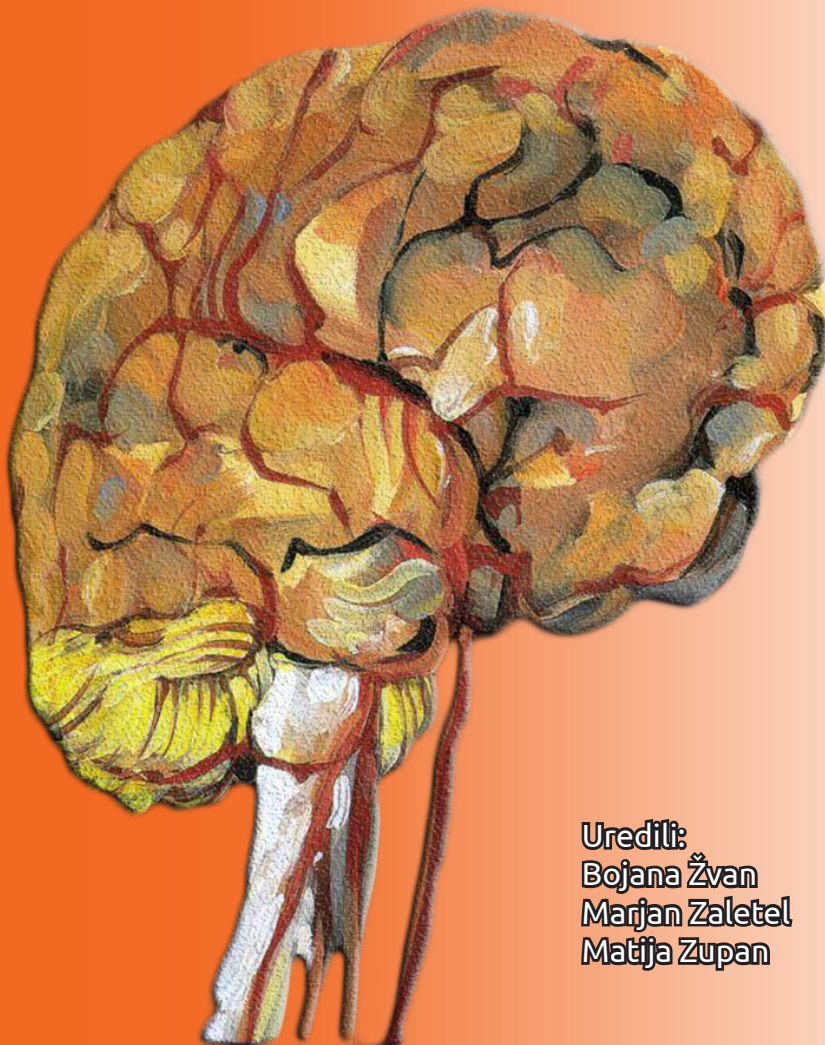


Sekcija za možganskožilne bolezni pri
Slovenskem zdravniškem društvu



Uredili:
Bojana Žvan
Marjan Zaletel
Matija Zupan

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XV

Sekcija za možganskožilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XV
zbornik poglavij strokovnega srečanja
in
učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente
Medicinske in Zdravstvene fakultete

Uredili: Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan

Ljubljana, december 2022

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XV

Izdalo in založilo: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

Uredili: **Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan**

Jezikovni pregled: Jezikovna zadruha Soglasnik

Oblikovanje in priprava za tisk: Gregor Jurgele

Naklada: 250 izvodov

Maloprodajna cena: 10 €

Ljubljana, december 2022

© Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.831-005.1(082)(0.034.2)

AKUTNA možganska kap XV (srečanje) (2022 ; Ljubljana)

Akutna možganska kap XV [Elektronski vir] : zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete : Ljubljana, december 2022 / uredili Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan. - E-zbornik. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2022

ISBN 978-961-7168-01-3
COBISS.SI-ID 133057283

Izdajo publikacije sta omogočila:

Sekcija za možganskožilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu in Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni
v sodelovanju s slovenskimi in tujimi strokovnjaki

KAZALO

Žvan B.	Uvodne besede	17
Žvan B.	Foreword	19
Zupan I.	Recenzija publikacije Akutna možganska kap XV urednikov Bojane Žvan, Marjana Zaletela in Matije Zupana	21
Zupan I.	Review of the Acute Stroke XV publication by editors Bojana Žvan, Marjan Zaletel and Matija Zupan	23
Perko D., Korošec A., Zupanc I.	Ocena epidemiologije in obravnave možganske kapi v Sloveniji v času pred in med pandemijo covid-19 / Assessment of the epidemiology and treatment of stroke in Slovenia before and during the covid-19 pandemic	25
Švigelj V.	Fibrinoliza pri zdravljenju akutne ishemične možganske kapi skozi čas / Fibrinolysis in the treatment of acute stroke over time	65
Budinčević H.	How to accelerate the route to thrombectomy / Kako pospešiti pot do trombektomije	63
Žvan B.	Pomen samodejne slikovne analize pri akutni ishemični možganski kapi za vaskularnega nevrologa v mreži TeleKap / The importance of automatic imaging analysis in acute ischaemic stroke for vascular neurologist in the TeleKap network	85
Szikora I.	An artificial intelligence-based nationwide centralized decision support system for improving stroke care efficiency / Državni centralizirani sistem za podporo pri odločanju o izboljšanju učinkovitosti oskrbe po možganski kapi, ki temelji na umetni inteligenci	97
Šoštarič Podlesnik M.	Posodobljene ESO-smernice zdravljenja intrakranialne aterosklerotične bolezni / Updated ESO guidelines on treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease	101
Magdič J.	Posodobljene smernice ESO o presejanju subklinične atrijske fibrilacije po možganski kapi / Updated ESO guidelines on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke	113
Frol S.	Hitrejša pot do okrevanja po možganski kapi – vloga idarucizumaba in predlog slovenskih smernic / A faster path to recovery after stroke – the role of idarucizumab and proposal for Slovenian recommendations	119
Arsovska A.	Updated ESO guidelines for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischemic attack / Posodobljene smernice ESO za dolgoročno sekundarno preventivo po ishemični možganski kapi ali prehodnem ishemičnem napadu	125
Rigler I., Pretnar – Oblak J.	Ishemična možganska kap pri mladih / Ischaemic stroke in the young	139

Zupan M.	Predlog klinične poti za obravnavo bolnikov z znotrajmožgansko krvavitvijo v mreži TeleKap / A proposed clinical pathway for the treatment of patients with intracerebral hemorrhage in the TeleKap network	149
Fister M., Knafelj S., Noč M.	Porast troponina pri akutni ishemični možganski kapi – kdaj skrbeti, kdaj čakati / Troponine elevation in acute ischaemic stroke - when to worry, when to wait	159
Božič Mijovski M.	Možnosti in pomen testiranja trombocitne funkcije pri bolnikih z možgansko-žilnimi boleznimi / Possibilities and significance of platelet function testing in patients with cerebrovascular diseases	165
Zaletel M.	Mesto PCSK9 inhibitorjev pri preprečevanju ponovne ishemične možganske kapi / The role of PCSK9 inhibitors in the prevention of recurrent ischaemic stroke	173
Demarin V., Morović S., Derke F., Budinčević H.	Microbiota-gut-brain axis in stroke / Mikrobiotsko-črevesna-možganska os pri možganski kapi	181
Žvan B.	Migrena in možgansko-žilno tveganje / Migraine and cerebrovascular risk	189
Bozhinovska M., Jenko M., Taleska Štupica G., Klokočovnik T., Kšela J., Jelenc M., Podbregar M., Fabjan A., Šoštarič M.	Vpliv intraoperativnih mikroemboličnih dogodkov na pooperativno poškodbo možganov pri bolnikih po zamenjavi aortne zaklopke z dvema različnima kirurškima pristopoma / Impact of cerebrovascular microemboli on neurological outcome in patients for aortic valve replacement performed with two different surgical techniques	199
Makovec M., Mrđa B., Štirn B.	Biokemijski označevalci možganske poškodbe NSE med karotidno endarteriektomijo / Biomarker of cerebral injury NSE during carotid endarterectomy	201
Škrilec Šterman D., Milošević Z., Novak Pihler D.	Podaljšan stiloidni procesus kot vzrok disekcije notranje karotidne arterije / Elongated styloid processes as a cause of internal carotid dissection	203
Bojc Šmid E., Bregar F., Bregar M., Trojner Bregar A.	Prikaz primera: hemoragična možganska kap v nosečnosti / Case report: a case of hemorrhagic stroke in pregnancy	205
Damnjanović D., Turk Z.	Specialna masaža zatilja HumanUP pri osebah s cervikalnim sindromom / Special HumanUP neck massage for people with cervical syndrome	207

SEZNAM AVTORJEV

prof. dr. Anita Arsovska, dr. med., FESO

Ss Cyril and Methodius University in Skopje, University Clinic of Neurology,
Bulevar Majka Tereza 17, 1000 Skopje, Republic of North Macedonia
in

Ss Cyril and Methodius University in Skopje, Medical Faculty,
„50 Divizija“ 6, 1000 Skopje, Republic of North Macedonia

E-pošta: anita70mk@yahoo.com

Eva Bojc Šmid, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za
perinatologijo,

Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

E-pošta: evabojc1@gmail.com

dr. Marija Bozhinovska, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za
anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,

Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

E-pošta: marija.bozhinovska@kclj.si

doc. dr. Mojca Božič Mijovski, spec. med. biokem., EuSpLM

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za žilne
bolezni, Laboratorij za hemostazo in aterotrombozo,

Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

E-pošta: mojca.bozic@kclj.si

Filip Bregar, študent dentalne medicine

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,

Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: filip.bregar299@gmail.com

Manca Bregar, študentka medicine

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,

Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: manca.bregar@gmail.com

doc. dr. Hrvoje Budinčević, dr. med.

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, Stroke and Intensive Care Unit,
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia
in

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Department of Neurology and Neurosurgery,
Ulica Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia
E-pošta: hbudinicevic@gmail.com

mag. Damnjan Damnjanović

Univerza v Novem mestu, Fakulteta za zdravstvene vede,
Na Loko 2, 8000 Novo mesto
E-pošta: ddamnjan@gmail.com

prof. dr. Vida Demarin, FAAN, FAHA, FEAN, FESO, Fellow of Croatian Academy of Sciences and Arts

International Institute for Brain Health,
Ulica Grada Vukovara 271, 10000 Zagreb, Croatia
E-pošta: vida.demarin@gmail.com

Filip Derke, dr. med.

University Hospital Dubrava, Department of Neurology, Referral Centre for Preoperative Assessment of Patients with Pharmacoresistant epilepsy,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Croatia
in

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health, Department of Psychiatry and Neurology,
Crkvena 21, 31000 Osijek, Croatia

doc. dr. Andrej Fabjan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
in

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana
E-pošta: andrej.fabjan@mf.uni-lj.si

doc. dr. Miša Fister, dr. med.

Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za intenzivno interno medicino,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: misa.fister@kclj.si

doc. dr. Senta Frol, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: senta.frol@kclj.si

dr. Matija Jelenc, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: matija.jelenc@kclj.si

Matej Jenko, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: matej.jenko@kclj.si

prof. dr. Tomislav Klokočovnik, dr. med.

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: klokocovnik.tomislav7777@gmail.com

dr. Rihard Knafelj, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za intenzivno interno medicino,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: rihard.knafelj@kclj.si

Aleš Korošec

Nacionalni inštitut za javno zdravje,
Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

izr. prof. dr. Juš Kšela, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: jus.ksela@kclj.si

asist. Jožef Magdič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za nevrologijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: jozef.magdic@ukc-mb.si

asist. dr. Matej Makovec, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za žilno kirurgijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: matej.makovec@ukc-mb.si

doc. dr. Sandra Morović, dr. med.

Poliklinika Aviva,
Nemetova ulica 2, 10000 Zagreb, Croatia
E-pošta: sandra.morovic@poliklinika-aviva.hr

Božidar Mrđa, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za žilno kirurgijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

prof. dr. Marko Noč, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za intenzivno interno
medicino,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: marko.noc@mf.uni-lj.si

Dominika Novak Pihler, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota

dr. Denis Perko, dr. med.

Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica,
Ulica padlih borcev 13 A, 5290 Šempeter pri Gorici
in
Nacionalni inštitut za javno zdravje,
Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: denis.perko@nijz.si

prof. dr. Matej Podbregar, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje, Oddelek za intenzivno interno medicino,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: podbregar.matej@gmail.com

prof. dr. Janja Pretnar-Oblak, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za nevrologijo,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: janja.pretnar@kclj.si

Igor Rigler, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Služba za urgentno nevrologijo in Klinični oddelek za vaskularno in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: igor.rigler@kclj.si

prof. dr. Istvan Szikora, dr. med.

National Institute of Mental Health, Neurology and Neurosurgery,
Department of Neurointerventions and Research and Science,
Amerikai út 57, 1145 Budapest, Hungary

Daša Škrilec Šterman, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota
E-pošta: dasa.skrilec@gmail.com

izr. prof. dr. Maja Šoštarič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: maja.sostaric@kclj.si

prim. asist. mag. Marija Šoštarič Podlesnik, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje
E-pošta: marija.sostaric@sb-celje.si

Barbara Štirn, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za žilno kirurgijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

prim. doc. dr. Viktor Švigelj, dr. med.

Bolnišnica Sežana,
Cankarjeva ulica 4, 6210 Sežana
E-pošta: viktor.svigelj@bsezana.si

asist. dr. Gordana Taleska Štupica, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: gordana.taleska@kclj.si

doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo,
Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: andreja.trojner@kclj.si

prim. prof. dr. Zmago Turk, dr. med.

Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta,
Taborska ulica 8, 2000 Maribor
E-pošta: zmago.turk@gmail.com

dr. Marjan Zaletel, dr. med., višji svetnik

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Nacionalni center TeleKap in Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: marjan.zaletel@kclj.si

prof. dr. Igor Zupan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek kardiologijo,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

asist. dr. Matija Zupan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: matija.zupan@kclj.si

Irena Zupanc

Nacionalni inštitut za javno zdravje,
Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., višja svetnica, FESO

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

E-pošta: bojana.zvan@kclj.si



»Misli in čustva so enako nalezljivi kot virus in se prenašajo s človeka na človeka.«

David R. Hamilton

Možganska kap ostaja kljub napredku v primarni in sekundarni preventivi in akutnem zdravljenju drugi najpogostejši vzrok smrti in tretji najpogostejši vzrok invalidnosti po svetu. Umrljivost je odvisna zlasti od kakovosti zdravstvene oskrbe. V zadnjem desetletju se je v večini evropskih držav precej zmanjšala stopnja umrljivosti zaradi možganske kapi, zmanjšanje umrljivosti pa so pripisali manjši incidenci možganske kapi zaradi napredka v preventivi, večjemu ozaveščanju prebivalstva o dejavnikih tveganja za možgansko kap in izboljšanemu sistemu oskrbe akutne možganske kapi. V Sloveniji smo do pandemije covid-19 opažali nižanje incidenčne stopnje možganske kapi, vendar brez pomembnega znižanja stopnje umrljivosti. Najvišja incidenčna stopnja je bila največkrat zaznana v pomurski regiji, medtem ko je bila najvišja stopnja umrljivosti zabeležena v osrednjeslovenski in podravske regiji, kjer sta oba univerzitetna klinična centra, ki sprejemata največ in najhujše primere možganske kapi v Sloveniji (Perko D. et al.). Študije so pokazale, da lahko različni sistemi zdravstvenega varstva prispevajo k neenakostim v zdravju z zagotavljanjem različnega dostopa do zdravstvene oskrbe.

Uredniki publikacije *Akutna možganska kap XV (AMK XV)* ter člani strokovnega in znanstvenega odbora sočasnega strokovnega srečanja smo se zaradi skrb vzbujajočih epidemioloških razmer možganske kapi v Sloveniji in zato, ker je umrljivost odvisna zlasti od kakovosti zdravstvene oskrbe, odločili, da bomo v letošnji publikaciji *AMK XV* poudarili posodobljene evropske smernice pri obravnavi bolnikov z možgansko kapjo in utrdili znanje in ozaveščenost strokovne medicinske javnosti v državi. Z zanimanjem bomo prebrali povzetek celotnega obdobja fibrinolitičnega zdravljenja akutne ishemične možganske kapi od začetkov zdravljenja pri nas do danes. Ker je trenutno revaskularizacijsko zdravljenje v svetu in pri nas za zdaj edino zdravljenje akutne ishemične možganske kapi, bomo v publikaciji zasledili poglavja, kako pospešiti pot do trombektomije, kako izboljšati hitro prepoznavanje kandidatov za revaskularizacijsko zdravljenje z avtomatično slikovno analizo in kakšne so možnosti trombektomije v zadnjem možganskem povirju. Da bi čim bolje obravnavali bolnike z možgansko kapjo in njenimi posledicami, se bomo seznanili s posodobljenimi evropskimi smernicami v sekundarni preventivi možganske kapi, s posodobljenimi smernicami za zdravljenje bolnikov z intrakranialno aterosklerotično boleznijo in z novimi smernicami o presejanju subklinične atrijske fibrilacije po možganski kapi ali prehodnem ishemičnem napadu neznanega izvora. Vaskularni nevrologi so pripravili tudi predlog slovenskih smernic o vlogi idarucizumaba za hitrejšo pot do okrevanja po možganski kapi

in predlog klinične poti za obravnavo bolnikov z znotrajmožgansko krvavitvijo v mreži TeleKap. Pri preprečevanju ishemične možganske kapi se znova in znova pojavljajo novi načini preventivnega zdravljenja možganske kapi, zato bomo lahko iz letošnje publikacije izvedeli tudi, kje je mesto novih zdravil proti hiperlipidemiji – zaviralcev PCSK9 (proteinske konvertaze subtilizin/kexina tipa 9). Možganska kap je v svetu pri mladih žal v porastu, zato smo v knjigi namenili mesto tudi temu pomembnemu poglavju, hkrati pa se bomo za izboljšanje obravnave bolnikov z možgansko kapjo seznanili, kdaj skrbeti in kdaj čakati pri porastu serumskega troponina pri akutni ishemični možganski kapi, in o pomenu testiranja trombocitne funkcije pri bolnikih z možgansko-žilnimi boleznimi. Ne nazadnje smo izpostavili tudi migreno kot dejavnik tveganja za možgansko-žilne bolezni.

Letošnje, že tradicionalno srečanje o akutni možganski kapi je tudi jubilejno, kar petnajsto po vrsti. Po dveh letih »virtualnega premora« zaradi epidemije covida-19 se bomo spet srečali v živo. Pomembno je, da bomo končno lahko spet osebno komunicirali, razpravljali, se rokovali, objeli, smejali, delili medsebojne vtise, čustva in vse, kar je človeško. Dobri in učinkoviti odnosi med ljudmi brez uspešne komunikacije niso mogoči. Dobri partnerski, družinski in prijateljski odnosi temeljijo na medsebojnih pogovorih in usklajevanju želja in zahtev, kar lahko prenesemo tudi v delovno in izobraževalno okolje. Kadar spodbujamo dobre medosebne odnose, vedno upoštevajmo različnost in drugačnost med ljudmi ter poskušajmo poiskati skupno pot, ki bo omogočila medsebojno sodelovanje in posledično boljše delo in/ali učenje. Ker smo vsi ljudje, se moramo naučiti poslušati in pokazati empatijo. Biti osebni, biti človeški je zagotovilo za zdrav odnos med ljudmi, ki je nalezljiv, in ni treba čakati, da se ga nalezemo od drugih. Bodimo raje sami nosilci.

Bojana Žvan



“Thoughts and emotions are as contagious as a virus and spread from person to person.”

David R. Hamilton

Despite advances in primary and secondary prevention and acute treatment, stroke remains the second leading cause of death and the third leading cause of disability worldwide. Mortality depends mainly on the quality of healthcare. Over the last decade, most European countries have seen a significant reduction in stroke mortality rates, and the decrease in mortality has been attributed to a lower incidence of stroke due to advances in prevention, increased awareness of stroke risk factors among the population, and an improved acute stroke care system. In Slovenia, until the COVID-19 pandemic, we observed a decrease in the stroke incidence rate, but without a significant decrease in the mortality rate. The highest incidence rate was most frequently observed in the Pomurje region, while the highest mortality rate was recorded in the Central Slovenia and Podravje regions, where the two university clinical centres that see the highest number of stroke cases and the most severe stroke cases in Slovenia are located (Perko D, et al). Studies have shown that different healthcare systems can contribute to health inequalities by providing different access to healthcare.

The editors of the publication *Acute Stroke XV (AS XV)* and the members of the Expert and Scientific Committee of the concurrent expert meeting have decided, in view of the alarming epidemiological situation of stroke in Slovenia and because mortality is mainly dependent on the quality of healthcare, to highlight the updated European guidelines for the treatment of stroke patients in this year's *AS XV* and to consolidate the knowledge and awareness of the professional medical community in the country. We will be interested to read a summary of the entire period of fibrinolytic treatment of acute ischaemic stroke, from the first beginnings of treatment in our country to the present day. As revascularisation therapy is currently the only treatment for acute ischaemic stroke in the world and in our country, the publication features chapters on how to accelerate the path to thrombectomy, how to improve the rapid identification of candidates for revascularisation therapy by automated imaging analysis, and what are the options for thrombectomy in the posterior cerebral artery. In order to optimise the treatment of patients with stroke and its sequelae, we will review the updated European guidelines on secondary stroke prevention, the updated guidelines on the treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease, and the new guidelines on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack of unknown origin. Vascular neurologists have also drafted a proposal for a Slovenian guideline on the role of idarucizumab in accelerating the road

to recovery after stroke and a proposal for a clinical pathway for the treatment of patients with intracerebral haemorrhage in the TeleKap network. New stroke preventive treatments are emerging again and again in the prevention of ischaemic stroke, and this year's publication will also give you a chance to find out where the new anti-hyperlipidaemic medications - PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors - fit into the prevention of ischaemic stroke. Unfortunately, stroke is on the rise in young people worldwide, so we have devoted some pages of the book to this important chapter as well. And to improve the treatment of stroke patients, we will learn when to worry and when to wait for a rise in serum troponin in acute ischaemic stroke, as well as about the importance of platelet function testing in patients with cerebrovascular disease. Last but not least, we have also highlighted migraine as a risk factor for cerebrovascular disease.

