu reakciju, motorne i senzorne funkcije, te primijetiti naznake neurološkog pogoršanja.
- Pokušati osigurati tiho i mirno okruženje.
- Savjetovati pacijenta da izbjegava naprezanje, minimalizira okretanje glave i ne okreće ili ne flektira glavu (37, 40).

Kontinuirano se prati hemodinamska stabilnost pacijenta. Mjeri se krvni tlak, temperatura, EKG krivulja, saturacija i diureza koja ukazuje na adekvatnu hidraciju. Najvažnije je pratiti tjelesnu temperaturu koja je u većini pacijenata s AIMU-om povišena iznad 37,6 °C unutar jednog sata od nastupa simptoma. Nastaje zbog pojačanih metaboličkih potreba, povećanog otpuštanja neurotransmitera i slobodnih radikala. Također može biti simptom neke infekcije te ju je potrebno skidati primjenom antipiretika, a kasnije i primjenom antibiotika ako se pronađe njezin uzrok. Uz adekvatnu hidrataciju, jednako je važan i nutritivni unos putem prehrane (oralno, enteralno, parenteralno). Za prevenciju duboke venske tromboze pod kožu se aplicira niskomolekularni heparin. Čim to pacijentovo stanje dozvoli, počinje se s rehabilitacijom da se očuva preostala funkcionalna sposobnost i smanji invaliditet. Ukoliko postoje problemi s govorom (afazija, dizatrija) u pacijentovo se liječenje uključuje logoped (40, 43).

4. ULOGA I VAŽNOST REKANALIZACIJSKOG LIJEČENJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Mozak i moždana cirkulacija čine složen sustav, poput neke slagalice koja se ne može sastaviti ukoliko nema sve dijelove. U nekim manjim oštećenjima mogu se stvoriti kolaterale. Odnosno, rečeno drugim riječima, „zdravi” dijelovi moždane cirkulacije preuzimaju ulogu i nadomještaju funkcije oštećenog, odumrlog dijela mozga koji je ostao bez krvotoka da bi se spasili i povezali okolni dijelovi zdravog moždanog tkiva. Akutni moždani udar je stanje hitnosti koje zahtijeva što ranije zbrinjavanje i liječenje. Mozak upravlja našim tijelom, a ostatak tijela ga u tome podupire. Prema tome, cijeli smisao postojanja moždane strukture i vezanog tjelesnog sustava nije samo u tome da smo živi, već je potrebno i fizičko i intelektualno funkcioniranje u svakodnevnom životu. Kod većine osoba s moždanim udarom značajno je narušeno fizičko i intelektualno funkcioniranje i samim time narušena je daljnja kvaliteta života. Ona se može poboljšati rekanalizacijskim načinom liječenja začepljene krvne žile, bilo da se radi o iv. trombolizi ili mehaničkoj trombektomiji. Godine 1994. počela su velika istraživanja alteplaze. Uspoređivala se njezina količina i vrijeme primjene kroz različite studije. U ECASS-III istraživanju (*European Cooperative Acute Stroke Study*) koje je provedeno 2008. godine ispitala se učinkovitost rt-PA u vremenskom periodu od 3 do 4,5 sata od početka simptoma. Jedna skupina pacijenata je primila rt-PA, a druga placebo. Krvarenje je nastupilo u 2,4 % liječenih, u odnosu na 0,2 % u placebo skupini, dok samog povećanja mortaliteta nije bilo. Rezultati pokazuju porast broja pacijenata s minimalnim neurološkim oštećenjima ili čak bez oštećenja u skupini koji su primili rt-PA.

Tim je istraživanjem potvrđeno dvostruko povećanje djelotvornosti rt-PA primjenom unutar 1,5 sata od pojave simptoma. Ukoliko je rt-PA primijenjena do 1,5 sati od početka simptoma, omogućava 2,8 % bolji učinak, dok primijenjena unutar 1,5 do 3 sata ima 1,6 puta bolji učinak. Temeljem dobivenih rezultata *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) je 2009. godine ažurirala smjernice za liječenje AIMU-a primjenom rt-PA. Proširen je vremenski prozor s 3 na 4,5 sati. To proširenje ima neospornu vrijednost jer se time obuhvaća znatno veći broj pacijenata (28).