This year's traditional meeting on acute stroke is also the 15th anniversary meeting. After two years of "virtual hiatus" due to the COVID-19 epidemic, we will meet in person once again. It is important that we can finally communicate in person again, discuss, shake hands, hug, laugh, share insights, feelings and all that is human. Good and effective human relations are not possible without effective communication. Good relationships between partners, friends and family members are based on talking to each other and paying attention to each other's wants and needs, which can also be transferred to the work and educational environment. When fostering good interpersonal relations, let us always take into account the diversity and differences between people and try to find a way to work together, allowing us to be more efficient and learn from each other. Because we are all human, we must learn to listen and show empathy. Interacting on a personal level, being human, guarantees a healthy relationship between people that is contagious, meaning we do not have to wait for others to show us the way. Let us rather be the carriers ourselves.

Bojana Žvan

RECENZIJA PUBLIKACIJE AKUTNA MOŽGANSKA KAP XV UREDNIKOV BOJANE ŽVAN, MARJANA ZALETELA IN MATIJE ZUPANA



Publikacija Akutna možganska kap XV (AMK XV) povzema vsebino tradicionalnega srečanja o akutni možganski kapi, ki je tokrat jubilejno, 15. po vrsti.

Avtorji publikacije so podali celovit in sodoben pogled z dokazi podprtimi podatki za paciente, ki se znajdejo v najpogostejših situacijah na področju obravnave možganske kapi.

Kljub napredku v primarni in sekundarni preventivi ter akutnem zdravljenju ostaja možganska kap drugi najpogostejši vzrok smrti in tretji najpogostejši vzrok invalidnosti po svetu. Ker je izid zdravljenja v precejšnji meri odvisen od kakovosti obravnave in ker so v Sloveniji epidemiološke razmere možganske kapi zaskrbljujoče, je velik del publikacije namenjen posodobljenim evropskim smernicam pri obravnavi bolnikov z možgansko kapjo s ciljem poenotenja obravnave širom države. Različni sistemi zdravstvenega varstva lahko prispevajo k neenakostim pri izidu zdravljenja.

Da bi zmanjšali vrzeli v obravnavi možganske kapi, v Sloveniji že nekaj časa deluje sistem telemedicine – nacionalna mreža TeleKap. Podatki za leti 2020 in 2021 so spodbudni in kažejo pomembno večji delež intravenske trombolize in tudi mehanske revaskularizacije pri bolnikih, vključenih v mrežo TeleKap.

Obravnava možganske kapi se prične na terenu, zato avtorji poudarjajo pomen hitre prepoznavne in učinkovite poti za nadaljnje ukrepanje bodisi s fibrinolizo bodisi endovaskularnim zdravljenjem. Ponujajo se nekatere rešitve, kako pospešiti pot do trombektomije, kako izboljšati hitro prepoznavanje kandidatov za revaskularizacijsko zdravljenje s samodejno slikovno analizo in kakšne so možnosti trombektomije v zadnjem možganskem povirju.

Pomen preventive pri preprečevanju ishemične možganske kapi in mesto novih zdravil pri hiperlipidemiji, zlasti zaviralcev PCSK9, sta pomemben del obravnave ogroženih bolnikov, zavedajoč se tudi pleiotropnih učinkov hipolipemikov.

Aterosklerotična bolezen ožilja se neredko odraža hkrati na možganih in srcu, zato bi bila smiselna timska obravnava takih bolnikov (nevrolog in kardiolog), ker pa je to v praksi težje izvedljivo, so v publikaciji podani smiselni pristopi pri obravnavi takšnih bolnikov.

Prepričan sem, da bo pričujoča publikacija zadostila potrebam zdravnika v praksi na podlagi preišljenega ravnovesja med hitro orientacijo in znanstveno sprejemljivim načinom obravnave.

Prof. dr. Igor Zupan, dr. med., kardiolog

REVIEW OF THE ACUTE STROKE XV PUBLICATION BY EDITORS BOJANA ŽVAN, MARJAN ZALETEL AND MATIJA ZUPAN



The publication Acute Stroke XV (AS XV) summarises the content of the traditional meeting on acute stroke, which is now in its 15th year.

The authors of the publication have provided a comprehensive and up-to-date perspective, supported by evidence-based data, for patients who find themselves in the most common situations of stroke care.

Despite advances in primary and secondary prevention and acute treatment, stroke remains the second leading cause of death and the third leading cause of disability worldwide. As the outcome of treatment depends to a large extent on the quality of care and the epidemiological situation of stroke in Slovenia is alarming, a large part of the publication is devoted to the updated European guidelines for the management of stroke patients, with the aim of unifying care across the country. Different healthcare systems can contribute to inequalities in treatment outcomes.

To reduce the gaps in stroke care, a telemedicine system – the national TeleKap network – has been in place in Slovenia for some time. The data for 2020 and 2021 are encouraging and show a significantly higher proportion of intravenous thrombolysis as well as mechanical revascularisation in patients in the TeleKap network.

Stroke management starts in the field, so the authors stress the importance of early detection and an effective pathway for follow-up, either with fibrinolysis or endovascular treatment. The authors propose some solutions for how to speed up the pathway to thrombectomy and how to improve the rapid identification of candidates for revascularisation with automated imaging analysis, and set out the options for thrombectomy in the posterior cerebral artery.

The importance of prophylaxis in the prevention of ischaemic stroke and the use of new drugs in hyperlipidaemia, in particular PCSK9 inhibitors, is an important part of the treatment of at-risk patients, also being aware of the pleiotropic effects of hypolipidaemics.

Atherosclerotic vascular disease often affects both the brain and the heart, so team management of such patients (neurologist + cardiologist) would make sense, but as this is more difficult to achieve in practice, this publication provides sensible approaches to the management of such patients.

I am confident that this publication will meet the needs of the practitioner, based on a prudent balance between swift orientation and scientifically acceptable treatment pathways.

Professor Igor Zupan, MD, PhD, cardiologist



OCENA EPIDEMIOLOGIJE IN OBRAVNAVE MOŽGANSKE KAPI V SLOVENIJI V ČASU PRED IN MED PANDEMIJO COVIDA-19

ASSESSMENT OF THE EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF STROKE IN SLOVENIA BEFORE AND DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Denis Perko, Aleš Korošec, Irena Zupanc

POVZETEK

Možganska kap je drugi najpogostejši vzrok smrti in glavni vzrok invalidnosti odraslih. Umrljivost po možganski kapi je odvisna zlasti od kakovosti zdravstvene oskrbe, je pa bilo v preteklih letih opazno upadanje globalne incidenčne stopnje in stopnje umrljivosti zaradi možganske kapi. Čeprav se je stopnja umrljivosti v Evropi zmanjšala, so opazne precejšnje razlike med evropskimi državami, ki jih je dodatno razgalila pandemija covid-19.

V Sloveniji smo do pandemije covid-19 opažali nižanje incidenčne stopnje, pomembnega znižanja stopnje umrljivosti pa ni bilo. Najvišja incidenčna stopnja je bila največkrat zaznana v pomurski regiji, medtem ko je bila najvišja stopnja umrljivosti zabeležena v osrednjeslovenski in podravski regiji. Študije so pokazale, da lahko različni sistemi zdravstvenega varstva prispevajo k neenakostim v zdravju z zagotavljanjem različnega dostopa do zdravstvene oskrbe.

Študije, ki bi analizirala vpliv pandemije covid-19 na epidemiologijo in obravnavo možganske kapi v Sloveniji, ni, prav pa tako niso znane primerjave obravnave možganske kapi med posameznimi bolnišnicami. Analizirani podatki so nakazali možnost vpliva pandemije covid-19 na epidemiologijo in obravnavo možganske kapi v Sloveniji ter pokazali določene regionalne razlike. Pri interpretaciji rezultatov je treba biti previden zaradi morebitnih napačnih kodiranj bolezni in postopkov izvajalcev storitev zdravstvenega varstva.

Ključne besede: covid-19, epidemiologija, možganska kap, neenakost obravnave

SUMMARY

Stroke is the second most common cause of death and the leading cause of disability in adults. Stroke mortality is particularly dependent on the quality of healthcare. Over the years, there has been a noticeable decline in the global incidence rate and mortality rate from stroke. Although the mortality rate has decreased in Europe, there are considerable differences between European countries. These differences were further exacerbated by the covid-19 pandemic.

In Slovenia, prior to the covid-19 pandemic, we observed a decrease in the incidence rate without any significant decrease in the mortality rate. The highest incidence rate was most often observed in the Pomurje region, while the highest mortality rate was in the Osrednjeslovenska and Podravska regions. Studies have shown that different healthcare systems can contribute to health inequalities by providing different access to healthcare.

There is no study analyzing the impact of the covid-19 pandemic on the epidemiology and treatment of stroke in Slovenia. Likewise, comparisons of stroke treatment between individual hospitals are not known. The analyzed data indicates a possible impact of the covid-19 pandemic on the epidemiology and treatment of stroke in Slovenia and certain regional differences. Care must be taken when interpreting the results due to possible incorrect coding of diagnostic and procedural codes by healthcare providers.

Keywords: covid-19, epidemiology, inequalities of treatment, stroke

UVOD

Srčnožilne bolezni so v razvitem delu sveta in Sloveniji najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti odraslih, največ smrti in dolgotrajne prizadetosti med srčnožilnimi boleznimi pa povzročata miokardni infarkt in možganska kap. Možganska kap ostaja kljub napredku v primarni preventivi in akutnem zdravljenju drugi najpogostejši vzrok smrti in tretji najpogostejši vzrok invalidnosti po svetu (1). Umrljivost je odvisna zlasti od kakovosti zdravstvene oskrbe.

V preteklih letih je bilo opazno upadanje globalne incidenčne stopnje možganske kapi, vendar je bila pri mlajših odraslih v porastu (2–6), pričakuje pa se, da bosta naraščajoča incidenčna stopnja pri mlajših odraslih in staranje prebivalstva v prihajajočih letih privedla do povečanega absolutnega števila primerov možganskih kapi. V zadnjem desetletju je v večini evropskih držav prišlo do velikega zmanjšanja stopnje umrljivosti zaradi možganske kapi (7–10), zmanjšanje umrljivosti pa so pripisali manjši incidenci možganske kapi zaradi napredka v primarni preventivi, večjemu ozaveščanju prebivalstva o dejavnih tveganja za možgansko kap in izboljšanemu sistemu vodenja akutne možganske kapi (7). Čeprav se je stopnja umrljivosti v Evropi zmanjšala, so še vedno opazne precejšnje razlike med evropskimi državami, zlasti med številnimi vzhodnimi, ki imajo višjo in naraščajočo stopnjo umrljivosti, ter zahodnimi, ki imajo nižjo in padajočo (11).

Ocena epidemiologije možganske kapi v Sloveniji je bila podrobneje opisana v zborniku Akutna možganska kap XIV (12). Možganska kap v Sloveniji je v zadnjem desetletju prizadela približno 5000 ljudi letno, od tega jih je letno umrlo približno 2000. Tudi v Sloveniji smo v zadnjih desetletjih opazili postopno padanje incidenčne stopnje, a pomembnejše razlike med spoloma

ni bilo opaziti. Glede na starost je bila stopnja najvišja po 50. letu, zlasti pri osebah, starih 75 let in več. Najvišja incidenčna stopnja možganske kapi je bila največkrat zaznana v pomurski regiji, kjer je bila v zadnjih letih najvišja stopnja umrljivosti zaradi bolezni obtočil (13). Po številu novih primerov sta prevladovali osrednjeslovenska in podravska statistična regija, kar je skladno s številom prebivalcev posameznih regij. Večjo umrljivost je bilo opaziti pri ženskah. Podobno kot pri incidenčni stopnji je bilo tudi pri stopnji umrljivosti opaziti najvišjo stopnjo umrljivosti pri osebah, starih 75 let in več. Glede umrljivosti so prevladovale ishemične možganske kapi. Najvišjo stopnjo umrljivosti in letno število umrlih po možganski kapi je bilo opaziti v osrednjeslovenski in podravske regiji, kjer se nahajata oba univerzitetna klinična centra, ki sprejemata najhujše primere možganske kapi v Sloveniji. V zadnjih letih je bil opazen upad 30-dnevne stopnje smrtnosti po ishemični in hemoragični možganski kapi pri osebah, starih 45 let in več. Podatki so kazali na to, da se je oskrba bolnikov, predvsem tistih s hujšo možgansko kapjo, postopoma izboljševala.

Medtem ko se povprečna raven zdravja izboljšuje, velike razlike v zdravju med državami in znotraj njih ostajajo. To se pozna tudi na področju možganske kapi. Manj razvite države imajo višjo incidenčno stopnjo in stopnjo umrljivosti zaradi manjše razpoložljivosti dokazanih zdravljenj, kot je zdravljenje v enotah za možgansko kap (EMK) (14). Razlike je dodatno razgalila pandemija covid-19, kar je prikazala anketna študija.(15). Študija je med drugim prikazala velike razlike v razpoložljivosti EMK, pri čemer so imele države z visokimi dohodki znatno višji delež EMK (91 %) kot države z nižjimi dohodki (18 %). Podobno je bilo opaziti pri nujenju zdravljenja možganske kapi (60 % proti 26 %). Sistematični pregled 91 študij, opravljenih v državah podsaharske Afrike, je pokazal visoko stopnjo smrtnosti (16). Avtorji so zaključili, da se lahko višje stopnje smrtnosti pojasnijo z manjšim številom zdravstvenega osebja in visoko prevalenco dejavnikov tveganja za žilne bolezni.

Različni sistemi zdravstvenega varstva lahko prispevajo k neenakostim v zdravju z zagotavljanjem različnega dostopa do zdravstvene oskrbe (17, 18). Obstajajo dokazi, da se tudi v družbah s približno enakim dostopom do javno financiranega zdravstvenega varstva uporaba zdravstvenih storitev razlikuje glede na značilnosti pacientov, ki presegajo klinične potrebe (19–23). Obstoj socialno-ekonomskih neenakosti pri tveganju za možgansko kap je dobro dokumentiran (24). Podobno velja tudi pri prognozi možganske kapi, navezani na ponovitev, invalidnost in preživetje po kapi (24–27). Pomemben vpliv pri tem ima tudi socialno-ekonomski status (28–33).

Obravnava neenakosti v zdravju ostaja eden izmed poglavitnih izzivov javnozdravstvenih izzivov po svetu in Sloveniji.

V pričajučem prispevku je analiziran vpliv pandemije covid-19 na epidemiologijo in obravnavo možganske kapi v Sloveniji ter so prikazane morebitne regionalne razlike.

METODE

Podatki o možganski kapi v Sloveniji so bili pridobljeni od Zdravstveno podatkovnega centra Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ).

Podatke o epidemiologiji možganskih kapi, ponovnih sprejemih po možganski kapi, povprečnem trajanju akutnega bolnišničnega bivanja in terapevtskih postopkih, povezanih z možgansko kapjo, izvajalci storitev zdravstvenega varstva posredujejo NIJZ po elektronski poti v enotni informacijski sistem Spremljanja bolnišničnih obravnav (SBO) prek aplikacije e-Prenosi. Bolnišnična obravnava je skupen izraz za vse obravnave v bolnišnični zdravstveni dejavnosti od sprejema do odpusta in pomeni skupek aktivnosti (opazovanje, diagnostika, zdravljenje in rehabilitacija), ki se nanašajo na zdravstveno oskrbo pri izvajalcu zdravstvenega varstva. Paketi podatkov se pošiljajo mesečno in skladno z Metodološkimi navodili SBO za veljavno leto. Del podatkov o bolnišnični obravnavi predstavljajo podatki o izvedenih postopkih. Poročajo se glavni in do devetnajst terapevtskih ali diagnostičnih postopkov. Vrstni red se določi po pomembnosti terapevtskega ali diagnostičnega postopka. Postopki se beležijo skladno z veljavno klasifikacijo. Trenutno je v uporabi Klasifikacija terapevtskih in diagnostičnih postopkov, verzija 6 (KTDP 6), ki je poleg avstralske modifikacije desete revizije Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10-AM, verzija 6) in standardov kodiranja del klasifikacijskega sistema »ICD-10-AM/ACHI/ACS«. KTDP 6 se v Sloveniji uporablja od leta 2013.

Pri pridobivanju podatkov o epidemiologiji možganske kapi se upoštevajo diagnostične kode MKB-10-AM, ki so povezane s pojavnostjo možganske kapi (tabela 1). Posamezne dvomestne diagnostične kode so razdeljene v tri- ali štirimestne kode, ki podrobno opredeljujejo bolezensko stanje (tabela 2).

Tabela 1. Diagnostične kode MKB-10, povezane s pojavnostjo možganske kapi

G95	DRUGE BOLEZNI HRBTENJAČE
I60	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV
I61	MOŽGANSKA KRVAVITEV
I62	DRUGE VRSTE NEPOŠKODBENA ZNOTRAJLOBANJSKA (INTRAKRANIALNA) KRVAVITEV
I63	MOŽGANSKI INFARKT
I64	MOŽGANSKA KAP, KI NI OPREDELJENA KOT KRVAVITEV ALI INFARKT
I67	DRUGE CEREBROVASKULARNE BOLEZNI
I68	CEREBROVASKULARNE MOTNJE PRI BOLEZNIH, UVRSČENIH DRUGJE
I69	POSLEDICE CEREBROVASKULARNE BOLEZNI

Tabela 2. Podrobnejše diagnostične kode MKB-10, povezane s pojavnostjo možganske kapi

G95.1	VASKULARNE MIELOPATIJE
G95.8	DRUGE OPREDELJENE BOLEZNI HRBTENJAČE
G95.9	BOLEZEN HRBTENJAČE, NEOPREDELJENA
I60.0	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ KAROTIDNEGA SIFONA IN BIFURKACIJE
I60.1	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ SREDNJE MOŽGANSKE ARTERIJE

I60.2	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ SPREDNJE KOMUNIKANTNE ARTERIJE
I60.3	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ ZADNJE KOMUNIKANTNE ARTERIJE
I60.4	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ BAZILARNE ARTERIJE
I60.5	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ VERTEBRALNE ARTERIJE
I60.6	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ DRUGIH INTRAKRANIALNIH ARTERIJ
I60.7	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV IZ INTRAKRANIALNE ARTERIJE, NEOPREDELJENA
I60.8	DRUGE VRSTE SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV
I60.9	SUBARAHNOIDNA KRVAVITEV, NEOPREDELJENA
I61.0	SUBKORTIKALNA MOŽGANSKA KRVAVITEV V HEMISFERI
I61.1	KORTIKALNA MOŽGANSKA KRVAVITEV V HEMISFERI
I61.2	MOŽGANSKA KRVAVITEV V HEMISFERI, NEOPREDELJENA
I61.3	KRVAVITEV V MOŽGANSKEM DEBLU
I61.4	KRVAVITEV V MALIH MOŽGANIH
I61.5	INTRAVENTRIKULARNA MOŽGANSKA KRVAVITEV
I61.6	MULTIPLA MOŽGANSKA KRVAVITEV
I61.8	DRUGE VRSTE MOŽGANSKA KRVAVITEV
I61.9	MOŽGANSKA KRVAVITEV, NEOPREDELJENA
I62.0	SUBDURALNA KRVAVITEV (AKUTNA) (NEPOŠKODBENA)
I62.1	NEPOŠKODBENA EKSTRADURALNA KRVAVITEV
I62.9	INTRAKRANIALNA KRVAVITEV (NEPOŠKODBENA), NEOPREDELJENA
I63.0	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI TROMBOZE PRECEREBRALNIH ARTERIJ
I63.1	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI EMBOLIJE PRECEREBRALNIH ARTERIJ
I63.2	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI NEOPREDELJENE OKLUZIJE ALI STENOZE PRECEREBRALNIH ARTERIJ
I63.3	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI TROMBOZE CEREBRALNIH ARTERIJ
I63.4	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI EMBOLIJE CEREBRALNIH ARTERIJ
I63.5	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI NEOPREDELJENE OKLUZIJE ALI STENOZE CEREBRALNIH ARTERIJ
I63.6	MOŽGANSKI INFARKT ZARADI NEPIOGENE TROMBOZE MOŽGANSKE VENE
I63.8	DRUGE VRSTE MOŽGANSKI INFARKT
I63.9	MOŽGANSKI INFARKT, NEOPREDELJEN
I64	MOŽGANSKA KAP, KI NI OPREDELJENA KOT KRVAVITEV ALI INFARKT
I67.0	NERUPTURIRANA DISEKCIJA MOŽGANSKIH ARTERIJ
I67.1	NERUPTURIRANA MOŽGANSKA ANEVRIZMA
I67.2	MOŽGANSKA ATEROSKLEROZA
I67.3	PROGRESIVNA VASKULARNA LEVKOENCEFALOPATIJA
I67.4	HIPERTENZIVNA ENCEFALOPATIJA
I67.5	BOLEZEN MOYAMOYA
I67.6	NEPIOGENA TROMBOZA INTRAKRANIALNEGA VENSKEGA SISTEMA
I67.7	MOŽGANSKI ARTERITIS, KI NI UVRŠČEN DRUGJE
I67.8	DRUGE OPREDELJENE CEREBROVASKULARNE BOLEZNI
I67.9	CEREBROVASKULARNA BOLEZEN, NEOPREDELJENA
I68.1	MOŽGANSKA AMILOIDNA ANGIOPATIJA
I68.2	MOŽGANSKI ARTERITIS PRI DRUGIH BOLEZNIH, KI SO UVRŠČENE DRUGJE
I68.8	DRUGE CEREBROVASKULARNE MOTNJE PRI BOLEZNIH, UVRŠČENIH DRUGJE
I69.0	POSLEDICE SUBARAHNOIDNE KRVAVITVE
I69.1	POSLEDICE MOŽGANSKE KRVAVITVE
I69.2	POSLEDICE DRUGIH NEPOŠKODBENIH ZNOTRAJMOŽGANSKIH (INTRAKRANIALNIH) KRVAVITEV
I69.3	POSLEDICE MOŽGANSKEGA INFARKTA
I69.4	POSLEDICE MOŽGANSKE KAPI, KI NI OPREDELJENA KOT KRVAVITEV ALI INFARKT
I69.8	POSLEDICE DRUGIH IN NEOPREDELJENIH CEREBROVASKULARNIH BOLEZNI

Epidemiološki podatki o možganski kapi so porazdeljeni po številu epizod, obravnav, smrti, spolu (moški, ženske), starostnih skupinah in statističnih

regijah. Iz osnovnih podatkov sta preračunani incidenčna stopnja in stopnja umrljivosti. Opazovano obdobje je bilo zajeto med letoma 2009 in 2021. Podatki o številu prebivalstva med letoma 2009 in 2021 so bili pridobljeni s portala Statističnega urada Republike Slovenije (SURS). V primeru starostnih skupin je bila za izračun starostno standardizirane incidenčne stopnje in stopnje umrljivosti uporabljena Evropska standardna populacija iz leta 2013 (ESP 2013). Pri tem je treba poudariti, da gre za oceno epidemiologije možganske kapi zaradi dvoma v pravilnost kodiranja posameznih vrst možganskih kapi izvajalcev storitev zdravstvenega varstva.

Incidenčna stopnja pomeni absolutno število vseh na novo ugotovljenih primerov možganske kapi v točno določeni populaciji v enem koledarskem letu. Incidenca ne šteje bolnikov, ampak primere bolezni; tako lahko posamezna oseba, ki v istem letu doživi več možganskih kapi, prispeva v incidenčno stopnjo več primerov bolezni. Stopnja umrljivosti pomeni absolutno število vseh smrti, nastalih po možganski kapi, v točno določeni populaciji v enem koledarskem letu, pri čemer smrti niso le posledica možganske kapi. Podatki incidenčne stopnje in stopnje umrljivosti zaradi možganske kapi so prikazani kot število primerov na 100.000 prebivalcev.

Starostno standardizirana stopnja je teoretična stopnja, pri kateri predpostavimo, da je starostna struktura opazovane populacije taka kot v standardni populaciji – pove nam torej, kakšna bi bila groba stopnja v opazovani populaciji, če bi bila starostna struktura te populacije enaka, kot je v standardni populaciji. Uporabljamo jo, če analiziramo incidenco/umrljivost v daljšem časovnem obdobju (če se starostna struktura prebivalstva v času spreminja) ali incidenco/umrljivost primerjamo med populacijami z različno starostno strukturo. Če starostno standardizirane stopnje ni bilo mogoče uporabiti, je bila uporabljena groba stopnja. Groba stopnja je podatek o številu novih primerov bolezni ali številu umrlih, preračunana na 100.000 prebivalcev opazovane populacije.

Kazalnik trajanja akutnega bolnišničnega bivanja je del kazalnikov kakovosti v zdravstvu in prikazuje število dni, ki jih bolnik preživi v bolnišnici (dan sprejema in odpusta se štejeta kot en dan), pri izbranih stanjih in posegih. Lahko prikazuje učinkovitost in primernost zdravstvene oskrbe. Krajše bolnišnično bivanje je lahko pri primerljivih zdravstvenih stanjih kazalnik boljšega obvladovanja procesov in s tem večje učinkovitosti zdravstvene oskrbe. Dokazano je, da krajše akutno bolnišnično bivanje in bivanje na neakutnem oddelku zmanjšata bivalne stroške. Hkrati lahko prekratko bolnišnično bivanje pomeni večje tveganje za bolnika, zlasti ob nepripravljenosti svojcev na predčasni prihod bolnika v domače okolje. Pri izračunu kazalnika trajanja akutnega bolnišničnega bivanja niso upoštevane razlike v zdravstvenem stanju bolnikov, razen glavne diagnoze in posega, ki sta vključitveno merilo posameznega izračuna. Metodologija izračuna ne upošteva nobene metode za ocenjevanje zahtevnosti primerov na podlagi dodatnih podatkov o posameznem bolniku. To vsekakor precej omejuje razlago kazalnika, tudi v primeru izračuna trajanja

akutnega bolnišničnega bivanja zaradi možganske kapi. Kazalnik je prikazan kot število dni, ki jih pacient preživi v bolnišnici zaradi možganske kapi (dan sprejema in odpusta se štejeta kot en dan). Podatke so posredovale bolnišnice, ki obravnavajo akutno možgansko kap. Opazovano obdobje je bilo zajeto med letoma 2005 in 2021.

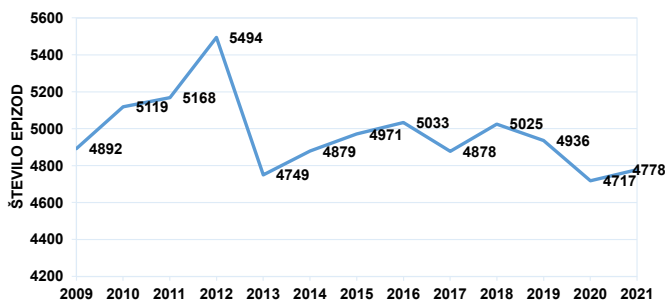
Ponovni sprejemi zaradi možganske kapi so nenačrtovani ponovni sprejemi bolnikov po možganski kapi v isto ali katero koli bolnišnico zaradi možganske kapi v prvih osemindvajsetih dneh, med osemindvajsetim dnem in prvim letom ter po prvem letu po odpustu zaradi možganske kapi, ki je navedena kot primarna diagnoza ali prvi dve sekundarni diagnozi. Delež ponovnih sprejemov se izračuna kot količnik med številom ponovnih sprejemov in številom prvih sprejemov bolnikov v koledarskem letu zaradi možganske kapi. Kazalnik se pogosto uporablja pri ocenjevanju uspešnosti bolnišnic, in sicer učinkovitosti ali kakovosti bolnišnične obravnave. Ponovni sprejemi so pogosti, potencialno škodljivi za bolnike, ker so povezani z večjo obolevnostjo in umrljivostjo ter nižjim zadovoljstvom bolnikov, nenazadnje pa so tudi dragi, saj predstavljajo finančno breme za zdravstvene ustanove. Po drugi strani so lahko ponovni sprejemi posledica drugih dejavnikov, ki niso neposredno navezani na bolnišnično varstvo, kot so slabše zdravstveno stanje posameznikov, prisotnost komorbidnosti, nižji socialno-ekonomski status itd. V prispevku so prikazani števila, deleži in starostne skupine ponovnih sprejemov po posameznih bolnišnicah in na splošno v Sloveniji. Opazovano obdobje je bilo zajeto med letoma 2013 in 2021.

Podatke o terapevtskih postopkih na področju možganske kapi so posredovale le bolnišnice, ki takšne postopke izvajajo. Prikazani so kot števila opravljenih postopkih po posameznih kodah KTDP 6, ki se uporabljajo pri zdravljenju možganske kapi. Iz števil so izračunani deleži posameznih bolnišnic pri izvajanju terapevtskih postopkov in v določenih primerih deleži posameznih bolnišnic v primerjavi s slovenskim povprečjem. Opazovano obdobje je bilo zajeto med letoma 2013 in 2021.

REZULTATI

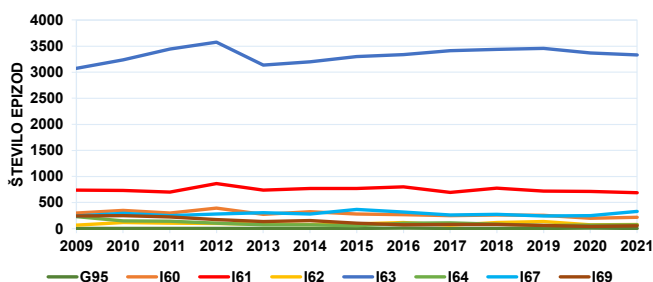
Osnovni epidemiološki kazalniki možganske kapi

Analiza podatkov je pokazala nihanje letnega števila epizod možganske kapi med letoma 2009 in 2021. Po naraščanju števila možganske kapi med letoma 2009 in 2012 je v letu 2013 prišlo do znatnega padca. Razlog ni znan. Po letu 2013 je število epizod ponovno naraščalo z novimi nihanji vse do leta 2020 in izbruha pandemije covid-19. Takrat se je število epizod nekoliko zmanjšalo, vendar ne v takšni meri kot v letu 2013 (slika 1).



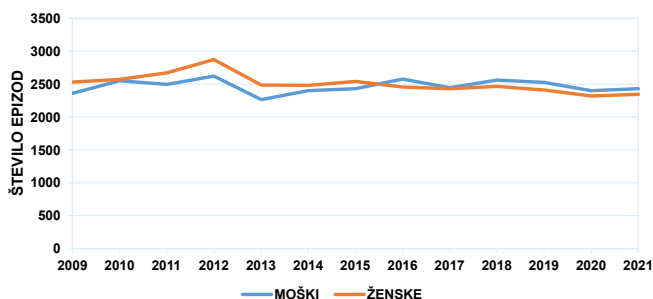
Slika 1. Število epizod možganske kapi med letoma 2009 in 2021

Po diagnostičnih kodah MKB-10-AM znatno prevladuje ishemična možganska kap, sledijo ji možganske krvavitve (slika 2). Po letu 2019 je nakazan vpliv pandemije covida-19 na pojavnost možganske kapi, vendar je treba biti pri interpretaciji previden zaradi morebitnega napačnega kodiranja posameznih vrst možganske kapi izvajalcev storitev zdravstvenega varstva.



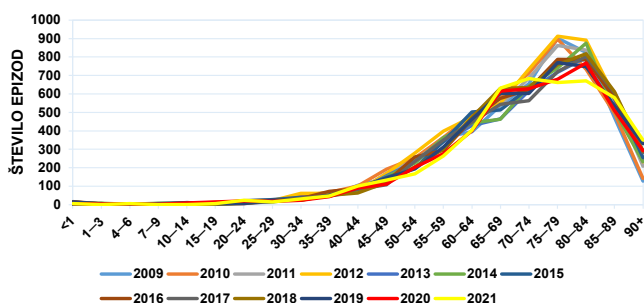
Slika 2. Število epizod možganske kapi po diagnostičnih kodah MKB-10-AM med letoma 2009 in 2021

Razlike v številu epizod možganske kapi med spoloma so bile opazne predvsem med letoma 2011 in 2013. Po letu 2013 bistvene razlike v številu epizod ni opaziti. Opazno je, da je po letu 2015 večje število epizod možganske kapi zabeleženo pri moških (slika 3).



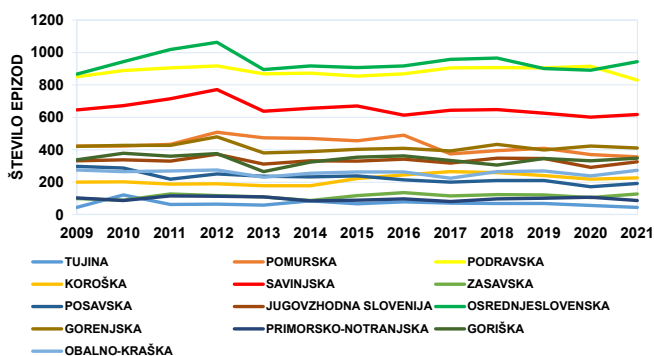
Slika 3. Število epizod možganske kapi pri ženskah in moških med letoma 2009 in 2021

Število epizod možganske kapi je po pričakovanjih najvišje pri starejših starostnih skupinah, zlasti v starostni skupini od 75 do 84 let (slika 4). V letu 2021 je opaziti zmanjšanje števila epizod možganske kapi pri starejših starostnih skupinah.

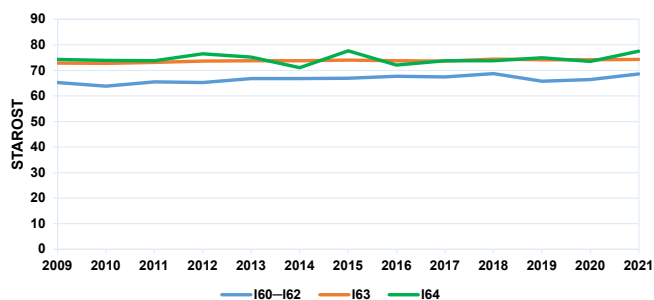


Slika 4. Število epizod možganske kapi po starostnih skupinah med letoma 2009 in 2021

Po statističnih regijah je največ epizod pričakovanih v regijah z največjim številom prebivalstva (osrednjeslovenska, podravska in savinjska) (slika 5).



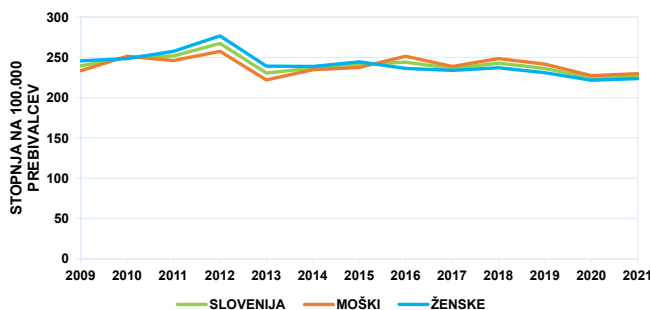
Slika 5. Število epizod možganske kapi po statističnih regijah med letoma 2009 in 2021



Slika 6. Povprečna starost pojave epizod možganske kapi med letoma 2009 in 2021

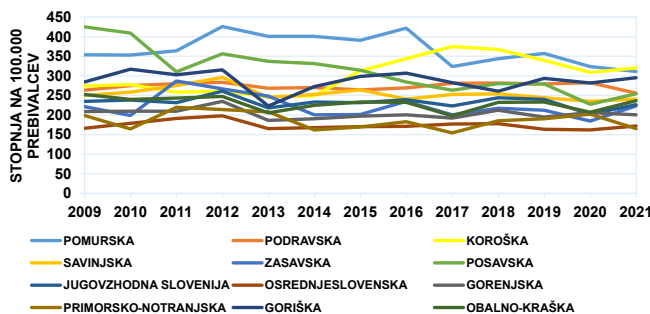
Po povprečni starosti pojava epizod možganske kapi je opazno, da se hemoragična možganska kap pojavi pri nekoliko mlajših osebah, kot se pojavi ishemična možganska kap (slika 6).

Incidenčna stopnja števila epizod možganske kapi po spolu kaže na nekoliko višjo stopnjo pri moških po letu 2015 (slika 7). Pri tem se opazi trend nižanja stopnje po letu 2018.



Slika 7. Incidenčna stopnja epizod možganske kapi po spolu med letoma 2009 in 2021

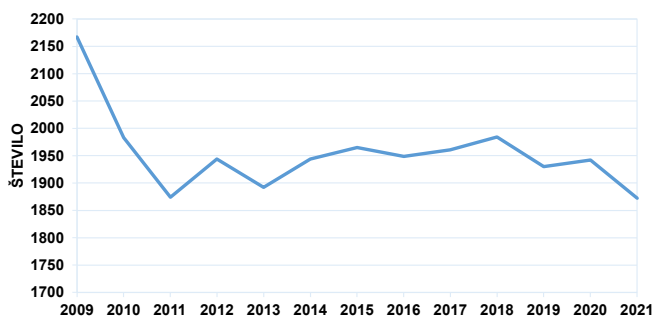
V nasprotju z absolutnim številom epizod možganske kapi je incidenčna stopnja epizod možganske kapi v zadnjih letih najvišja v pomurski in koroški regiji (slika 8).



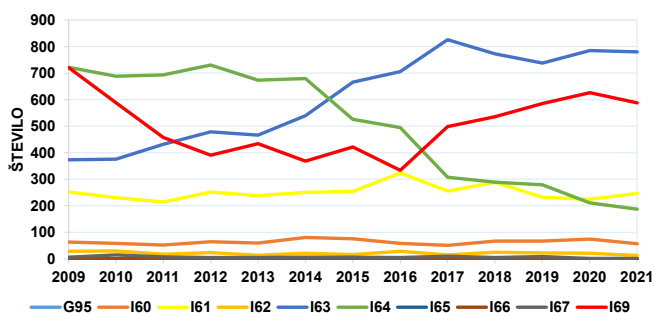
Slika 8. Incidenčna stopnja epizod možganske kapi po regijah med letoma 2009 in 2021

Analiza umrlih po možganski kapi je prikazala znaten padec in stagnacijo števila smrti po letu 2009 (slika 9). V letu 2021 je opazen manjši padec števila smrti, morda kot odziv na pandemijo covid-19, kar se v letu 2020 ni pokazalo.

Število umrlih po diagnozi je pokazalo, da je bila smrt v večini primerov po letu 2014 pripisana možganskemu infarktu, medtem ko se je pripis smrti neopredeljeni možganski kapi zmanjševal po letu 2014 (slika 10). V zadnjih letih je naraslo število kapi, ki je pripisana posledicam možganskožilnih bolezni, kar lahko kaže na nepravilno kodiranje diagnostičnih kod MKB-10-AM.

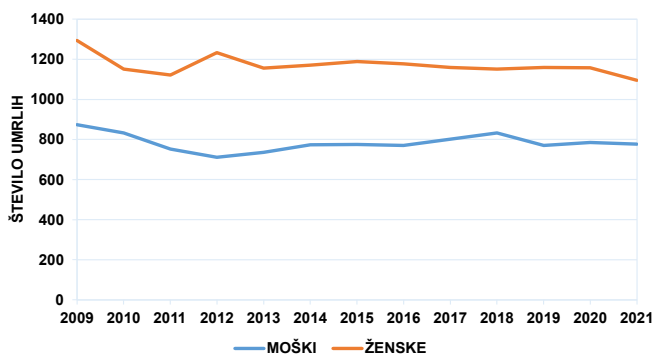


Slika 9. Število umrlih po možganski kapi med letoma 2009 in 2021



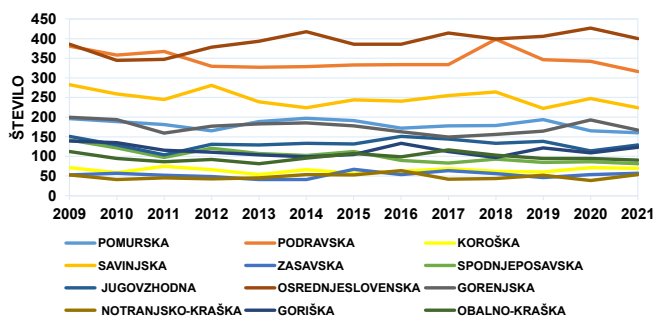
Slika 10. Število umrlih po možganski kapi po diagnostičnih kodah MKB-10-AM med letoma 2009 in 2021

Število umrlih po spolu kaže na veliko višje število umrlih žensk kot moških (slika 11).



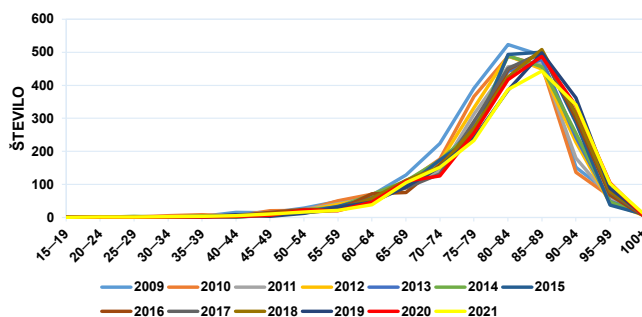
Slika 11. Število umrlih po možganski kapi po spolu med letoma 2009 in 2021

Po regijah se je po pričakovanjih pokazalo, da je največ umrlih v regijah z največjim številom prebivalcev (osrednjeslovenska, podravska in savinjska) (slika 12).



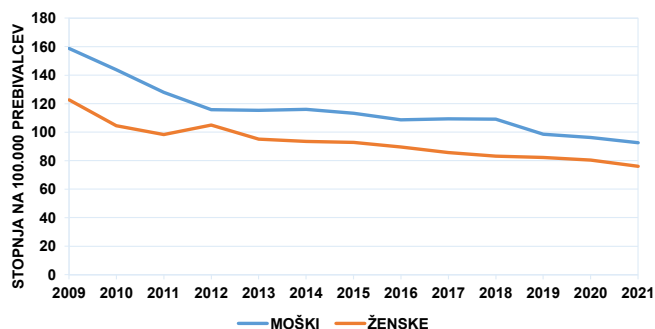
Slika 12. Število umrlih po možganski kapi po regijah med letoma 2009 in 2021

Število umrlih po starostnih skupinah je pokazalo, da je bilo največ umrlih zabeleženo v starostni skupini 80–89 let (slika 13).



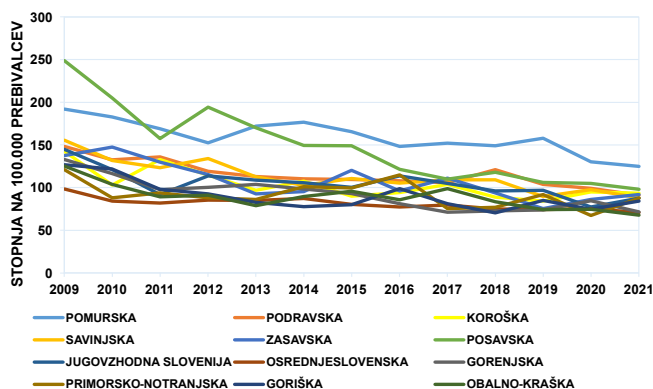
Slika 13. Število umrlih po možganski kapi po starostnih skupinah med letoma 2009 in 2021

Starostno standardizirana stopnja umrljivosti po spolu je prikazala trend zmanjševanja stopnje od leta 2009 dalje brez bistvenega vpliva pandemije covida-19 (slika 14).



Slika 14. Starostno standardizirana stopnja umrljivosti zaradi možganske kapi na 100.000 prebivalcev po spolu med letoma 2009 in 2021

Standardizirana stopnja umrljivosti po statističnih regijah je po letu 2013 prikazala najvišjo stopnjo v pomurski regiji, med letoma 2009 in 2012 je bila stopnja največkrat najvišja v posavski regiji (slika 15).

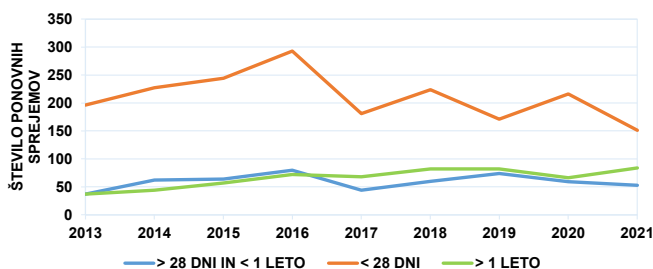


Slika 15. Starostno standardizirana stopnja umrljivosti zaradi možganske kapi na 100.000 prebivalcev po statističnih regijah med letoma 2009 in 2021

Kazalniki obravnave možganske kapi

Ponovni sprejemi zaradi možganske kapi

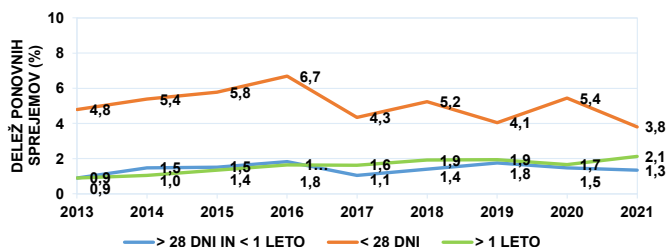
Večina ponovnih sprejemov zaradi možganske kapi se je med letoma 2013 in 2021 pripetila v osemindvajsetih dneh od odpusta (slika 16). Po letu 2016 je opazno zmanjševanje števila ponovnih sprejemov v prvih osemindvajsetih dneh, medtem ko slednjega ni opaziti pri ponovnih sprejemih v obdobju med osemindvajsetim dnevom in prvim letom ter po prvem letu.