U Hrvatskoj se liječenje moždanog udara intravenskom trombolizom počelo koristiti 2004. godine. Kod liječenja se koristi rekombinantni aktivator tkivnog plazminogena (rt-PA) koji ima zadaću da otopi ugrušak i uspostavi adekvatnu perfuziju tkiva. Od same trombolize je započela krilatica „vrijeme je mozak” jer svaka minuta može spasiti neku moždanu stanicu. Poznato je da se liječenje alteplazom mora primijeniti do 4,5 h od početka simptoma i da povećava rizik

ULOGA I VAŽNOST REKANALIZACIJSKOG LIJEČENJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

od nastanka krvarenja, ali je taj rizik još uvijek manji od same koristi liječenje. Apsolutno veću korist ipak ima trombolitičko liječenje. Također, tromboliza se primjenjuje i prije same mehaničke trombektomije uz poštovanje indikacija i kontraindikacija. Osim alteplazom, tromboliza se može provesti i tenekteplazom. Zbog duljeg poluživota praktičnija je za primjenu jer omogućava davanje odgovarajuće doze u bolusu. Alteplaza se daje kroz vremenski period od jednog sata, dok se tenekteplaza može primijeniti za deset sekundi. Vrlo je zanimljiva zamjena alteplazi, ali je još uvijek nedovoljno istražena. Gledano s ekonomskog aspekta, jedna doza je značajno jeftinija. Alteplaza ima cijenu od 8.800,00 dolara, dok tenekteplaza stoji 5.800,00 dolara (30). U SAD-u nije odobrena za primjenu kod moždanog udara, već samo kod infarkta miokarda. S druge strane, alteplaza je odobrena za AIMU i IM (30). Nedostatak tenekteplaze je taj što se primjenjuje kod malih MU-a, a ne kod začepljenja velikih krvnih žila, te to što je još uvijek nedovoljno istražena.

Od 2015. se godine u Republici Hrvatskoj provodi i mehanička trombektomija (vađenje ugruška izravno iz krvne žile). To je najnovija metoda u liječenju moždanog udara. Minimalno je invazivna metoda kojom se na prisutnom suženju pomoću katetera izvlači ugrušak iz arterije (44).

Kako bi navedene metode liječenja bile učinkovite potreban je multidisciplinarni pristup u zbrinjavanju takvih pacijenata. Kontinuirana dvadesetčetverosatna skrb tima neurologa, medicinskih sestara, fizioterapeuta, logopeda i drugih osigurava kvalitetno zbrinjavanje oboljelih od MU-a, smanjivanje neurološkog oštećenja i invaliditeta i povećava oporavak. Budućnost liječenja MU-a je svjetla i treba je nastaviti istraživati kako bi se promišljeno i sustavno pomaknule granice sadašnjih terapija.

Međunarodne sestrinske dijagnoze prema *NANDA International* koriste se u svakodnevnom radu za postavljanje planova sestrinske njege i prisutne su kod pacijenata oboljelih od moždanog udara i nakon rekanalizacijske terapije. U samom procesu liječenja pacijenti se mogu zateći u stanju anksioznosti, umora, straha, tuge i beznađa, što utječe na konačne rezultate liječenja i prikazuje koliko je sestrinska skrb izazovna u pristupu takvim pacijentima (47).

Rekanalizacijsko liječenje stvara i određene promjene u svakodnevnoj tjelesnoj aktivnosti pacijenata. Pacijentov tjelesni status mijenja se ovisno o prisustvu boli. Može se javiti akutna i kronična bol što posljedično stvara netoleranciju na aktivnost. Pacijenti se također suočavaju s problemima kao što su zatvor, proljev, poremećaj eliminacije urina, disbalans tekućine i elektrolita, poremećaji u prehrani (manje od tjelesnih zahtjeva), poremećaji vrijednosti glukoze u krvi te brojnim drugima koji im ograničavaju osnovnu kvalitetu života (47).

ULOGA I VAŽNOST REKANALIZACIJSKOG LIJEČENJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Ponekad smanjena perfuzija mozga može dovesti do ozbiljnijih problema poput poremećaja regulacije temperature (hipertermija, hipotermija), poremećaja izmjene plinova, neučinkovite perfuzije tkiva i poremećaja integriteta kože što posljedično dovodi do opasnosti od infekcija i ozljeda (47).