Slika 16. Število ponovnih sprejemov zaradi možganske kapi po obdobjih od odpusta med letoma 2013 in 2021

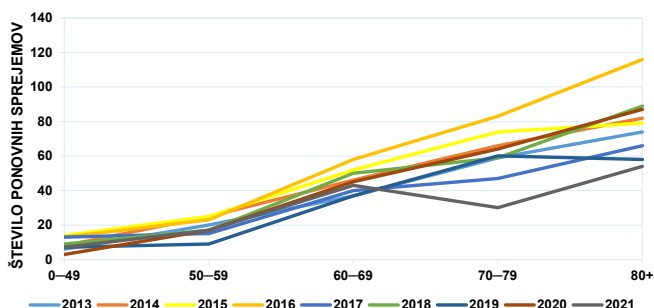
Delež ponovnih sprejemov po možganski kapi je po letu 2016 prikazal postopen padec deleža pri ponovnih sprejemih v prvih osemindvajsetih dneh po odpustu (slika 17). Povprečna vrednost deleža med letoma 2013 in 2021 je znašala 5,1 odstotka (v letu 2021 je znašala 3,8 odstotka). Takšnega trenda ni

opaziti pri deležih ponovnih sprejemov v obdobju med osemindvajsetim dnevom in prvim letom ter po prvem letu.

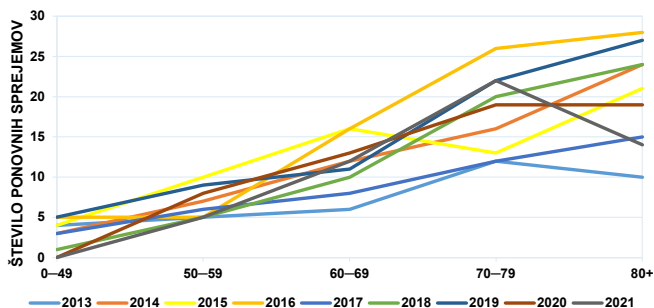


Slika 17. Delež ponovnih sprejemov zaradi možganske kapi po obdobjih od odpusta med letoma 2013 in 2021

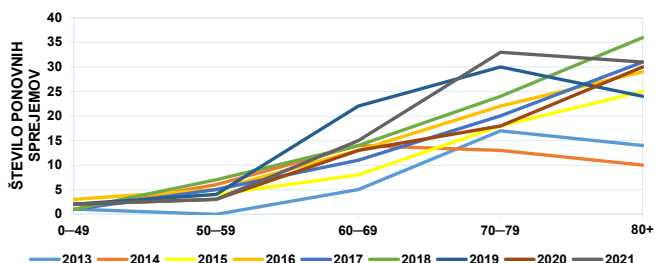
Po starostnih skupinah se je pokazalo, da je število ponovnih sprejemov v prvih osemindvajsetih dneh po odpustu največje pri starejših nad 80 let in linearno narašča s starostjo (slika 18). Podobno je pri ponovnih sprejemih po osemindvajsetih dneh ali po prvem letu (slika 19 in slika 20).



Slika 18. Število ponovnih sprejemov zaradi možganske kapi v prvih osemindvajsetih dneh po odpustu med letoma 2013 in 2021



Slika 19. Število ponovnih sprejemov zaradi možganske kapi med osemindvajsetim dnevom in prvim letom po odpustu med letoma 2013 in 2021



Slika 20. Število ponovnih sprejemov zaradi možganske kapi po prvem letu od odpusta med letoma 2013 in 2021

Primerjava med bolnišnicami je pokazala, da so imele SB Nova Gorica, SB Novo mesto, Bolnišnica Sežana in SB Izola med letoma 2013 in 2021 vsakoletno višje deleže ponovnih sprejemov v prvih osemindvajsetih dneh kot znaša slovensko povprečje (tabela 3). Podobno je opaziti pri SB Slovenj Gradec, manj pri SB Brežice in SB Trbovlje. V SB Celje, SB Jesenice, UKC Ljubljana, SB Ptuj, UKC Maribor in SB Murska Sobota so imeli nižje deleže od povprečja, vendar je pri UKC Ljubljana vprašljiva pravilnost posredovanja podatkov.

Tabela 3. Delež ponovnih sprejemov zaradi možganske kapi v prvih osemindvajsetih dneh po odpustu po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
SB NOVA GORICA	10,1	14,1	18,9	27,2	19,1	18,3	17,2	30,4	17,8
SB BREŽICE	6,4	7,8	13,1	5,7	3,6	4,8	3,3	10,5	2,9
SB NOVO MESTO	31,8	36,1	33,1	29,5	22,2	23,6	15,4	14,4	11,4
SB CELJE	2,7	4,2	4,7	2,4	1,8	4,4	2,7	3,1	2,8
BOLNIŠNICA SEŽANA	16,3	17,5	20,8	24,0	34,2	30,2	17,4	25,4	14,3
SB IZOLA	7,8	7,7	8,4	12,7	6,7	10,7	10,7	11,3	13,7
SB JESENICE	2,2	1,8	0,0	1,3	1,3	2,5	0,0	0,6	0,0
UKC LJUBLJANA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
SB PTUJ	0,0	0,0	2,8	0,0	1,3	1,6	0,0	1,3	0,0
UKC MARIBOR	1,1	0,5	1,2	1,6	0,9	0,6	1,5	1,0	0,3
SB MURSKA SOBOTA	3,1	1,4	1,9	3,7	2,3	4,9	3,9	3,6	3,3
SB TRBOVLJE	0,0	0,0	11,1	0,0	0,0	0,0	4,5	0,0	0,0
SB SLOVENJ GRADEC	11,2	2,7	11,1	17,0	8,3	19,5	11,9	15,3	9,9
SLOVENIJA	4,8	5,4	5,8	6,7	4,3	5,2	4,1	5,4	3,8

* rdeče obarvano nad povprečjem, zeleno obarvano pod povprečjem, modro obarvano povprečje

Pri ponovnih sprejemih med osemindvajsetim dnem in prvim letom je bilo število bolnišnic z višjim deležem od povprečja večje kot pri ponovnih sprejemih do osemindvajsetega dneva (tabela 4). Ponovno je izstopala SB Nova Gorica z višjim deležem v vseh letih med letoma 2013 in 2021, pa tudi v SB Murska Sobota so imeli vsa leta višji delež od povprečja. V določenih letih so imeli višje deleže še SB Brežice, SB Novo mesto, SB Celje, Bolnišnica Sežana, SB Izola, SB Jesenice, UKC Maribor, SB Trbovlje in SB Slovenj Gradec, le v UKC Ljubljana naj bi imeli vedno nižjega, vendar je vprašljiva pravilnost posredovanja podatkov.

Tabela 4. Delež ponovnih sprejemov zaradi možganske kapi med osemindvajsetim dnevom in prvem letom po odpustu po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
SB NOVA GORICA	1,1	4,2	2,1	4,5	1,4	2,5	5,7	5,3	3,6
SB BREŽICE	3,2	2,2	0,0	0,0	1,2	1,6	3,3	1,8	0,0
SB NOVO MESTO	0,0	1,0	1,2	1,8	0,4	1,8	5,3	4,2	4,5
SB CELJE	2,0	3,2	3,2	2,2	2,3	2,8	1,8	1,5	2,0
BOLNIŠNICA SEŽANA	1,6	0,8	1,4	1,3	2,6	1,9	0,0	1,7	0,0
SB IZOLA	1,1	0,5	2,0	1,4	0,5	1,5	2,0	1,6	1,4
SB JESENICE	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,6	2,0	1,1	1,8
UKC LJUBLJANA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
UKC MARIBOR	1,6	1,3	2,0	4,0	2,0	1,9	1,9	1,6	0,7
SB MURSKA SOBOTA	1,4	3,7	3,3	2,7	1,6	2,5	1,9	1,8	3,3
SB TRBOVLJE	0,0	0,0	0,0	13,0	7,1	6,3	4,5	0,0	0,0
SB SLOVENJ GRADEC	1,6	2,7	4,4	0,7	2,8	3,8	4,5	2,9	1,5
SLOVENIJA	0,9	1,5	1,5	1,8	1,1	1,4	1,8	1,5	1,3

* rdeče obarvano nad povprečjem, zeleno obarvano pod povprečjem, modro obarvano povprečje

V primeru ponovnih sprejemov po prvem letu so imeli med letoma 2013 in 2021 le v UKC Maribor vsakoletno višji delež ponovnih sprejemov od povprečja (tabela 5). V SB Ptuj in UKC Ljubljana niso imeli višjega deleža od povprečja, vendar je pri UKC Ljubljana vprašljiva pravilnost posredovanja podatkov.

Tabela 5. Delež ponovnih sprejemov zaradi možganske kapi po prvem letu od odpusta po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

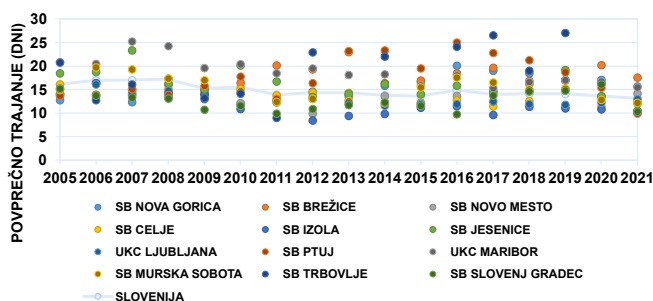
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
SB NOVA GORICA	0,0	0,7	0,4	2,0	0,7	0,8	2,3	1,1	2,9
SB BREŽICE	0,0	0,0	1,0	1,1	1,2	3,2	0,0	3,5	0,0
SB NOVO MESTO	0,0	0,0	0,8	1,1	0,7	1,1	2,3	2,8	2,4
SB CELJE	0,0	0,5	1,5	1,6	2,1	2,4	4,0	1,2	2,1
BOLNIŠNICA SEŽANA	2,3	5,0	0,0	5,3	10,5	1,9	2,2	5,1	3,6
SB IZOLA	0,0	0,5	1,5	0,9	2,1	2,6	1,0	2,2	2,8
SB JESENICE	0,0	0,6	1,1	0,0	0,0	2,5	1,4	1,7	1,8
UKC LJUBLJANA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3
SB PTUJ	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0
UKC MARIBOR	5,6	4,3	4,3	5,9	5,5	6,4	5,1	4,4	5,8
SB MURSKA SOBOTA	0,0	0,9	3,1	0,8	1,9	2,5	2,3	1,1	2,9
SB TRBOVLJE	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,5	0,0	0,0
SB SLOVENJ GRADEC	0,0	0,9	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	3,6	1,5
SLOVENIJA	0,9	1,0	1,4	1,6	1,6	1,9	1,9	1,7	2,1

* rdeče obarvano nad povprečjem, zeleno obarvano pod povprečjem, modro obarvano povprečje

Povprečno trajanje akutnega bolnišničnega bivanja zaradi možganske kapi

Povprečno trajanje akutnega bolnišničnega bivanja zaradi možganske kapi se je pričelo postopno krajšati po letu 2008 (slika 21). V letih 2020 in 2021 se morebiti kaže vpliv pandemije covid-19. Najdaljša trajanja bivanja med

letoma 2005 in 2021 so imeli v UKC Maribor (2005–2010), SB Ptuj (2013–2016 in 2018), SB Trbovlje (2012, 2017 in 2019) in SB Brežice (2011, 2020–2021), medtem ko so najkrajša trajanja bivanja imeli v SB Izola (2012–2015, 2017–2020), SB Slovenj Gradec (2006–2008, 2016), SB Trbovlje (2006, 2011), SB Nova Gorica (2005, 2007) in SB Ptuj (2021).



Slika 21. Povprečno trajanje akutnega bolnišničnega bivanja zaradi možganske kapi po bolnišnicah med letoma 2005 in 2021

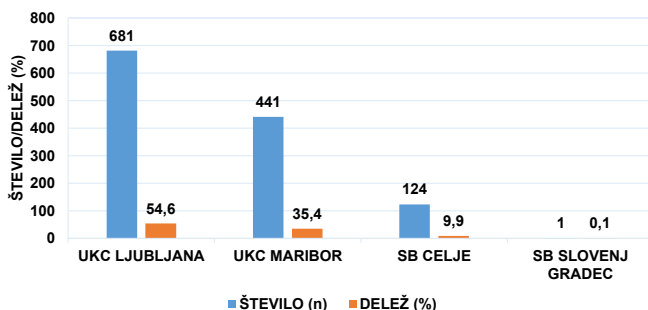
Terapevtski postopki na področju možganske kapi

Podatki so bili pridobljeni za sledeče terapevtske postopke na področju možganske kapi: vstavev zunanje ventrikularne drenaže (ZVD), vstavev merilca intrakranialnega tlaka (IKT), odstranitev ZVD, odstranitev merilca IKT, vstavev ventrikuloatrialne drenaže, vstavev ventrikuloperitonealne drenaže, drenaža intrakranialne krvavitve, dekompresija zadnje lobanjske kotanje, ponovna kraniotomija po operaciji, endovaskularna oskrba anevrizme ali druge žilne malformacije, preščiipnjenje napajalne arterije znotrajlobanjske anevrizme proksimalno, preščiipnjenje vratu znotrajlobanjske anevrizme, odstranitev intrakranialnega hematoma skozi osteoplastično kraniotomijo, odstranitev intrakranialnega hematoma skozi kraniektomijo, ekscizija intrakranialne arteriovenske malformacije in drugi posegi na lobanjskih kosteh, endarteriektomija karotidne arterije, embolektomija ali trombektomija karotidne arterije, perkutana periferna arterijska ali venska kateterizacija z dodajanjem trombolitičnih ali kemoterapevtskih sredstev s kontinuirano infuzijo, intravenozna injekcija trombolitičnega zdravila, intraarterijska tromboliza, transkateterska embolizacija intrakranialnih arterij, ki ni opredeljena drugje, perkutana transluminalna angioplastika karotidne arterije, en stent in perkutana transluminalna angioplastika karotidne arterije, več stentov.

Vstavitev zunanje ventrikularne drenaže

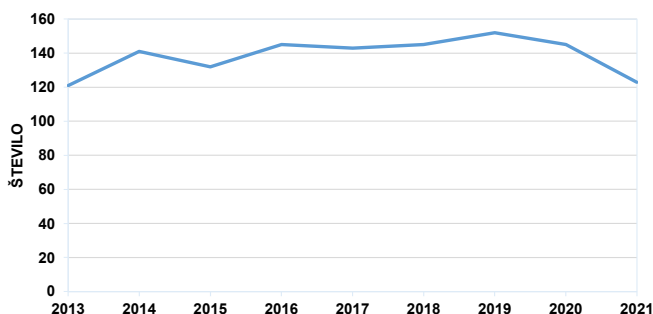
Med letoma 2013 in 2021 so vstavitev zunanje ventrikularne drenaže (ZVD) izvedli v UKC Ljubljana, UKC Maribor in SB Celje (slika 22). V SB Slovenj Gradec

so v tem obdobju opravili le eno vstavev ZVD. Največ vstavitvev ZVD so izvedli v UKC Ljubljana, sledila sta UKC Maribor in SB Celje.



Slika 22. Število in delež vstavljenih ZVD po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

Število vseh vstavljenih ZVD je naraščalo med letoma 2013 in 2019, po letu 2019 je opazno znižanje števila, kar lahko kaže na vpliv pandemije covid-19 (slika 23).

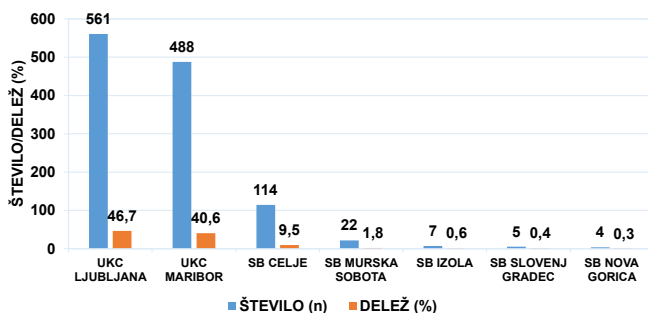


Slika 23. Število vstavljenih ZVD med letoma 2013 in 2021

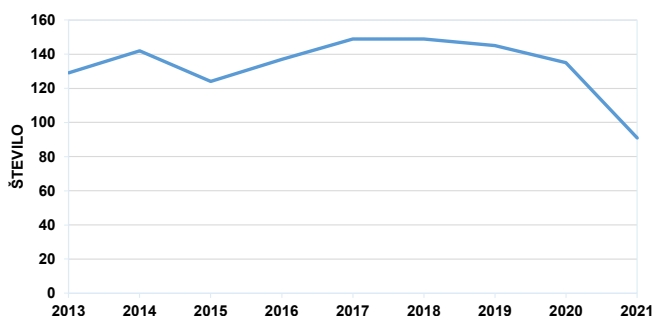
Vstavev merilca intrakranialnega tlaka

Med letoma 2013 in 2021 so vstavev merilca intrakranialnega tlaka (IKT) izvedli v UKC Ljubljana, UKC Maribor, SB Celje, SB Murska Sobota, SB Izola, SB Slovenj Gradec in SB Nova Gorica (slika 24). Vstavev merilca IKT so največkrat izvedli v UKC Ljubljana, sledili so UKC Maribor, SB Celje, SB Murska Sobota, SB Izola, SB Slovenj Gradec in SB Nova Gorica.

Število vstavljenih IKT se je med letoma 2013 in 2019 gibalo okrog 140 primerov letno, po letu 2019 je opazno znatno znižanje števila, zlasti v letu 2021, kar lahko kaže na vpliv pandemije covid-19 (slika 25).



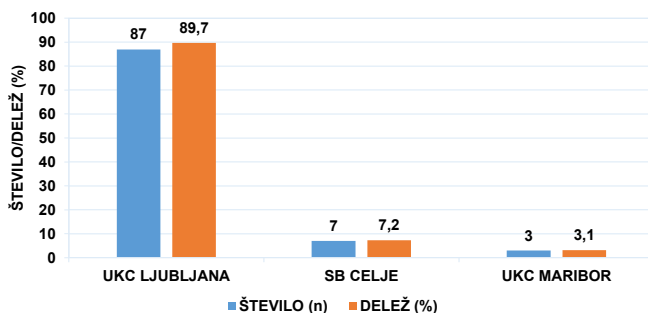
Slika 24. Število in delež vstavljenih merilcev IKT po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021



Slika 25. Število vstavljenih merilcev IKT med letoma 2013 in 2021

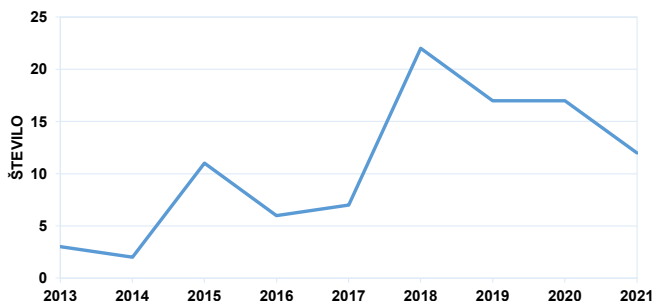
Odstranitev zunanje ventrikularne drenaže

Med letoma 2013 in 2021 so odstranitev ZVD izvedli v UKC Ljubljana, SB Celje in UKC Maribor (slika 26). Največ odstranitev ZVD so izvedli v UKC Ljubljana, sledila sta SB Celje in UKC Maribor.



Slika 26. Število in delež odstranjenih ZVD po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

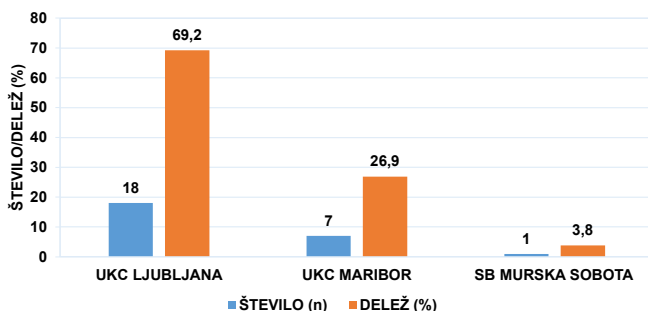
Med letoma 2013 in 2019 je število odstranitvev ZVD postopoma naraščalo, sledila sta stagnacija v letu 2020 in znižanje števila v letu 2021, kar bi lahko kazalo na vpliv pandemije covida-19 (slika 27).



Slika 27. Število odstranjenih ZVD med letoma 2013 in 2021

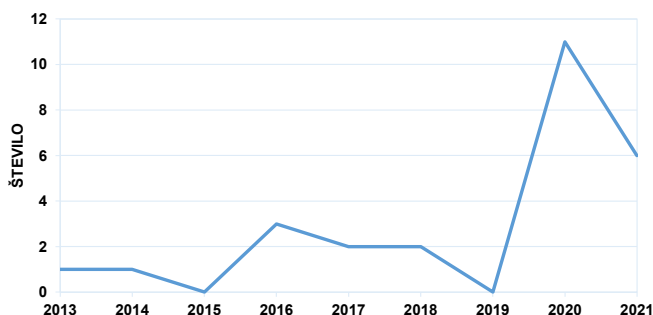
Odstranitev merilca intrakranialnega tlaka

Med letoma 2013 in 2021 so odstranitev merilca IKT izvedli v UKC Ljubljana in UKC Maribor ter enkrat v SB Murska Sobota (slika 28). Največ odstranitvev merilca IKT je bilo izvedenih v UKC Ljubljana.



Slika 28. Število in delež odstranjenih merilcev IKT po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

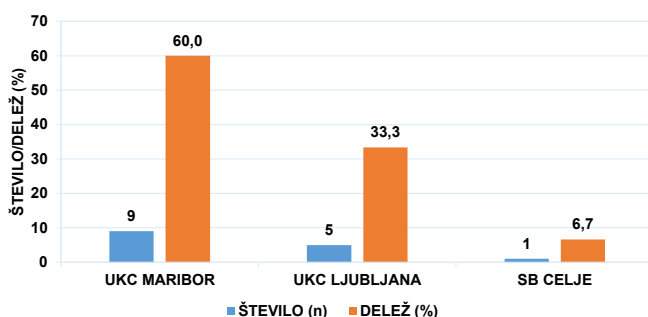
Število izvedenih odstranitvev merilca IKT je bilo do leta 2020 majhno, nato je v letu 2020 znatno naraslo z manjšim padcem v letu 2021, kar se težko pripiše vplivu pandemije covida-19 (slika 29).



Slika 29. Število odstranjenih merilcev IKT med letoma 2013 in 2021

Vstavitev ventrikuloatrialne drenaže

Med letoma 2013 in 2021 je bilo izvedenih malo vstavitev ventrikuloatrialne drenaže. Največ vstavitev so opravili v UKC Maribor (slika 30), poleg tega pa so vstavitve opravili še v UKC Ljubljana in eno v SB Celje.

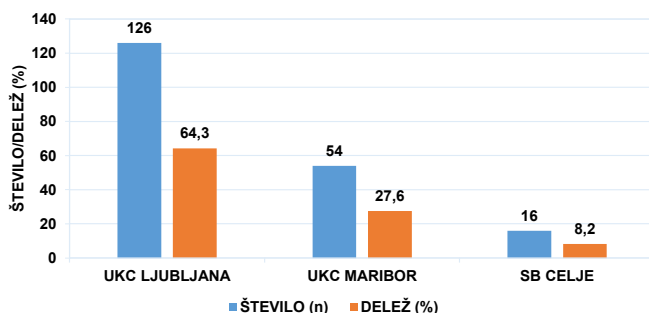


Slika 30. Število in delež vstavljenih ventrikuloatrialnih drenaž po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

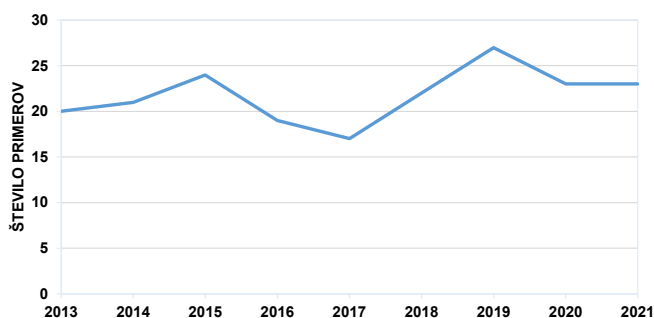
Vstavitev ventrikuloperitonealne drenaže

Med letoma 2013 in 2021 so vstavitev ventrikuloperitonealne drenaže (VPD) izvedli le v UKC Ljubljana, UKC Maribor in SB Celje (slika 31). Največ vstavitev VPD je bilo opravljenih v UKC Ljubljana.

Število vstavljenih VPD je med letoma 2013 in 2021 nihalo (slika 32). Jasnega vpliva pandemije covid-19 ni opaziti.



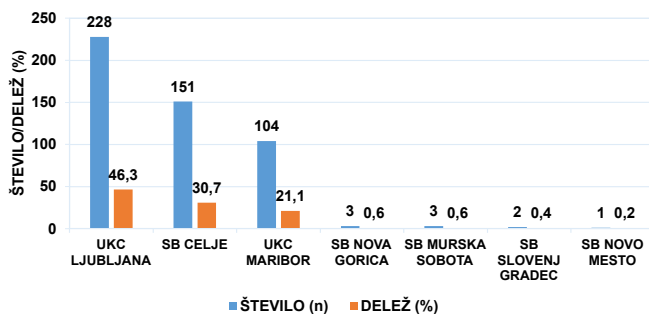
Slika 31. Število in delež vstavljenih VPD po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021



Slika 32. Število vstavljenih VPD med letoma 2013 in 2021

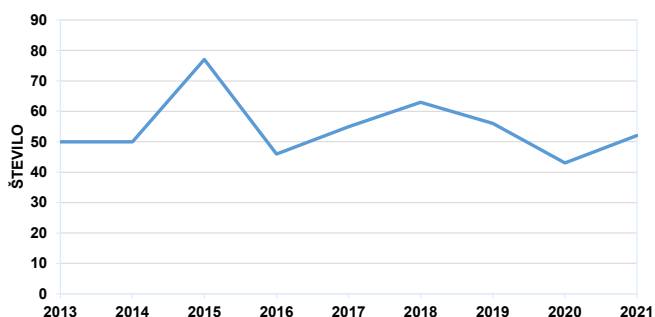
Drenaža intrakranialne krvavitve

Med letoma 2013 in 2021 so drenažo intrakranialne krvavitve izvedli v UKC Ljubljana, SB Celje, UKC Maribor, SB Nova Gorica, SB Murska Sobota, SB Slovenj Gradec in SB Novo mesto (slika 33). Velika večina posegov je bila izvedena v UKC Ljubljana, SB Celje in UKC Maribor.



Slika 33. Število in delež drenaž intrakranialne krvavitve po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

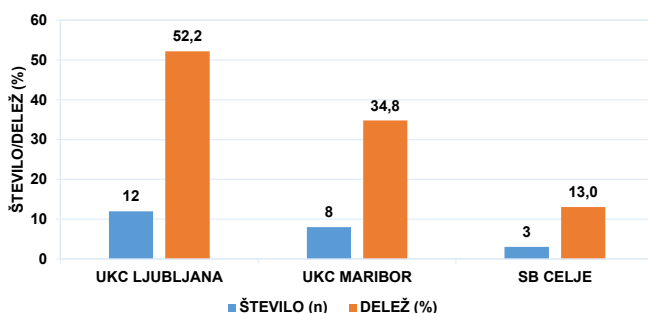
Število drenaž je med letoma 2013 in 2021 nihalo, jasnega vpliva pandemije covida-19 ni opaziti (slika 34).



Slika 34. Število drenaž intrakranialne krvavitve med letoma 2013 in 2021

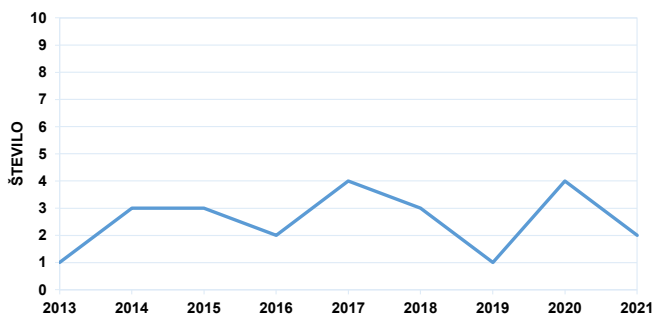
Dekompresija zadnje (zadajšnje) lobanjske kotanje

Med letoma 2013 in 2021 so dekompresijo zadajšnje lobanjske kotanje opravili le v UKC Ljubljana, UKC Maribor in SB Celje (slika 35). Največ posegov so opravili v UKC Ljubljana.



Slika 35. Število in delež dekompresij zadajšnje lobanjske kotanje po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

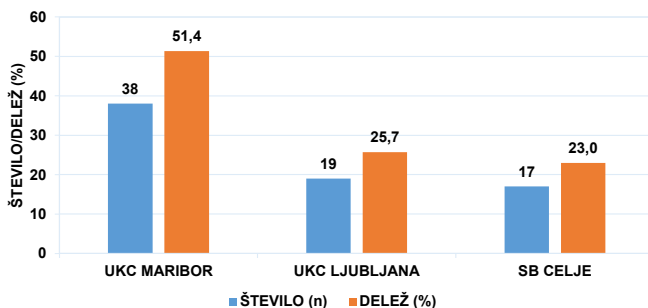
V številu letno opravljenih posegov je opaziti nihanje števila brez jasnega vpliva pandemije covida-19 (slika 36).



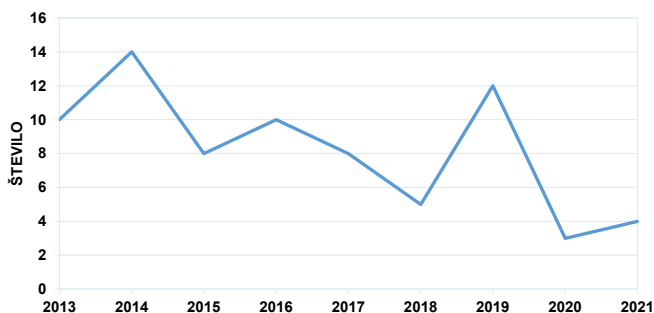
Slika 36. Število dekompresij zadajšnje lobanjske kotanje med letoma 2013 in 2021

Ponovna kraniotomija oziroma kraniektomija po operaciji

Ponovna kraniotomija oziroma kraniektomija po operaciji se je med letoma 2013 in 2021 izvedla v UKC Maribor, UKC Ljubljana in SB Celje (slika 37). Največ opravljenih posegov je bilo zabeleženo v UKC Maribor.



Slika 37. Število in delež ponovnih kraniotomij oziroma kraniektomij po operaciji po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021



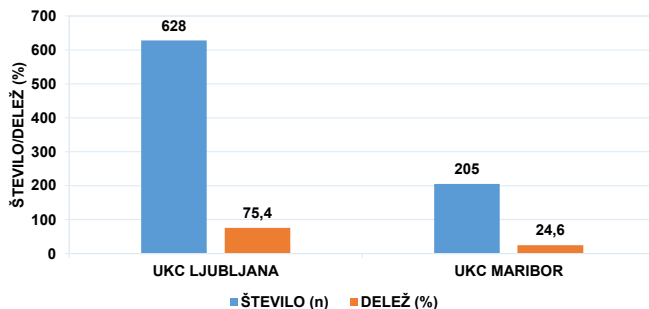
Slika 38. Število kraniotomij oziroma kraniektomij po operaciji med letoma 2013 in 2021

Število opravljenih kraniotomij oziroma kraniektomij je pokazalo nihanja opravljenih posegov med letoma 2013 in 2021, vendar je opazen trend nižanja

števila primerov skozi leta (slika 38). Morebiti je nakazan vpliv pandemije covida-19.

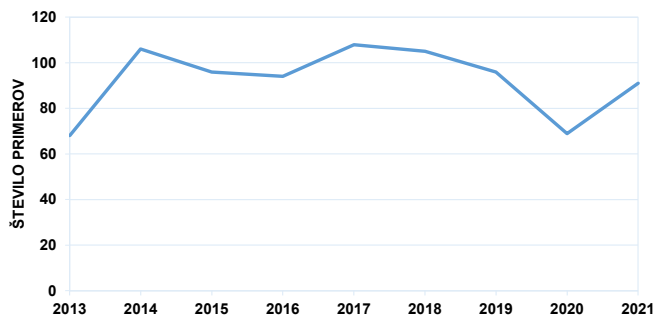
Endovaskularna oskrba možganske anevrizme ali druge žilne malformacije

Endovaskularno oskrbo možganske anevrizme ali druge žilne malformacije izvajajo le v UKC Ljubljana in UKC Maribor (slika 39). Največ posegov so opravili v UKC Ljubljana.



Slika 39. Število in delež endovaskularnih oskrb možganske anevrizme ali druge žilne malformacije po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

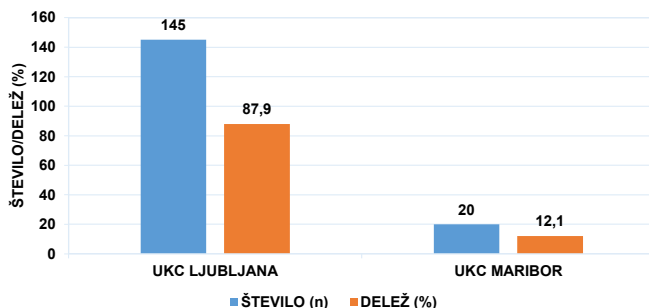
Število opravljenih posegov je med letoma 2014 in 2021 nihalo, pomembnega vpliva pandemije covida-19 ni opaziti (slika 40).



Slika 40. Število endovaskularnih oskrb možganske anevrizme ali druge žilne malformacije med letoma 2013 in 2021

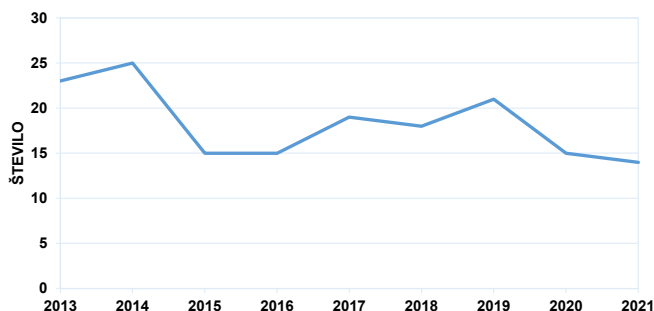
Preščiipnjenje vratu znotrajlobanjske anevrizme

Preščiipnjenje vratu znotrajlobanjske anevrizme se opravlja le v UKC Ljubljana in UKC Maribor (slika 41). Največ opravljenih posegov so zabeležili v UKC Ljubljana.



Slika 41. Število in delež preščiipnjenih vratov znotrajlobanjskih anevrizem po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

Pri letnem številu posegov je opaziti trend zniževanja števila posegov, morebiti je nakazan vpliv pandemije covid-19 (slika 42).

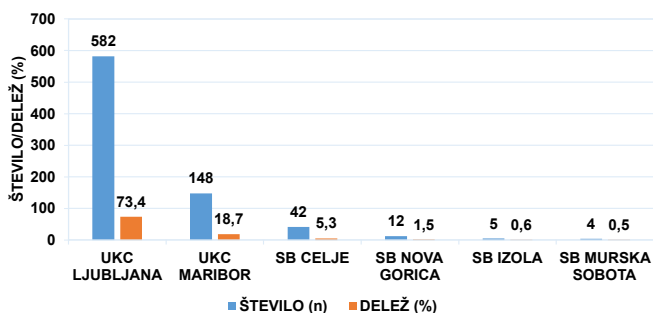


Slika 42. Število preščiipnjenih vratov znotrajlobanjskih anevrizem med letoma 2013 in 2021

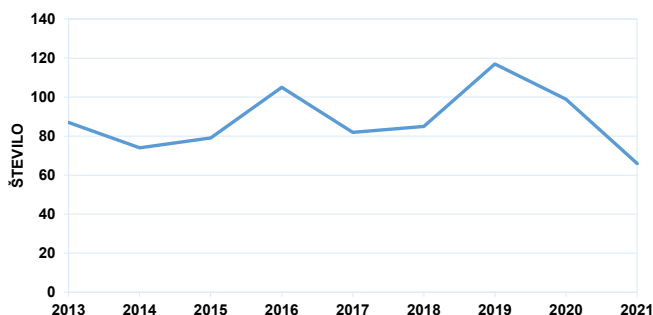
Odstranitev intrakranialnega hematoma skozi osteoplastično kraniotomijo

Odstranitev intrakranialnega hematoma skozi osteoplastično kraniotomijo se je med letoma 2013 in 2021 izvedla v UKC Ljubljana, UKC Maribor, SB Celje, SB Nova Gorica, SB Izola in SB Murska Sobota (slika 43). Največ posegov so opravili v UKC Ljubljana.

Med letoma 2013 in 2019 se je kazal trend naraščanja števila posegov, po letu 2020 pa je opaziti zmanjševanje števila posegov, kar lahko kaže na vpliv pandemije covid-19 (slika 44).



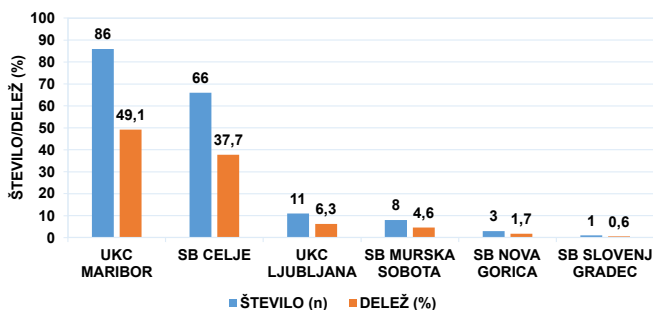
Slika 43. Število in delež odstranitvev intrakranialnega hematoma skozi osteoplastično kraniotomijo po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021



Slika 44. Število odstranitvev intrakranialnega hematoma skozi osteoplastično kraniotomijo med letoma 2013 in 2021

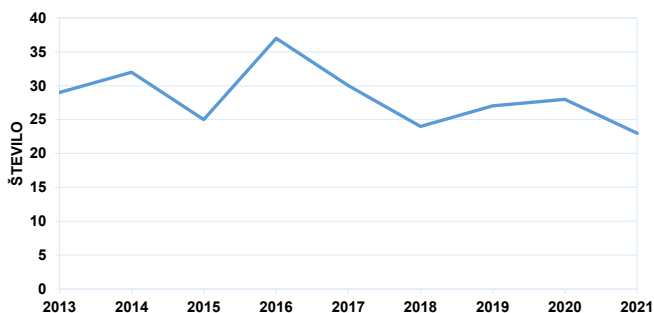
Odstranitev intrakranialnega hematoma skozi kraniektomijo

Odstranitev intrakranialnega hematoma skozi osteoplastično kraniotomijo se je med letoma 2013 in 2021 izvedla v UKC Ljubljana, UKC Maribor, SB Celje, SB Nova Gorica, SB Slovenj Gradec in SB Murska Sobota (slika 45). Največ posegov so opravili v UKC Maribor.



Slika 45. Število in delež odstranitvev intrakranialnega hematoma skozi kraniektomijo po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

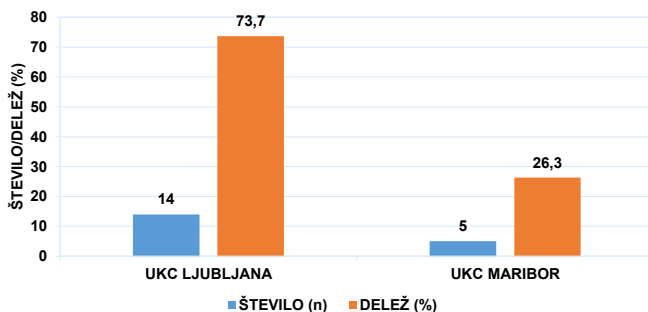
Število posegov se med letoma 2013 in 2020 ni bistveno spreminjalo, v letu 2021 se morebiti nakazuje vpliv pandemije covid-19 (slika 46).



Slika 46. Število odstranitvev intrakranialnega hematoma skozi kraniektomijo med letoma 2013 in 2021

Ekskizija intrakranialne arteriovenske malformacije

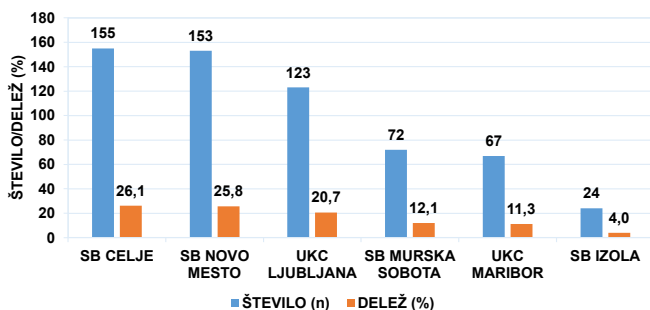
Ekskizija intrakranialne arteriovenske malformacije se je med letoma 2013 in 2021 izvedla le v UKC Ljubljana in UKC Maribor (slika 47). Večina posegov je bilo opravljenih v UKC Ljubljana.



Slika 47. Število in delež ekskizij intrakranialne arteriovenske malformacije po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

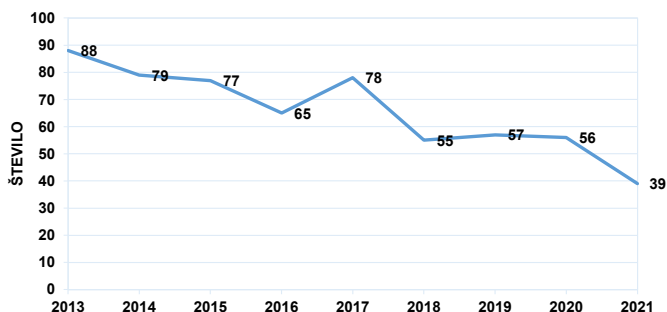
Enderarteriektomija karotidne arterije

Enderarteriektomijo karotidne arterije so izvedli v SB Celje, SB Novo mesto, UKC Ljubljana, SB Murska Sobota, UKC Maribor in SB Izola (slika 48). Največ posegov so opravili v SB Celje in SB Novo mesto.



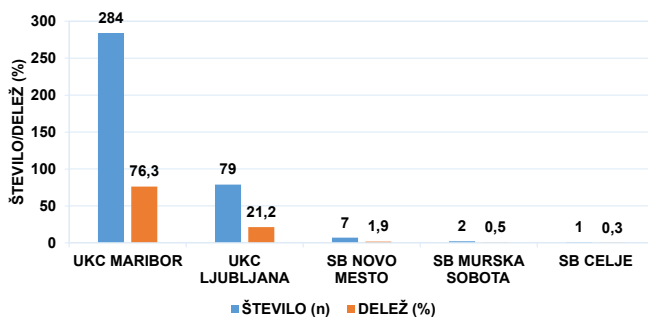
Slika 48. Število in delež endarterektomij karotidne arterije po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

Število posegov se po letu 2013 postopoma zmanjšuje (slika 49). Večje zmanjšanje števila v letu 2021 je lahko posledica vpliva pandemije covid-19, vendar je podobno zmanjšanje števila opaziti v letu 2017. Pravilnost posredovanja podatkov je lahko vprašljiva.



Slika 49. Število endarterektomij karotidne arterije med letoma 2013 in 2021

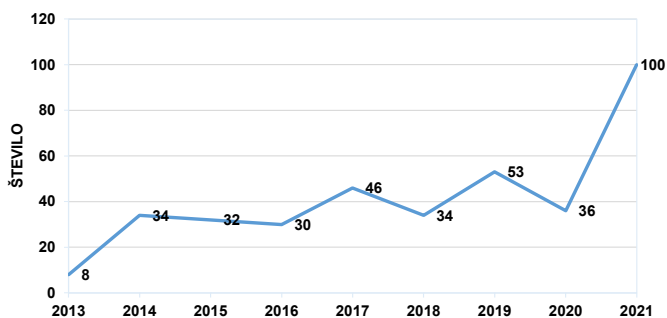
Embolektomija ali trombektomija karotidne arterije



Slika 50. Število in delež embolektomij ali trombektomij karotidne arterije po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

Embolektomijo ali trombektomijo karotidne arterije so izvedli v UKC Maribor, UKC Ljubljana, SB Novo mesto, SB Murska Sobota in SB Celje (slika 50). Veliko večino posegov so opravili v UKC Maribor.