Iz navedenih su razloga sestrinske dijagnoze značajne da bi se identificirali prioriteti i usmjerile

5. ZAKLJUČAK

Moždani udar (MU) drugi je vodeći uzročnik smrtnosti stanovništva suvremenog svijeta te vodeći uzrok invalidnosti. Predstavlja nagli gubitak moždanih funkcija uslijed smanjenja ili naglog prekida protoka krvi kroz mozak s posljedičnim neurološkim poremećajima. Hitni dijagnostički postupci su usmjereni na potvrđivanje dijagnoze i utvrđivanje tipa moždanog udara. Postavljena točna dijagnoza, hitno liječenje radi stabilizacije pacijentovog stanja i točan izbor medicinskog snimanja mogu napraviti veliku razliku u ishodu liječenja.

Zahtjevi za proučavanjem, testiranjem, otkrivanjem, analiziranjem toliko istraženog, a opet nikada do kraja istraženog sustava kao što je mozak, stalni su i neizmjerljivo potrebni. Uz medicinska dostignuća, zadnjih je dvadesetak godina pojačan i rad na javnom zdravstvenom obrazovanju i jačanje svijesti o prevenciji. Nažalost, iako je ljudska svijest porasla i prevencijom se znatno smanjila učestalost pojave MU-a, populacija neminovno stari te se očekuje velik porast pojavnosti.

Napredak neuroradiološke dijagnostike kao dijagnostičkog alata značajan je čimbenik u razvoju endovaskularne terapije. Telemedicina je proširila granice. Međusobne konzultacije liječnika u drugim ustanovama pomažu u trijaži i pružanju adekvatnog liječenja zahtjevnim pacijentima. Tromboliza, odnosno terapijski postupak „otapanja” ugruška koji je uzrok većine IMU-a učinkovita je terapijska metoda. Pritom se prisutan povećan rizik od intrakranijskog krvarenja ispravnim praćenjem stanja pacijenata i davanjem lijeka unutar „vremenskog prozora“ smanjuje na minimum. Kod začepljenja većih arterija kod kojih trombolitička terapija nije toliko moćna, mehanička trombektomija pokazuje dobar uspjeh. Osim toga, terapija temeljena na trombolitičkom liječenju i mehaničkoj trombektomiji može ponuditi obećavajuće ishode.

Neurološke jedinice za intenzivno liječenje pružaju visokokvalitetnu stručnu i složenu skrb u akutnim zbivanjima što rezultira povoljnim ishodom za pacijenta. Zahtjevnost situacije od strane medicinskih sestara traži kontinuitet edukacije, dobro razvijene medicinske vještine i stručan pristup pacijentima koji ovise o zdravstvenoj skrbi u dugotrajnijem obimu.

6. SAŽETAK

Uvod. Akutni ishemijski moždani udar je poremećaj moždane funkcije naglog nastajanja koji za posljedicu ima poremećaj moždane cirkulacije. Protok krvi kroz mozak nije dovoljan i dolazi do odumiranja moždanih stanica.

Postupci. U ovom je radu korištena literatura iz Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu, te Gradske knjižnice *Ksaver Šandor Gjalski Zabok*. Pretražena su poglavlja u knjigama iz područja neurologije i anatomske atlasi. U pretraživanju su prikupljeni podaci iz znanstvenih baza: *Hrčak*, *Medline*, *Medscape* i *Scopus* iz kojih su u obliku PDF formata preuzeti stručni članci.

Prikaz teme. Cilj suvremenog terapijskog pristupa je rekanalizacija krvne žile. To znači što ranije uspostaviti ili poboljšati protok krvi do oštećenih moždanih stanica. Što je duži vremenski period prekida opskrbe moždanih stanica krvlju, to je veće njihovo nepovratno oštećenje, a time veći rizik invaliditeta i rizik od smrtnog ishoda. Rekanalizacija se postiže primjenom trombolize ili mehaničkom trombektomijom. Sestrinska skrb uključuje procjenu neurološkog stanja pacijenta tijekom 24 sata, kao i zbrinjavanje za vrijeme primjene samog postupka rekanalizacije.

Zaključak. Smjernice za liječenje MU-a pružaju informacije o izvođenju rekanalizacijske terapije. Pokazuju smjer kojim treba ići, određuju vremenski okvir za primjenu terapije, u kojim ju je slučajevima potrebno primijeniti, a u kojima ne. Učinkovito liječenje rekanalizacijom znatno smanjuje smrtnost te posljedice moždanog udara.

KLJUČNE RIJEČI: alteplaza; hemoragijski, moždani, udar; ishemijski, moždani, udar; NIHSS; rekanalizacijsko, liječenje; sestrinska, skrb; tromboliza.