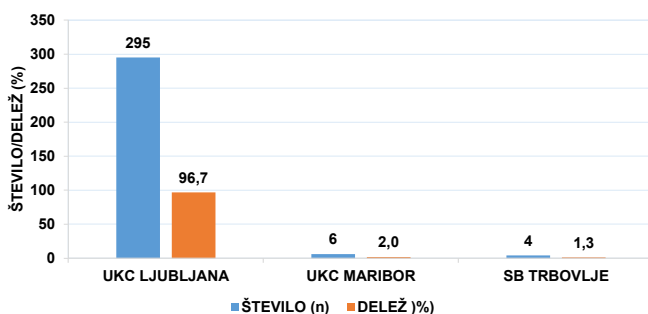
Število posegov z leti narašča (slika 51). Velik porast števila posegov je opazen v letu 2021.



Slika 51. Število embolektomij ali trombektomij karotidne arterije med letoma 2013 in 2021

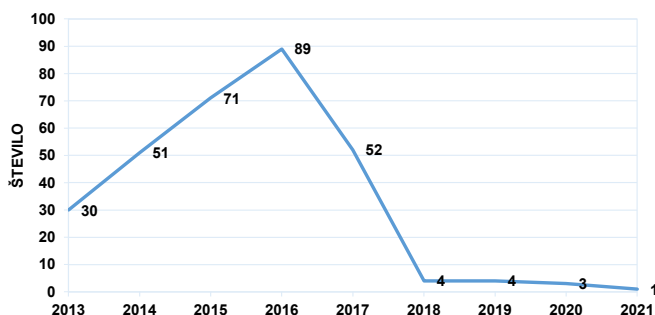
Perkutana periferna arterijska ali venska kateterizacija z dodajanjem trombolitičnih ali kemoterapevtskih sredstev s kontinuirano infuzijo

Perkutano periferno arterijsko ali vensko kateterizacijo z dodajanjem trombolitičnih ali kemoterapevtskih sredstev s kontinuirano infuzijo so izvedli v UKC Ljubljana, UKC Maribor in SB Trbovlje (slika 52). Skorajda vse posege so izvedli v UKC Ljubljana.



Slika 52. Število in delež perkutanih perifernih arterijskih ali venskih kateterizacij z dodajanjem trombolitičnih ali kemoterapevtskih sredstev s kontinuirano infuzijo po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

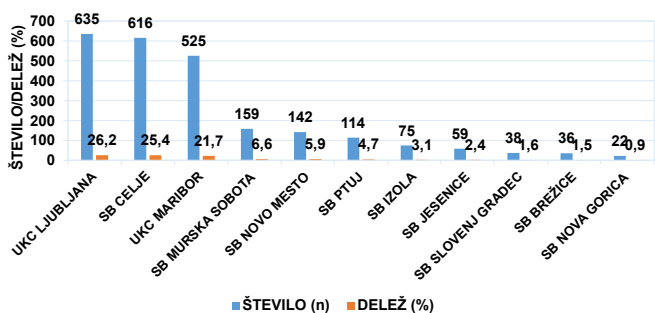
Po večanju števila posegov med letoma 2013 in 2016 je sledil znaten padec v letih 2017 in 2018 (slika 53). Po letu 2018 se je izvedlo malo posegov. Postavlja se vprašanje, ali so podatki pravilno zajeti in posredovani.



Slika 53. Število perkutanih perifernih arterijskih ali venskih kateterizacij z dodajanjem trombolitičnih ali kemoterapevtskih sredstev s kontinuirano infuzijo med letoma 2013 in 2021

Intravenozna injekcija trombolitičnega zdravila

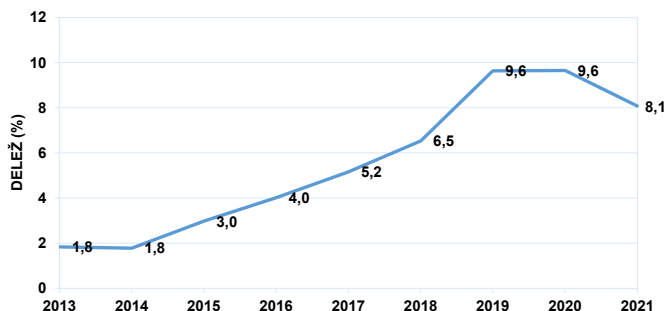
Intravenozna injekcija trombolitičnega zdravila se je izvedla v obeh UKC in vseh SB, razen v SB Trbovlje (slika 54). Storitve se je največkrat izvedla v UKC Ljubljana, najmanjkrat v SB Nova Gorica, vendar so podatki za SB Novo Gorico dostopni le od leta 2019 dalje, za UKC Ljubljana od leta 2017 dalje, za SB Jesenice in SB Ptuj od leta 2015 dalje, za SB Slovenj Gradec pa od leta 2014 dalje.



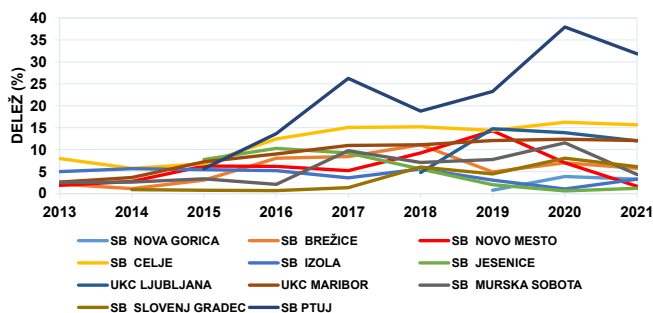
Slika 54. Število in delež intravenoznih injekcij trombolitičnega zdravila po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

Delež opravljenih storitev je naraščal od leta 2014 do 2019, nato je v letu 2020 prišlo do stagnacije in v letu 2021 do znižanja deleža, kar bi lahko pripisali vplivu pandemije covid-19 (slika 55).

Najvišji delež opravljenih storitev so med letoma 2013 in 2021 imeli v SB Ptuj, vendar so za SB Ptuj podatki dostopni od leta 2015 dalje (slika 56).



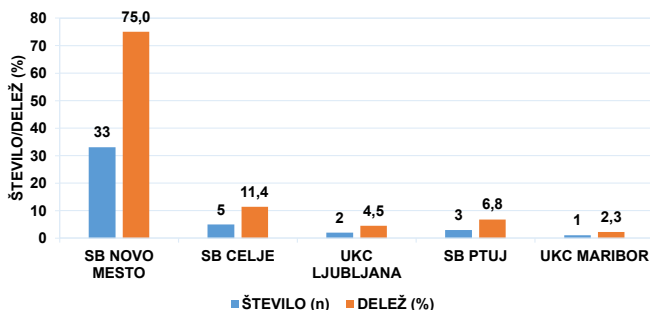
Slika 55. Delež intravenoznih injekcij trombolitičnega zdravila med letoma 2013 in 2021



Slika 56. Delež intravenoznih injekcij trombolitičnega zdravila po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

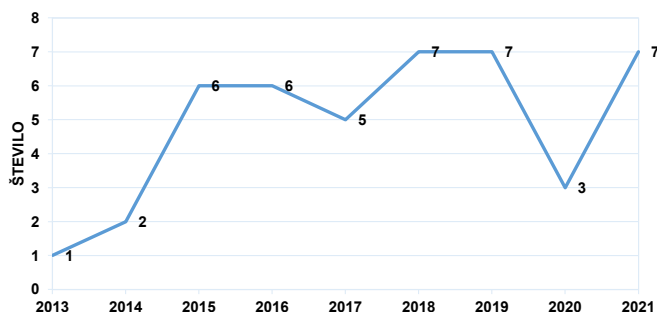
Intraarterijska tromboliza

Intraarterijska tromboliza se je med letoma 2013 in 2021 izvedla v SB Novo mesto, SB Celje, SB Ptuj, UKC Ljubljana in UKC Maribor (slika 57). Najpogosteje se je opravila v SB Novo mesto, najredkeje v UKC Maribor. Opazno je, da je število intraarterijskih tromboliz majhno.



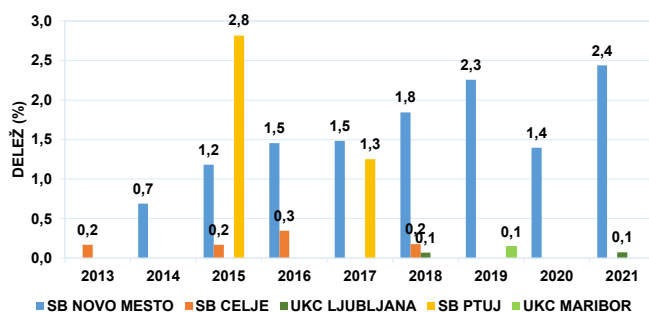
Slika 57. Število in delež intraarterijskih tromboliz po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

Število intraarterijskih tromboliz se je po letu 2014 nekoliko povečalo (slika 58). V letu 2021 je morebiti nakazan vpliv pandemije covid-19.



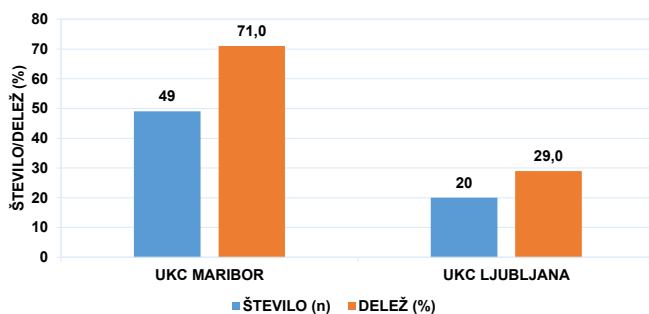
Slika 58. Število intraarterijskih tromboliz med letoma 2013 in 2021

Najvišji delež opravljenih postopkov so leta 2015 zabeležili v SB Ptuj (slika 59). V SB Novo mesto, kjer so največkrat opravili intraarterijsko trombolizo, se je delež postopoma višal med letoma 2014 in 2021.



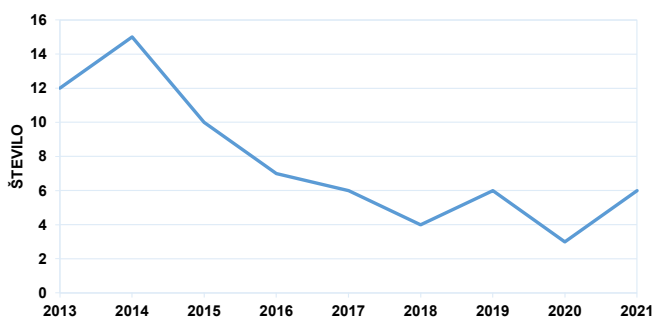
Slika 59. Delež intraarterijskih tromboliz po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

Transkatetrska embolizacija intrakranialnih arterij, ki ni opredeljena drugje



Slika 60. Število in delež transkatetrskih embolizacij intrakranialnih arterij, ki niso opredeljene drugje, po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

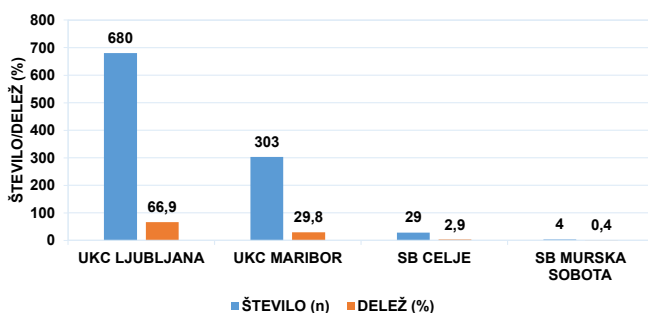
Transkatetrska embolizacija intrakranialnih arterij, ki ni opredeljena drugje, se je med letoma 2013 in 2021 izvedla le v UKC Maribor in UKC Ljubljana (slika 60). Več posegov so izvedli v UKC Maribor. Trend posegov je po letu 2014 nakazano v upadanju (slika 61).



Slika 61. Število transkatetrskih embolizacij intrakranialnih arterij, ki niso opredeljene drugje, med letoma 2013 in 2021

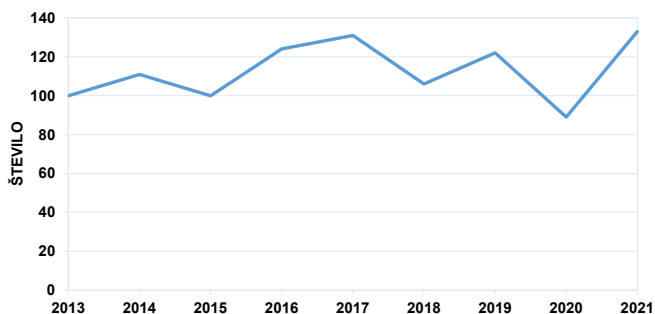
Perkutana transluminalna angioplastika karotidne arterije, en stent

Perkutana transluminalna angioplastika karotidne arterije, en stent se je izvedla v UKC Ljubljana, UKC Maribor, SB Celje in SB Murska Sobota (slika 62). Največ posegov se je izvedlo v UKC Ljubljana.



Slika 62. Število in delež perkutanih transluminalnih angioplastik karotidne arterije, en stent po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021

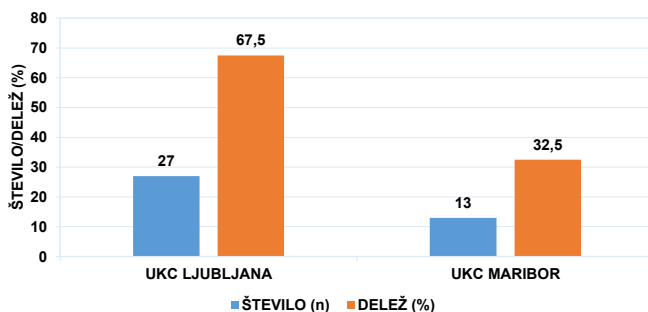
Število posegov med letoma 2013 in 2021 niha, bistvenega znižanja ali povišanja števila posegov ni opaziti (slika 63).



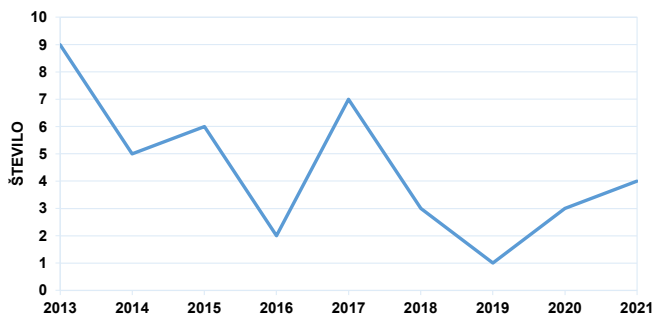
Slika 63. Števílo perkutanih transluminalnih angioplastik karotidne arterije, en stent med letoma 2013 in 2021

Perkutana transluminalna angioplastika karotidne arterije, več stentov

Perkutana transluminalna angioplastika karotidne arterije, več stentov se je med letoma 2013 in 2021 izvedla le v UKC Ljubljana in UKC Maribor (slika 64). Več posegov je bilo opravljenih v UKC Ljubljana.



Slika 64. Števílo in delež perkutanih transluminalnih angioplastik karotidne arterije, več stentov po bolnišnicah med letoma 2013 in 2021



Slika 65. Števílo perkutanih transluminalnih angioplastik karotidne arterije, več stentov med letoma 2013 in 2021

Število posegov se je med letoma 2013 in 2019 ob nihanju postopoma zniževalo, po letu 2019 je opazen trend naraščanja (slika 65). Vpliva pandemije covid-19 ni opaziti.

SKLEPNE MISLI

Pokazalo se je, da obstaja možnost vpliva pandemije covid-19 na beleženje epizod možganske kapi v letih 2020 in 2021. Analiza podatkov je pokazala nekolikšno znižanje števila epizod možganske kapi v letih 2020 in 2021, vendar ne v takšnem obsegu kot v letu 2013. Podobno je opaziti pri številu epizod možganske kapi po diagnostičnih kodah MKB-10-AM. Bistvenega vpliva pandemije covid-19 na število epizod po spolu ni. Pri starostnih skupinah je opaziti zmanjšanje števila epizod pri starejših starostnih skupinah, kar bi lahko kazalo na posreden vpliv pandemije covid-19 prek večje umrljivosti zaradi covid-19 in manj zaradi možganske kapi pri starejših. Število epizod možganske kapi je še vedno največje v statističnih regijah, ki imajo največ prebivalcev (osrednjeslovenska, podravska, savinjska). Incidenčna stopnja še vedno kaže na višjo stopnjo v pomurski in koroški statistični regiji. Število smrti se je v pandemičnih letih nekoliko zmanjšalo, kar je lahko posledica zmanjšane števila epizod možganske kapi pri starejših. Še vedno je opazna znatna razlika v številu umrlih po spolu z večjim številom umrlih žensk kot moških. Največ umrlih je bilo pričakovano v statističnih regijah z največ prebivalci (osrednjeslovenska, podravska, savinjska). Pomembnega vpliva pandemije covid-19 na število umrlih po določenih starostnih skupinah ni opaziti, morebiti je vpliv opažen v starostni skupini 85–89 let. Starostno standardizirana stopnja umrljivosti je pokazala višjo stopnjo umrljivosti pri moških z zmanjševanjem stopnje po letu 2009 brez pomembnega vpliva pandemije covid-19. Višja stopnja umrljivosti pri moških je posledica manjšega števila umrlih pri moških ob nekoliko večjem številu moških. Po letu 2013 ostaja najvišja stopnja umrljivosti v pomurski statistični regiji.

Večina ponovnih sprejemov zaradi možganske kapi se je v analiziranem obdobju pripetila v osemindvajsetih dneh od odpusta. V zadnjih letih je opazno zmanjševanje števila in deleža ponovnih sprejemov v prvih osemindvajsetih dneh, medtem ko tega ni opaziti pri ponovnih sprejemih v obdobju od osemindvajsetega dneva do prvega leta ter po prvem letu od odpusta. Morebiti je nakazan vpliv pandemije covid-19 na ponovne sprejeme v letu 2021. Povprečen delež ponovnih sprejemov do osemindvajsetega dneva je v zadnjih letih znašal 5,1 odstotka. Takšnega deleža ni opaziti pri ponovnih sprejemih v obdobju od osemindvajsetega dneva do prvega leta ter po prvem letu po odpustu. Po starostnih skupinah se je pokazalo, da je število ponovnih sprejemov v prvih osemindvajsetih dneh po odpustu največje pri starejših nad 80 let in linearno narašča s starostjo. Podobno se je pokazalo pri ponovnih sprejemih po osemindvajsetih dneh ali po prvem letu po odpustu. Primerjava med bolnišnicami je pokazala, da so SB Nova Gorica, SB Novo mesto, Bolnišnica Sežana in SB Izola vsakoletno imele višji delež ponovnih sprejemov v prvih

osemindvajsetih dneh od povprečja. Podobno je opaziti pri SB Slovenj Gradec, manj pri SB Brežice in SB Trbovlje. V SB Celje, SB Jesenice, UKC Ljubljana, SB Ptuj, UKC Maribor in SB Murska Sobota so imeli nižji delež od povprečja, vendar je pri UKC Ljubljana vprašljiva pravilnost posredovanja podatkov. Pri ponovnih sprejemih med osemindvajsetim dnem in prvim letom je bilo število bolnišnic z višjim deležem od povprečja večje kot pri ponovnih sprejemih do osemindvajsetega dneva. Ponovno je izstopala SB Nova Gorica z višjim deležem od povprečja v vseh opazovanih letih, pa tudi v SB Murska Sobota so imeli v vseh opazovanih letih višji delež od povprečja. V določenih letih so imeli višji delež še SB Brežice, SB Novo mesto, SB Celje, Bolnišnica Sežana, SB Izola, SB Jesenice, UKC Maribor, SB Trbovlje in SB Slovenj Gradec, le UKC Ljubljana naj bi imel nižje deleže, vendar je ponovno vprašljiva pravilnost posredovanja podatkov. V primeru ponovnih sprejemov po prvem letu so imeli le v UKC Maribor vsakoletno višji delež ponovnih sprejemov od povprečja. V SB Novo mesto, SB Ptuj in UKC Ljubljana niso imeli višjega deleža od povprečja, vendar je pri UKC Ljubljana ponovno vprašljiva pravilnost posredovanja podatkov. Velike razlike med bolnišnicami so lahko posledica načina zdravljenja ali zmotnega poročanja. Potreben je dodaten podroben vpogled v način obravnave in strukturo bolnikov ter vodenja dokumentacije, s katerim bi lahko razložili velike razlike.

Določene terapevtske posege izvajajo le v določenih bolnišnicah, zato posledično primerjave med splošnimi bolnišnicami in obema univerzitetnima kliničnima centroma ni mogoče opraviti, razen v primeru intravenozne injekcije trombolitičnega zdravila, kjer se je pokazalo, da so najvišji deleži opravljenih postopkov zabeležili v SB Ptuj in najmanjšega v SB Nova Gorica, vendar so podatki za SB Ptuj dostopni le od leta 2015 dalje, za SB Nova Gorica pa od leta 2019 dalje. Opazno je predvsem, da se večina analiziranih postopkov največkrat opravlja v UKC Ljubljana, razen pri vstavitvi ventrikuloatrialne drenaže (UKC Maribor), ponovni kraniotomiji oziroma kraniektomiji po operaciji (UKC Maribor), odstranitvi intrakranialnega hematoma skozi kraniektomijo (UKC Maribor), endarteriektomiji karotidne arterije (SB Celje, SB Novo mesto), embolektomiji ali trombektomiji karotidne arterije (UKC Maribor), intraarterijski trombolizi (SB Novo mesto) in transkatetrski embolizaciji intrakranialnih arterij, ki ni opredeljena drugje (UKC Maribor). Pri nekaterih postopkih je nakazan vpliv pandemije covid-19 z zmanjšanjem števila opravljenih postopkov (vstavitev in odstranitev ZVD, vstavitev merilca IKT, ponovna kraniotomija oziroma kraniektomija po operaciji, preščiipnjenje vratu znotrajlobanjske anevrizme, odstranitev intrakranialnega hematoma skozi osteoplastično kraniotomijo, odstranitev intrakranialnega hematoma skozi kraniektomijo, endarteriektomija karotidne arterije, intravenozna injekcija trombolitičnega zdravila, intraarterijska tromboliza).

Povzamemo lahko, da so analizirani podatki nakazali možnost vpliva pandemije covid-19 na epidemiologijo in obravnavo možganske kapi v Sloveniji ter pokazali regionalne razlike, zlasti pri izvajanju terapevtskih postopkov le v določenih bolnišnicah. Pri interpretaciji rezultatov je treba biti previden

zaradi morebitnih napačnih kodiranj bolezni in postopkov izvajalcev storitev zdravstvenega varstva. Poudariti je treba, da celotna analiza podatkov sloni na podatkih, pridobljenih iz diagnostičnih kod MKB-10-AM in KTDP 6, pri čemer obstaja možnost napačnega kodiranja, kar lahko bistveno vpliva na izid in interpretacijo rezultatov. Vsekakor je potrebna doslednost pri kodiranju, saj nam lahko samo takšen pristop omogoči natančnejši vpogled v epidemiologijo in obravnavo možganske kapi v Sloveniji.