7. SUMMARY

Recanalization treatment of acute ischemic stroke

Introduction. Acute ischemic stroke is a disorder of brain function, the sudden onset of which results in a disturbance of cerebral circulation in which blood flow through the brain is insufficient and leads to the death of brain cells.

Procedures. Literature in the field of Neurology from the National and University Library in Zagreb, and Ksaver Šandor Gjalski Library in Zabok was used in this thesis. Chapters in books and anatomical atlases were also researched. The research collected data from scientific databases: Hrčak, Medline, Medscape and Scopus, from which articles were downloaded in PDF format.

Topic outline. The goal of a modern therapeutic approach is to recanalize a blood vessel in order to establish or improve blood flow to damaged brain cells as soon as possible. The longer the period of time from the interruption of the blood supply to the brain cells, the greater their irreversible damage, and thus the greater the risk of disability and the risk of death. Recanalization is achieved by thrombolysis or mechanical thrombectomy. Nursing care includes assessment of the patient's neurological condition over 24 hours, as well as care during the application of the recanalization procedure itself.

Conclusion. The guidelines for the treatment of a stroke provide information on the implementation of recanalization therapy, show the right course, determine the right time period for the application of therapy, in which cases it is necessary, and in which it is not. Effective recanalization treatment significantly reduces mortality and the consequences of a stroke.

KEY WORDS: alteplase; hemorrhagic, stroke; ischemic, stroke; NIHSS; nursing, care; recanalization, treatment; thrombolysis.

8. LITERATURA

1. Hrvatsko društvo za prevenciju moždanog udara. O moždanom udaru. Dostupno na adresi: <https://www.mozdaniudar.hr/o-mozdanom-udaru/o-mozdanom-udaru-74/74>. Datum pristupa: 10.08.2021.
2. Galaustin G. Innovative stroke treatment leads to patent applications. FAU Florida Atlantic University. 29.11.2018. Datum pristupa: 08.07.2021.
3. Šimić N, Valerjev P, Nikolić Ivanišević M. Mozak i um: od električnih potencijala do svjesnog bića. Sveučilište u Zadru: Zadar; 2020.
4. Brinar V. Neurologija za medicinare. Medicinska naklada: Zagreb; 2019.
5. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th. edt. Elsevier; 2020.
6. Jawabri KH, Sharma S. Physiology, Cerebral Cortex Functions. StatPearls Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2021;1-8.
7. Marieb E, Wilhelm BP, Mallatt J. Human anatomy. 6th. edt. Media Update: Pearson; 2012.
8. Jalšovec D. Sustavna i topografska anatomija čovjeka. Školska knjiga: Zagreb; 2005.
9. Judaš M, Kostović I. Temelji Neuroznanosti. MD: Zagreb; 1997.
10. Hansen JT, Koeppen MB. Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology. ComTan; 2002.
11. Demarin V, i sur. Moždani krvotok, klinički pristup. Medicinska biblioteka; 1994.
12. Roje BM. Vazoreaktivnost stražnjeg moždanog krvotoka u bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2011. Dostupno na adresi: <https://www.bib.irb.hr/521809>. Datum pristupa: 07.05.2021.
13. Jauch CE, Kasab SA, Stettler B, Lutsep HL, Arnold JL, Becker JU, i sur. Ischemic Stroke. Medscape; 2020.
14. Warlow CP. Epidemiology of stroke. The Lancet. 1998;352(suppl III):1-4.
15. Royal College of Physicians. National clinical guideline for stroke. 4th. edt. Royal College of Physicians; 2012.
16. Wedro B, Davis CP. Stroke. MedicineNet; 2018. Dostupno na adresi: https://www.medicinenet.com/stroke_symptoms_and_treatment/article.htm. Datum pristupa: 04.08.2021.
17. Caplan LR. Etiology, classification, and epidemiology of stroke. UpToDate; 2021.

18. Mumenthaler M, Matile H, Taub E. Fundamentals of Neurology. 2th. edt. Thieme; 2017.
19. Antončić I, Dunatov S, Tuškan ML, Bonifačić D, Perković O, Sošić M. Sistemska tromboliza u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara. *Medicina fluminensis*. 2013;49(4):454-462.
20. Hersh E. Everything You Should Know About Ischemic Stroke. Healthline; 2018.
21. Kampić K, Bonifačić D. Važnost ljestvica za zbrinjavanje moždanog udara. *Medicina fluminensis*. 2018;54(4):366-372.
22. Christensen B. NIH Stroke Scale. Medscape; 2018.
23. Society of Interventional Radiology. MR Angiography (MRA). Dostupno na adresi: <https://www.radiologyinfo.org/en/info/angiomr#9eb528c65fdf4c6eab721ae59308305b>. Datum pristupa: 15.07.2021.
24. Cabrer RP, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the Ischemic Penumbra. *Stroke*. 2011;42:7-11.
25. Kenneth S, Cheng EM. Diagnosis of Acute Stroke. *American Family Physician*. 2015;91:8.
26. ScienceDaily. Rethinking the stroke rule “time is brain”: Neurologist who coined phrase says message is not so simple anymore. Dostupno na: <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/08/180813160513.htm> Datum pristupa: 06.07.2021.
27. Hrvatsko neurološko društvo. Nove smjernice za sistemska intravensku trombolizu kod moždanog infarkta (AHA/ASA 2019. g.). Dostupno na adresi: https://neuro-hr.org/Content/Documents/Tromboliza_2020.pdf. Datum pristupa: 13.05.2021.
28. Pan Y, Shi G. Silver Jubilee of Stroke Thrombolysis With Alteplase: Evolution of the Therapeutic Window. *Frontiers in Neurology*. 2021;12.
29. Stringer AK. Alteplase (Rx). Medscape. Dostupno na: <https://reference.medscape.com/drug/activase-tpa-alteplase-342287#0>. Datum pristupa: 03.08.2021.
30. Anderson P. Tenecteplase Superior to Alteplase for Stroke Thrombolysis. Medscape. 2018.
31. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija, drugo, promijenjeno i dopunjeno izdanje: Medicinska naklada; 2014.
32. Warach JS, Dula NA, Milling JT. Tenecteplase Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51(suppl 11).

33. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, i sur. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*; 2021.
34. Christensen B. Modified Rankin Scale. Medscape; 2018.
35. Stringer AK. Idarucizumab (Rx). Medscape. Dostupno na adresi: <https://reference.medscape.com/drug/praxbind-idarucizumab-1000042>. Datum pristupa: 11.08.2021.
36. Burns MS, Delgado AS. AACN Essentials of Critical Care Nursing. 4th ed. McGraw Hill; 2018.
37. Hinkle JL, Cheever KH. Textbook of Medical - Surgical Nursing. 14th. ed. Wolters Kluwer; 2021.
38. Hill M, Glenn BA, Reese BJ, Morrow B. Recommendations for endovascular care of Stroke patients. *Interventional Neurology*. 2018;7:65-90.
39. Hemphill CJ, Greenberg MS, Anderson CS, Becker K, Bendok RB, Cushman M, i sur. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46:7.
40. Hickey VJ. The Clinical Practice of Neurological and Neurosurgical Nursing. 8th ed. LWW; 2019.
41. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, i sur. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3).
42. Teasdale G, Allen D, Brennan P, McElhinney E, Mackinnon L. The Glasgow Coma Scale: an update after 40 years. *Nursing Times*. 2014;110:12-16.
43. Amatangelo MP, Thomas SB. Priority Nursing Interventions Caring for the Stroke Patient. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2020;32(1):67-84.
44. Inside View. A blog for our Patients. From uva radiology & medical imaging. Mechanical Thrombectomy: A New, Minimally Invasive Treatment for Blood Clots. 2018. Dostupno na adresi: <https://blog.radiology.virginia.edu/thrombectomy/> Datum pristupa: 03.08.2021.
45. Bell JD, Sair H, et al. Alberta stroke programme early CT score (ASPECTS). Radiopaedia. 2021. Dostupno na adresi: <https://radiopaedia.org/articles/alberta-stroke-programm-early-ct-score-aspects>. Datum pristupa: 04.08.2021.
46. Munich AS, Vakharia K, Levy IE. Overview of Mechanical Thrombectomy Techniques *Neurosurgery*. 2019;85(1)60-67.

47. Herdman TS, Kamitsuru S, Lopes CT. NANDA International Nursing Diagnoses: Definitions and Classification. 12th. edt. Thieme; 2021-2023.
48. Marušić M. i suradnici. Uvod u znanstveni rad u medicini. 6. izd. Medicinska naklada: Zagreb; 2019.