LITERATURA

1. *Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
2. Béjot Y, Daubail B, Jacquin A et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 509–13.
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014; 383: 245–54.
4. Feigin VL, Wiebers DO, Nikitin YP, et al. Stroke epidemiology in Novosibirsk, Russia: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70: 847–52.
5. Béjot Y, Aouba A, de Peretti C, et al. Time trends in hospital-referred stroke and transient ischaemic attack: results of a 7-year nationwide survey in France. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 30: 346–54.
6. Medin J, Nordlund A, Ekberg K. Increasing stroke incidence in Sweden between 1989 and 2000 among persons aged 30 to 65 years: evidence from the Swedish Hospital Discharge Register. *Stroke*. 2004; 35: 1047–51.
7. Shah R, Wilkins E, Nichols M, et al. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur Heart J* 2019; 40: 755–764
8. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32: 1424–1431.
9. Wang H, Sun W, Ji Y, et al. Trends in age-specific cerebrovascular disease in the European Union. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 4165–4173.
10. Zhang Y, Chapman AM, Plested M, et al. The incidence, prevalence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: a literature review. *Stroke Res Treat* 2012; 2012: 1–11.
11. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, et al. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000; 31: 1588–1601.
12. Perko D, Korošec A. Epidemiologija možganske kapi v Sloveniji in drugih evropskih državah. *Akutna možganska kap in telemedicina* 2021; 27–54.
13. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Zdravstveni statistični letopis 2017. <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-slovenije-2017>
14. Markus HS, Martins S. COVID-19 and stroke – understanding the relationship and adapting services. A global World Stroke Organisation perspective. *Int J Stroke* 2021; 16: 241–247.
15. Owolabi MO, Thrift AG, Martins S, et al.; Stroke Experts Collaboration Group. The state of stroke services across the globe: report of World Stroke Organization – World Health Organization surveys. *Int J Stroke* 2021; 16(8): 889–901.
16. Adoukonou T, Kossi O, Fotso Mefo P, et al. Stroke case fatality in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2021; 16(8): 902–916.

17. Lutfey KE, Campbell SM, Renfrew MR, et al. How are patient characteristics relevant for physicians' clinical decision making in diabetes? An analysis of qualitative results from a cross-national factorial experiment. *Soc Sci Med*. 2008; 67: 1391–1399.
18. Commission on Social Determinants of Health (CSDH). Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final Report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva: World Health Organization; 2008.
19. Siciliani L, Verzulli R. Waiting times and socioeconomic status among elderly Europeans: evidence from SHARE. *Health Econ*. 2009; 18: 1295–1306
20. Kjellén M, von Euler-Chelpin M. Socioeconomic status as determinant for participation in mammography screening: assessing the difference between using women's own versus their partner's. *Int J Public Health*. 2010; 55: 209–215. doi:
21. Libungan B, Karlsson T, Hirlekar G, et al. Delay and inequality in treatment of the elderly with suspected acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2014; 176: 946–950.
22. Kærgaard Starr L, Osler M, Steding-Jessen M, et al. Socioeconomic position and surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a population-based study in Denmark. *Lung Cancer*. 2013; 79: 262–269.
23. Carlsen F, Kaarboe OM. The relationship between educational attainment and waiting time among the elderly in Norway. *Health Policy*. 2015; 119: 1450–1458.
24. Addo J, Ayerbe L, Mohan KM, et al. Socioeconomic status and stroke: an updated review. *Stroke*. 2012; 43: 1186–1191.
25. Pennlert J, Asplund K, Glader E, et al. Socioeconomic status and the risk of stroke recurrence: persisting gaps observed in a nationwide Swedish study 2001 to 2012. *Stroke*. 2017; 48: 1518–1523.:
26. Bettger JP, Zhao X, Bushnell C, et al. The association between socioeconomic status and disability after stroke: findings from the Adherence eValuation After Ischemic stroke Longitudinal (AVAIL) registry. *BMC Public Health*. 2014; 14: 281.
27. Chen R, McKeivitt C, Rudd AG, et al. Socioeconomic deprivation and survival after stroke. Findings from the prospective South London Stroke Register of 1995 to 2011. *Stroke*. 2014; 45: 217–224.
28. Kimball MM, Neal D, Waters MF, et al. Race and income disparity in ischemic stroke care: nationwide inpatient sample database, 2002 to 2008. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23: 17–24.
29. Palnum KD, Petersen P, Sørensen HT, et al. Older patients with acute stroke in Denmark: quality of care and short-term mortality. A nationwide follow-up study. *Age Ageing*. 2008; 37: 90–95.
30. Palnum KD, Andersen G, Ingeman A, et al. Sex-related differences in quality of care and short-term mortality among patients with acute stroke in Denmark: a nationwide follow-up study. *Stroke*. 2009; 40: 1134–1139.
31. Langagergaard V, Palnum KH, Mehnert F, et al. Socioeconomic differences in quality of care and clinical outcome after stroke: a nationwide population-based study. *Stroke*. 2011; 42: 2896–2902.
32. Chen R, McKeivitt C, Crichton SL, et al. Socioeconomic deprivation and provision of acute and long-term care after stroke: the South London Stroke Register cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 1294–1300.
33. Arrich J, Müllner M, Lalouschek W, et al. Influence of socioeconomic status and gender on stroke treatment and diagnostics. *Stroke*. 2008; 39: 2066–2072.



FIBRINOLIZA PRI ZDRAVLJENJU AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI SKOZI ČAS

FIBRINOLYSIS IN THE TREATMENT OF ACUTE STROKE OVER TIME

Viktor Švigelj

POVZETEK

Zgodovinsko gledano naj bi bili poskusi zdravljenja ishemične možganske kapi za bolnika neškodljivi, vendar vedno ni bilo tako, saj so lahko prvi poskusi fibrinolitičnega zdravljenja privedli tudi do poslabšanja stanja, in sicer zaradi še nerazvite tehnologije, kot je računalniška tomografija. Z razvojem tehnologije in zdravil se je to spremenilo. Tako je sopomenka za uspešno zdravljenje možganske kapi pomenila ustrezno in hitro prepoznavo simptomov in znakov bolezni ter hitro ukrepanje, saj se je spremenil koncept, da so čas možgani in gre za stanje medicinske nujnosti. Od tega je postal odvisen izid zdravljenja z rekombinantnim tkivnim aktivatorjem plazminogena (alteplaza) kot še vedno edinega, širše dostopnega zdravljenja, ki je časovno odvisno. Leta 1995 so namreč rezultati pomembnega kliničnega preskušanja Nacionalnega inštituta za nevrološke motnje in možgansko kap spremenili paradigmo pri obravnavi bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo. Ta način zdravljenja je zmanjšal smrtnost in posledično doživljenjsko oviranost. Dokazano širjenje terapevtskega okna na 4,5 ure po jasnem nastanku znakov in simptomov kapi je dalo bolniku, ne pa izvajalcem zdravstvene dejavnosti, več možnosti obravnave in uspešnosti zdravljenja, vendar v manjšem obsegu. Stalna prizadevanja v zvezi s tem so usmerjena bodisi v pospešitev pridobivanja pacientov za fibrinolitično zdravljenje bodisi v razširitev trenutnega okna za tako zdravljenje. Učinkoviti protokoli za skrajšanje časa od vrat do igle in napredne tehnologije, kot so storitve TELEKAPI, v nekaterih državah tudi razvoj mobilnih enot za kap, so prav tako namenjeni večjemu in zgodnejšemu zdravljenju možganske kapi, tudi v smislu t. i. »tkivnega okna«. Z zbiranjem podatkov načinov in izvedb zdravljenja možganske kapi po vsem svetu se spreminjajo/posodablajo tudi klinična priporočila za zdravljenje. Uporaba alteplaze je v svetu in tudi Sloveniji že dosegla srebrni jubilej, čemur je posvečen tudi ta prispevek, ki pa je namenjen tudi razmisleku o prihodnjem razvoju.

Ključne besede: alteplaza, akutno zdravljenje, fibrinoliza, GROM, ishemična možganska kap, register

SUMMARY

Historically, attempts to treat ischemic stroke have been aimed at doing no harm to the patient. This was not always the case, as the first attempts with fibrinolytic treatment could also mean worsening of the condition, which was the result of still undeveloped technology such as computed tomography.

With the development of technology and the development of drugs, this has changed. Thus, the synonym for successful treatment of a stroke meant adequate and quick recognition of the symptoms and signs of the disease and quick action, as the concept that time is the brain and that this is a medical emergency has changed. The outcome of treatment with recombinant tissue plasminogen activator (alteplase), as still the only widely available time-dependent treatment, became dependent on this. Namely, in 1995, the results of a landmark clinical trial by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke made a paradigm shift in the management of patients with acute ischemic stroke. This method of treatment reduced mortality and lifelong disability. The proven expansion of the therapeutic window to 4.5 hours after the clear onset of stroke signs and symptoms gave the patient, but not the healthcare providers, more options for treatment and treatment success, but to a lesser extent. Ongoing efforts in this regard are aimed at either accelerating patient acquisition for fibrinolytic therapy or expanding the current window for such therapy. Effective protocols for reducing door-to-needle time and advanced technologies such as TELEKAP services, in some countries also the development of mobile stroke units, are also aimed at greater and earlier stroke treatment, as well as in terms of the so-called "tissue window". By collecting data on methods and implementations of stroke treatment around the world, clinical recommendations for treatment are also being changed/updated. The use of alteplase has already reached its silver jubilee worldwide and also in Slovenia, and this article is also dedicated to the current paths and reflection on the future development.

Keywords: alteplase, acute treatment, FAST, fibrinolysis, ischemic stroke, register

UVOD

Po podatkih Svetovne organizacije za možgansko kap je možganska kap eden najpogostejših vzrokov smrti in hude invalidnosti. Vsako leto se zgodi več kot 12,2 milijona novih možganskih kapi in vsak četrti človek, starejši od 25 let, bo v svojem življenju doživel možgansko kap. Na svetu trenutno živi več kot 100 milijonov ljudi, ki so doživeli možgansko kap. Zaradi smrti in invalidnosti, povezanih z možgansko kapjo, vsako leto izgubimo več kot 143 milijonov let zdravega življenja (1). Po šestih mesecih po možganski kapi umre 15 % bolnikov. Umrljivost se sicer zmanjšuje, vendar v nekaterih delih sveta še vedno narašča, zlasti v vzhodnoevropskih državah (2). Možganska kap je tudi najpogostejši vzrok dolgotrajne telesne oviranosti, saj je med preživelimi do 60 % oseb pri vsakodnevnih dejavnostih bolj ali manj odvisnih od drugih, če upoštevamo tudi verbalno in tako imenovano nevidno invalidnost, kot je intelektualna oviranost (3, 4). Tveganje za možgansko kap eksponentno narašča s starostjo in zaradi podaljševanja življenjske dobe v večini razvitih držav se bo delež bolnikov z akutno možgansko kapjo, ki so zelo stari (nad 80 let), v naslednjih letih znatno povečal (5).

Zdravljenje v enoti za možgansko kap in dajanje acetilsalicilne kisline v 48 urah po nastopu možganske kapi je bila dolga leta edina z dokazi podprta akutna terapevtska možnost. Acetilsalicilna kislina v prvih 24–48 urah je skromno, vendar pomembno zmanjšala kombiniran izid zdravljenja (smrt ali oviranost), pri čemer pa je 1 % morda predstavljal njen sekundarni preventivni učinek (6). Pozitivni učinki zdravljenja v enoti za možgansko kap se kažejo tudi pri dolgotrajnem spremljanju bolnikov, in sicer tako glede umrljivosti in oviranosti kot tudi pri izboljšanju kakovosti življenja tudi po več letih po preboleli možganski kapi (7, 8). So pa si raziskovalci zadali nalogo, da s pomočjo akutnega zdravljenja še dodatno zmanjšajo umrljivost in oviranost ter izboljšajo kakovost življenja. Ker je več kot 80 % možganskih kapi posledica zapore ene izmed možganskih ali predmožganskih arterij, se je raziskovanje usmerilo v hitro obnovitev pretoka krvi v možganskih predelih, blokiranih zaradi zapore žile. Čeprav so bili trombolitiki odkriti že v tridesetih letih prejšnjega stoletja, pa so njihovo uporabnost pri akutni ishemični možganski kapi ovirali pomanjkanje diagnostičnih možnosti za izključitev druge oblike akutne možganske kapi, kot je znotrajmožganska krvavitev, veliko tveganje za hemoragične zaplete in majhna učinkovitost. V nadaljevanju prispevka opisujem zgodovinski razvoj na področju akutnega zdravljenja ishemične možganske kapi s fibrinolizo v svetu in Sloveniji.

ZGODOVINA OBRAVNAVE ISHEMIČNE KAPI

Zgodovina ishemične možganske kapi sega v obdobje 3000 let pred našim štetjem, ko jo je eden od ustanoviteljev egipčanske medicine, Imhotep, prvič opisal v enem najstarejših medicinskih dokumentov na svetu, imenovanem papirus Edwina Smitha.

Hipokrat (od 460 do 370 pr. n. št.) je prvi opisal pojav nenadne paralize, ki je pogosto povezana z možgansko kapjo, in tudi apopleksija, ki izvira iz grške besede in pomeni »prizadet z nasiljem«, se je za opis tega pojava prvič pojavila v njegovih spisih. Sama beseda »kap« se je kot sopomenka za apopleksični napad uporabljala že od leta 1599 in le leto pozneje je zdravnik Johann Jacob Wepfer odkril vzrok ishemične možganske kapi. Opisal je, da apopleksijo verjetno povzroči zamašitev žil.

Nato sta anatomata Matthew in Cruveilhier v 19. stoletju opisala poškodbe pri možganski kapi. Virchow je prvi opisal dejavnike, ki povzročajo trombembolijo, kot vzrok okluzije žil, kar je bila tudi podlaga za pravo razumevanje patofiziologije ishemične kapi. To so po njem poimenovali Virchowova triada. Anatomska območja, ki jih oskrbujejo različne krvne žile v možganih, in njihov pomen za klinično korelacijo ishemične možganske kapi je prvi opisal Foix, leta 1900 pa je Broca opisal še povezavo med anatomijo in kliničnimi predstavami o možganski kapi (9). Največji preskok v obravnavi in pojasnjevanju možganske kapi sicer predstavlja izum računalniške tomografije in invazivne žilne preiskave (angiografije) v 20. stoletju, ki je odgovoril na številna vprašanja glede vzroka

in ustreznega zdravljenja možganske kapi. Teoretične osnove segajo sicer v leto 1917, ko je matematik Radon opisal t. i. Radonovo transformacijo kot matematično funkcijo, ki jo je mogoče rekonstruirati iz neskončne množice njenih projekcij (10). Leta 1967 je Godfrey Hounsfield izumil prvi računalniški tomograf kot metodo rekonstrukcije slik z uporabo rentgenske tehnologije. Sledil je razvoj prvih računalnikov kot podlage za obdelavo in hranjenje slik in tako so nato v Angliji leta 1971 prvič opravili tudi CT-preiskavo možganov pri bolniku (11).

RAZVOJ AKUTNEGA ZDRAVLJENJA ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI Z UPORABO FIBRINOLITIČNIH ZDRAVIL

Trombotičen proces

Po odkritju vzroka zapore žile, kar je prvi opisal Virchow leta 1865 v reviji *Thrombose und Embolie* (cit. v 12) in je bilo poimenovano Virchowa triada kot osnova trombogeneze (nenormalnost žilne stene, nenormalnost krvnega pretoka, nenormalnost krvnih sestavin), so sledila številna raziskovanja tromba, ki je končni produkt koagulacije krvi v procesu hemostaze. Nastajanje tromba je sicer zelo zapleten proces s številnimi komponentami, tako strukturnimi kot regulativnimi. Kolagen in tkivni faktor sta kot odgovor na poškodbo endotelija izpostavljena krvi, kar po različnih poteh sproži nastanek tromba. Po eni poti tkivni faktor v prisotnosti proteinske disulfidne izomeraze tvori fibrin. Tkivni faktor ustvarja trombin na poti strjevanja krvi. Trombociti se ujamejo na žilni steni, sledi interakcija med trombociti (prek sinaps) ter aktivacija trombocitov s cepitvijo proteazno aktiviranega receptorja (Par4) s trombinom.

Pri kolagenskem načinu se ob prekinitvi endotelija izpostavi kolagen, kar hitro privede do odlaganja trombocitov in posledično do združitve kolagena in trombocitov. Trombociti se ujamejo na žilni steni, sledi interakcija med trombociti in njihova aktivacija. Za aktivacijo trombocitov po tej poti ni potreben trombin. Pri skupni poti aktivacijo trombocitov nadzoruje mobilizacija kalcija. Neaktivirani trombociti se povežejo z razvijajočim se tromбом. Tisti, ki se aktivirajo, se zaznajo s povečano mobilizacijo kalcija. Izpostavljen kolagen sproži kopičenje in aktivacijo trombocitov, izpostavljen tkivni faktor pa sproži nastanek trombina. Trombin pretvori fibrinogen v fibrin in aktivira trombocite. Aktivacija trombocitov in nastanek tromba sta prepletena z nastajanjem trombina in širjenjem fibrinskega strdka. Kopičenje trombocitov je odvisno od več beljakovin, vključno z von Willenbrandovim faktorjem in fibrinogenom. Trombociti tvorijo sinapse prek interakcije med glikoproteinom IIb/IIIa in fibrinogenom. Naravni krvni tkivni faktor se v razvijajoči se trombi dostavi v procesu, odvisnem od P-selektina in PSGL-1, poškodba endotelija pa aktivira pot tkivnega faktorja za nastanek trombina. Ob tem je potrebna tudi mobilizacija znotrajceličnega kalcija, da nastane stabilna interakcija trombocitov s tromбом (13, 14).

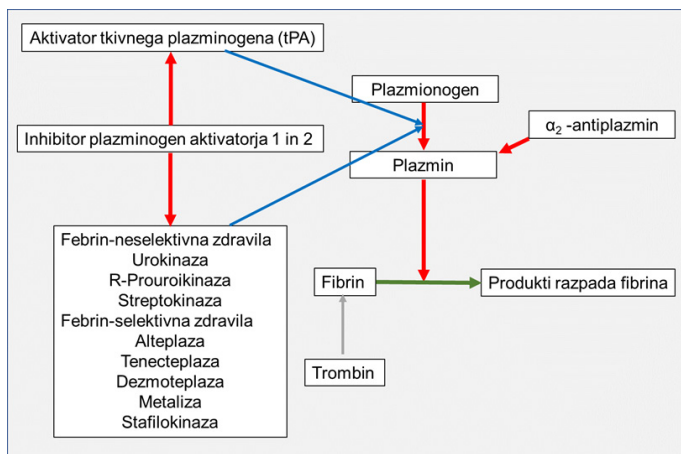
Napredek v raziskovanju nastanka trombotičnih poti in opisan razvoj diagnostičnih metod sta povečala tudi varnost uporabe fibrinolitičnih zdravil pri zdravljenju možganske kapi. Leta 1933 (15) je bila streptokinaza prvo fibrinolitično zdravilo, leta 1947 pa se ji je pridružila še urokinaza (16), uporabljena pri akutnem zdravljenju ishemične možganske kapi. Glede na diagnostična predvidevanja, ne pa dokaze, je leta 1955 prišlo do prvega poročanja o seriji primerov z možnimi stranskimi učinki uporabe streptokinaze, poleg tega pa je bilo že po odkritju računalniške tomografije leta 1975 opisano, da infuzija urokinaze pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo ni pokazala terapevtskih koristi. Študije so pokazale tudi povečano stopnjo znotrajmožganskih krvavitev (17). Leta 1958 sta Sussman in Fitch predlagala uporabo fibrinolize pri okluziji možganske arterije pod kontrolo cerebralne angiografije z uporabo fibrinolizina, encima iz goveje plazme. Pri treh bolnikih je prišlo do rekanalizacije srednje možganske arterije, en bolnik pa je imel tudi klinično korist (18). Meyer je leta 1963 izvedel tudi prvo dvojno slepo klinično preskušanje. V študiji zapore karotide ali srednje možganske arterije je dnevno naslednjih 72 ur dajal intravensko plazmin ali placebo. Med skupinama ni zaznal razlik v koristnosti (19). Druga raziskava iz leta 1964 je pokazala, da je kombinacija streptokinaze in heparina pri 73 bolnikih z možgansko kapjo povzročila večjo smrtnost in pojavnost znotrajmožganskih krvavitev kot pa uporaba izključno heparina, vse do odkritja računalniške tomografije pa niso znali odgovoriti na vprašanje, ali je bila morda krvavitev primarno vzrok za nastanek simptomov in znakov možganske kapi že pred zdravljenjem s fibrinolizo (20). Temu so sledile različne študije uporabe fibrinolitичne terapije ob souporabi antiagregacijskih zdravil, ki pa niso dale takih pozitivnih rezultatov, da bi spremenili smernice zdravljenja (21–24).

Te zgodnje študije so prav tako povečale zanimanje za razvoj fibrinu specifičnih snovi za fibrinolitичno zdravljenje. Okoli leta 1980 so Rijken in Collen (25) ter Collen in Lijnen (26) očistili tkivni aktivator plazminogena (t-PA).

Mehanizem fibrinolize

Fibrinoliza pomeni raztapljanje fibrinske mreže v trombih z aktivacijo plazminogena, krožečega enoverižnega glikoproteina, v plazmin. Plazmin razdeli tako fibrinogen kot fibrin v produkte razgradnje, kar povzroči lizo strdka (slika 1).

Inhibicija fibrinolitичnega sistema poteka tako na ravni aktivatorjev plazminogena z zaviralci aktivatorja plazminogena (predvsem z zaviralcem aktivatorja plazminogena-1, PAI-1) kot na ravni plazmina (predvsem z alfa-2-antiplazminom). Trombolitična sredstva, ki so (so bila) odobrena v kliničnih preiskavah pri bolnikih z ishemično možgansko kapjo, vključujejo streptokinazo, rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (rt-PA ali alteplaza), urokinazo, rekombinantno pro-urokinazo, desmoteplazo, metalizo in tenecteplazo.



Slika 1. Shematični prikaz poenostavljenega procesa fibrinolize ob uporabi urokinaze

Edino registrirano zdravilo za uporabo pri akutni ishemični možganski kapi (tenecteplaza kaže v nekaterih študijah možnost nadomestila alteplaze) je alteplaza rekombinantni t-PA, ki je genetska kopija naravno prisotne snovi v krvi. Učinkovitost katerega koli trombolitičnega sredstva je sicer odvisna od starosti in vrste ter površine tromba, ki mu je izpostavljena. Alteplaza je bolj specifična za fibrin kot npr. streptokinaza, ker aktivira plazminogen prednostno na površini fibrina in manj v samem krvnem obtoku. Plazmin, povezan s površino fibrina, je zaščiten pred hitro zavirajočim delovanjem alfa-2-antiplazmina, ker njegova mesta za vezavo lizina niso na voljo in lahko tako učinkovito razgradijo fibrin v trombu. Za fibrin neselektivna zdravila so manj učinkovita pri raztapljanju strdkov in povzročajo sistemsko nastajanje plazmina, izčrpanje alfa-2-antiplazmina in razgradnjo koagulacijskih faktorjev, ki sicer ščitijo pred ponovno okluzijo z infarktom povezane arterije. Vsi razpoložljivi trombolitiki imajo podobne pomembne pomanjkljivosti, vključno s potrebo po velikih terapevtskih odmerkih, omejeno učinkovitostjo, ponovno okluzijo odprte arterije in zapleti zaradi krvavitev (27).

Študije fibrinolize pri akutni ishemični možganski kapi

Leta 1933 sta Tillett in Garner poročala, da lahko streptokinaza, encim, pridobljen iz streptokoka, inducira fibrinolizo z aktivacijo plazminogena (15). Streptokinaza je bila prvič odobrena za zdravljenje globoke venske tromboze in pljučne embolije (28), nato pa še pri akutnem srčnem infarktu (29). Tkivni aktivator plazminogena je bil identificiran leta 1947 (30). Kljub številnim velikim preskušanjem streptokinaze v kliničnih študijah pa je pomemben nadaljnji korak prinesla uporaba rt-PA, saj so raziskovalci ugotovili potenciale za rt-PA pri srčnem infarktu (31–33).

Kmalu po dokončanju teh študij so začeli izkušnje prenašati tudi na uporabo rt-PA pri zdravljenju akutne ishemične možganske kapi; prelomno leto je bilo

leto objave študije Ameriškega inštituta za nevrološke motnje in možgansko kap (National Institut of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)), ki je prva prikazala učinkovito akutno zdravljenje možganske kapi pri sicer selekcionirani skupini bolnikov (34). Ta študija je pomenila prelomnico v zdravljenju, saj je jasno prikazala 14-% zmanjšanje umrljivosti in oviranosti po treh mesecih po nastopu kapi v primerjavi s kontrolno skupino. Na podlagi tega je Ameriška administracija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration (FDA)) leta 1996 za po protokolu ustrezne bolnike, ki so utrpeli možgansko kap v treh urah po jasnem nastanku simptomov in znakov kapi, odobrila alteplazo za zdravljenje v rutinski klinični praksi, zlasti po reviziji rezultatov (35–38). Sledila je študija Evropske kooperacije akutnega zdravljenja ishemične možganske kapi (European Cooperation of Acute Stroke Study (ECASS)) ECASS-1, ki pa ni dosegla dovoljšne razlike med skupinama, da bi se v Evropski uniji (EU) tako zdravljenje uvedlo (39), je pa že naslednja študija ECASS-2 (40) potrdila učinkovitost, zato so v EU pogojno odobrili uporabo alteplaze, kar je nato po observacijski študiji za potrebe registracije (41) potrdila tudi študija varne uporabe alteplaze pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo (42).

Tej študiji so nato sledile številne študije, tako dvojno slepe kot izkustvene, tako glede uporabe diagnostične tehnologije (poleg alteplaze tudi druga fibrinolitična zdravila) kot tudi načinov zdravljenja (intravensko, intraarterielno), podaljševanja časa od nastanka znakov in simptomov možganske kapi, načinov skrajševanja časa do pričetka zdravljenja itd. (43–52).

Zadnje študije kažejo potencialno zamenjavo zdravila, in sicer vse večjo varno in praktično uporabnost tenecteplaze v primerjavi z alteplazo, ki je genetsko modificirana oblika tPA z višjo fibrinsko specifičnostjo, daljšim razpolovnim časom in zmanjšano sistemsko koagulopatsko aktivnostjo (53–60).

Registri spremljanja uspešnosti in načinov zdravljenja

Vzporedno z uvedbo dosedaj edinega dokazano uspešnega medikamentoznega zdravljenja akutne ishemične možganske kapi so različna združenja zahtevala tudi strogo spremljanje zdravljenja. Tako se je v EU in nekaterih pridruženih članicah leta 2003 vzpostavil register možganske kapi, sprva poimenovan Register zdravljenja ishemične možganske kapi s trombolizo (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Trial Register (SITS-ISTR)), ki se je kmalu preimenoval v Register varnega zdravljenja (Safe Implementation of Treatments in Stroke). Slovenija je bila pridružena članica in vestna vnašalka podatkov v Register od same ustanovitve in implementacije dalje, to je od 1. 1. 2003 (61). Danes Register združuje več kot 80 držav po svetu in več kot 3000 specialistov, ki se ukvarjajo z zdravljenjem akutne ishemične možganske kapi (62). Organizacijo vodijo v Inštitutu Karolinska na Švedskem. S pomočjo Registra je nastalo tudi več strokovnih prispevkov (64–71). Pomembno sta k širitvi razpoložljivosti zdravljenja v Sloveniji prispevali tudi

mreža TELEKAP (72) in objava izkušenj razširjene uporabe alteplaze v primeru kronične uporabe oralnih antikoagulacijskih zdravil (73–74).

Izkušnje s fibrinolitičnim zdravljenjem v Sloveniji

Uspešno zdravljenje možganske kapi se začne s prepoznavo simptomov in znakov bolezni. Ker gre za stanje medicinske nujnosti, je izid odvisen od hitrega ukrepanja. V ta namen je bil kot prevod mednarodne kratice FAST (Face Arm Speech Time) izdelan in v vsesplošno uporabo uveden akronim GROM (Govor Roka Obraz Minuta), ki laiku daje vedeti, da gre za zelo hudo bolezen, pri kateri je potrebno takojšnje ukrepanje v smislu »čas so možgani« (75–77). Kot smo že ugotovili, je lahko zdravljenje akutne ishemične možganske kapi z rekombinantnim tkivnim aktivatorjem plazminogena (alteplaza) uspešno, vendar je časovno odvisno (78–81). Tak način zdravljenja smo v Kliničnem centru v Ljubljani uvedli marca 1997, od leta 2003 pa ga izvajajo tudi v praktično vseh slovenskih bolnišnicah, tudi ob pomoči mreže TELEKAP (82–86). Prvi protokol za zdravljenje bolnikov z alteplazo smo prevedli in priredili tudi za potrebe obravnave bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo v Sloveniji že leta 2003. Legalno, zakonsko urejeno pravno podlago za obvezni register bolnikov z možgansko kapjo smo v naši državi dobili leta 2000 (Uradni list 21. 7. 2000), ko je bil sprejet ustrezen zakon zanj (83, 87). Baza podatkov je temelj za oceno uspešnosti zdravljenja v posamezni državi in primerjavo z drugimi državami. Glede na zahtevo Evropske unije bi morali podatke dosledno vnašati v register SITS, a marsikje žal ni tako (87–90).

ZAKLJUČEK

Od odobritve FDA pred več kot 25 leti, enako tudi v Sloveniji, ostaja alteplaza edino uveljavljeno farmakološko zdravljenje akutne ishemične možganske kapi. Zadnji dve desetletji študij sta dosledno utrjevali koncept, da zgodnejše zdravljenje vodi do boljših kliničnih rezultatov. Nacionalne smernice so širše uvedene tudi zato, da spodbujajo hitro triažo in zdravljenje že od terena (GROM) do samega urgentnega oddelka. Tudi slikovna diagnostika je postala hitro dostopna in zlasti izpopolnjena, prav tako v smeri naprednega slikanja v obliki hitre računalniško tomografske perfuzije, angiografije in vseh hitrih modalitet magnetnoresonančnega slikanja, in sicer za namene zdravljenja več bolnikov, tudi v smeri z neznanim časom začetka simptomov in znakov možganske kapi. Primat alteplaze je bil izpodbijan tako s tenekteplazo kot z revolucijo v endovaskularnem zdravljenju v zadnjem desetletju. Čeprav se lahko tenekteplaza izkaže za primerno ali celo boljšo alternativo alteplazi, je potrebno dokončno klinično preskušanje. Še več, medtem ko bi lahko podskupini bolnikov koristilo, če bi obšli endovaskularno terapijo, je treba prepričljivo študijo za identifikacijo te podskupine še opredeliti. Ker se večina ishemičnih možganskih kapi pojavi v odsotnosti zapore velikih možganskih krvnih žil in mnogi ne morejo biti deležni pravočasne endovaskularne oskrbe

oz. trombektomije, ostaja trombolitična (fibrinolitična) terapija še vedno najdragocenejša, hitra in bistvena metoda za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi.

LITERATURA

1. World Stroke Organizatio, 2022. [citirano 6. november 2022] Dosegljivo na: <https://www.world-stroke.org/>
2. Shah R, Wilkins W, Nichols M, et al. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur Heart J* 2019; 40: 755–64.
3. Tsalta-Mladenov M, Andonova S. Health-related quality of life after ischemic stroke: impact of sociodemographic and clinical factors. *Neurol Res* 2021; 43: 553–61.
4. Ahlsjö B, Britton M, Murray V, Theorell T. Disablement and quality of life after stroke. *Stroke* 1984; 15: 886–90.
5. Feigin VI, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case fatality in the 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43–53.
6. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000; 31: 1240–9.
7. Indredavik B, Slördahl SA, Bakke F, Rokseth R, Håheim LL. Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997; 10: 1861–6.
8. Indredavik B, Bakke F, Slördahl SA, Rokseth R, Håheim LL. Stroke unit treatment improves long-term quality of life: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998; 5: 895–6.
9. Thompson JE. The evolution of surgery for the treatment and prevention of stroke. The Willis Lecture. *Stroke* 1996; 27: 1427–34.
10. Hornich H. A Tribute to Johann Radon. *IEEE Trans Med Imaging*. 1986; 5: 169–9.
11. Cormack AM. My Connection with the Radon Transform, In: Gindikin S, Michor P, eds. *75 Years of Radon Transform: International Press Incorporated*; 1994. p. 32–5.
12. Chung I, Lip GYH. Virchow's Triad Revisited: Blood Constituents. *Pathophysiol Haemos Thromb* 2003; 33: 449–54.
13. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest* 2005; 115: 3355–62.
14. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359: 938–49.
15. Tillett WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933; 58: 485–502.
16. Macfarlane RG, Pilling J. Fibrinolytic activity of normal urine. *Nature* 1947; 159: 779.
17. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, et al. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction *Stroke* 1976; 7: 135–42.
18. Sussman BJ, Fitch TS. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167: 1705–9.
19. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. Double-blind evaluation of intravenous plasmin therapy in carotid and middle cerebral arterial occlusion. *Neurology* 1963; 13: 927–37.
20. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF. Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke. *JAMA* 1964; 189: 373.
21. Fujishima M, Omae T, Tanaka K, Iino K, Matsuo O, Mihara H. Controlled trial of combined urokinase and dextran sulfate therapy in patients with acute cerebral infarction. *Angiology* 1986; 37: 487–8.

22. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: does it work? *Stroke* 1992; 23: 1826-39.
23. Multicentre Acute Stroke Trial – Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995; 346: 1509-14.
24. Acute Stroke Trial – Europe study group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *Multicenter N Engl J Med* 1996; 335: 145-50.
25. Rijken DC, Collen D. Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture. *J Biol Chem* 1981; 256: 7035-41.
26. Collen D, Lijnen HR. Tissue-type plasminogen activator: a historical perspective and personal account. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 541-6.
27. Murray V, Norrving B, Sandercock PA, Terént A, Wardlaw JM, Wester P. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke. *J Intern Med* 2010; 267: 191-208.
28. Sherry S. The fibrinolytic system and its pharmacologic activation for thrombolysis. *Cardiol Clin* 1987; 5: 1-11.
29. Wiman B. The fibrinolytic enzyme system. Basic principles and links to venous and arterial thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: vii; 325-38.
30. Astrup T, Permin PM. Fibrinolysis in animal organism. *Nature* 1947; 159: 681-2.
31. Kunamneni A, Abdelqhani TT, Ellaiah P. Streptokinase – the drug of choice for thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 1: 9-23.
32. The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *NEJM* 1993; 329: 673-82.
33. The GUSTO Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *NEJM* 1993; 329: 1615-22.
34. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
35. Grotta JC. The NINDS Stroke Study group responses. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002; 11: 121-4.
36. Ingall TJ, O'Fallon WM, Asplund K et al. Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial. *Stroke* 2004; 35: 2418-24.
37. Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke. A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83.
38. Saver JL, Yafeh B. Confirmation of tPA treatment effect by baseline severity-adjusted end point reanalysis of the NINDS tPA stroke trials. *Stroke* 2007; 38: 414-6.
39. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995; 274: 1017-25.
40. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245-51.
41. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
42. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82.
43. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue type plasminogen activator (alteplase) for ischaemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2019-26.

44. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S, for the Thrombolytic Therapy in Acute Ischaemic Stroke Study Investigators. The rt-PA (alteplase) 0- to 6- hour acute stroke trial, part A (A027g). Results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Stroke* 2000; 31: 811–6.
45. The ATLANTIS, ECASS and NINDS study group investigators. Better outcome with early stroke treatment: a pooled analysis of the ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–74
46. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303–9.
47. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–29.
48. Davis SM, Donnan GA, Parson MW et al. Effects of alteplase beyond 3 hours after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomized trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299–309.
49. Furlan A, Higashida R, Weschler L, et al. Intraarterial pro-urokinase for acute ischaemic stroke. The PROACT II Study: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2003–11.
50. Furlan AJ, Eyding D, Algers GW, et al. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37: 1227–31.
51. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MR perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 141–50.
52. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The Desmoteplase Acute ischemic Stroke trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36: 66–73.
53. Wardlaw JM, Koumellis P, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5):CD000514.
54. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 29;2014(7):CD000213.
55. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012 22; 366: 1099–107.
56. Behrouz R. Intravenous tenecteplase in acute ischemic stroke: an updated review. *J Neurol* 2014; 261: 1069–72.
57. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 781–8.
58. Thelengana A, Radhakrishnan DM, Prasad M, Kumar A, Prasad K. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg* 2019; 119: 359–67.
59. Zhu A, Rajendram P, Tseng E, Coutts SB, Yu AYY. Alteplase or tenecteplase for thrombolysis in ischemic stroke: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* 2022; 6: e12795.
60. Hailu K, Cannon C, Hayes S. Tenecteplase use in the management of acute ischemic stroke: Literature review and clinical considerations. *Am J Health Syst Pharm* 2022; 79: 944–9.
61. SITS. Safe implementation of treatments in stroke. [citirano 6. november 2022] Dosegljivo na: <https://www.sitsinternational.org/>
62. SITS. Global network map. [citirano 6. november 2022] Dosegljivo na: <https://www.sitsinternational.org/network/>
63. SITS. Get in touch. [citirano 6. november 2022] Dosegljivo na: <https://www.sitsinternational.org/contact/>

64. Mikulík R, Kadlecová P, Czlonkowska A, et al. Factors Influencing In-Hospital Delay in Treatment With Intravenous Thrombolysis. *Stroke* 2012; 43: 1578–83.
65. Kõrv J, Vibo R, Kadlecová P, et al. Benefit of thrombolysis for stroke is maintained around the clock: results from the SITS-EAST Registry. *Eur J Neurol* 2014; 21: 112–7.
66. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, et al. Role of Preexisting Disability in Patients Treated With Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke. *Stroke* 2014; 45: 770–5.
67. Haršány M, Kadlecová P, Švigelj V, et al. Factors influencing door-to-imaging time: analysis of the safe implementation of treatments in Stroke-EAST registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2122–9.
68. Novotná J, Kadlecová P, Czlonkowska A, et al. Hyperdense cerebral artery computed tomography sign is associated with stroke severity rather than stroke subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2533–9.
69. Tsvigoulis G, Kadlecová P, Kobayashi A, et al. Safety of Statin Pretreatment in Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2015; 46: 2681–4.
70. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, et al. Intravenous Thrombolysis for Stroke Recurring Within 3 Months From the Previous Event. *Stroke* 2015; 46: 3184–9.
71. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Kadlecová P, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke in the golden hour: propensity-matched analysis from the SITS-EAST registry. *J Neurol* 2017; 264: 912–20.
72. Zupan M, Zaletel M, Žvan B. Enhancement of Intravenous Thrombolysis by Nationwide Telestroke Care in Slovenia: A Model of Care for Middle-Income Countries. *Telemed J E Health* 2020; 26: 462–7.
73. Frol S, Sagris D, Pretnar Oblak J, Šabovič M, Ntaios G. Intravenous Thrombolysis After Dabigatran Reversal by Idarucizumab: A Systematic Review of the Literature. *Front Neurol* 2021; 12: 666086.
74. Frol S, Šabovič M, Popovič KŠ, Oblak JP. Revascularization outcomes following acute ischemic stroke in patients taking direct oral anticoagulants: a single hospital cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51: 194–202.
75. Švigelj V. Uvodno predavanje: simpozij Akutna možganska kap IV. 2009. [citirano 6. november 2022] Dosegljivo na: http://www.viktorsvigelj.si/splosni_nasveti.php/mozganska_kap.html.
76. Švigelj V. Pomen hitrega ukrepanja za uspešno zdravljenje možganske kapi. V: Kersnik J, ur. Ulkusna bolezen, hipertenzija, zaščitni dejavniki zdravil na mikrocirkulacijo, KOPB, astma, možganska kap: zbornik predavanj. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2004. str. 102–20.
77. Švigelj V. Sodobno zdravljenje cerebrovaskularnih bolezni. V: Voga G, Pernat A, ur. Zbornik predavanj. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino, 2004. str. 123–8.
78. Švigelj V. Akutno zdravljenje ishemične možganske kapi. V: Švigelj V, Žvan B, ur. Akutna možganska kap: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Aventis Pharma, 2006. str. 57–71.
79. Švigelj V. Naše izkušnje v zdravljenju ishemične možganske kapi s fibrinolizo. V: Švigelj V, Žvan B, ur. Akutna možganska kap: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Aventis Pharma; 2006. str. 83–7.
80. Švigelj V. Zdravljenje akutne ishemične možganske kapi z alteplazo. V: Švigelj V, Žvan B, ur. Akutna možganska kap: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Aventis Pharma, 2006. str. 73–81.
81. Švigelj V, Rajković T, Jović M. What to do within golden hour in acute ischemic insult? *SDEJ*. 2016; 2 suppl 1: 27–7.
82. Zupan M, Švigelj V, Žvan B. TeleKap, Klinična pot, 2015. [citirano 6. november 2022]. Dosegljivo na: https://www.sb-ms.si/upload/files/klinicne_poti/klinicna_pot-telekap_2015.pdf

83. Uradni list Republike Slovenije, 2022. [citirano 6. november 2022] Dosegljivo na: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2000-01-2969/zakon-o-zbirkah-podatkov-s-podrocja-zdravstvenega-varstva-zzppz> Pristop 6.11.2022
84. Švigelj V. Mednarodni register za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi. V: Švigelj V, Žvan B, ur. Akutna možganska kap: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Aventis Pharma; 2006. str. 137–44.
85. Švigelj V. Telestroke – možnosti za uporabo v Sloveniji. V: Švigelj V, Žvan B, ur. Akutna možganska kap: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Aventis Pharma; 2006. str. 147–53.
86. Zupan M, Zaletel M, Švigelj V. Ocenjevanje nevrološke prizadetosti po lestvici možganske kapi Nacionalnega inštituta za zdravje (NIHSS). V: Žvan B, Šoštarič Podlesnik M, Trošt M, ur. Možganskožilne bolezni s kliničnimi primeri: mala šola nevrologije. Ljubljana: Klinični oddelek za bolezni živčevja, 2013. str. 60–71.
87. Švigelj V. Zdravljenje bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo s trombolizo: ali smo v Sloveniji izboljšali terapevtsko okno?. V: Žvan B, Zaletel M, ur. Akutna možganska kap IX: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2014. str. 23–39.
88. Švigelj V. »Zlata ura« v obravnavi možgansko-žilnih bolezni. V: Gradišek P, Grosek Š, Podbregar M, ur. Šola intenzivne medicine 2016: 4. letnik: poškodbe, kritično bolan nevrološki bolnik, transplantacija, organizacija, vodenje in edukacija, etika v intenzivni medicini: učbenik. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino: Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, 2016. str. 56–68.
89. Švigelj V, Pretnar-Oblak J. Uporabnost, splošni pomen in trenutno stanje registra možganske kapi v Sloveniji. V: Pretnar-Oblak J, Šteblaj S, ur. Žilna nevrologija I: antitrombotično zdravljenje: učbenik za zdravnike. Ljubljana: Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center: Združenje nevrologov Slovenije, 2017. str. 62–9.
90. Švigelj V. Akutna možganska kap: kaj smo se naučili in kako naprej na podlagi podatkov registra SITS?. V: Šteblaj S, Milivojevič N, ur. Dobre prakse v nevrološki intenzivni medicini. 2. mednarodni simpozij nevrološke intenzivne medicine, 21. junij 2019: zbornik predavanj. Ljubljana: Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center, 2019. str. 20–6.

HOW TO ACCELERATE THE ROUTE TO THROMBECTOMY

KAKO POSPEŠITI POT DO TROMBEKTOMIJE

Hrvoje Budinčević

SUMMARY

Acute stroke patients require a prompt response and proper treatment. Mechanical thrombectomy improve functional outcomes in stroke patients with large vessel occlusion. Large vessel occlusion is a major cause of stroke, accounting for up to 20% of all strokes. Large vessel occlusion stroke is related to higher disability and mortality. This review presents the overview of possible strategies to improve stroke care by accelerating the route to mechanical thrombectomy. Improvement in accelerating the route might be achieved by reducing pre-hospital, inter-hospital, and in-hospital delays. Organization of stroke care and especially transfer issues play an important part in optimizing outcome parameters regarding mechanical thrombectomy. Comprehensive and substantial efforts of medical professionals and stakeholders to achieve defined goals are required for the improvement of stroke care. Raising public awareness, using prehospital stroke scales, quality control, translation of experiences from acceleration of intravenous thrombolysis and organizational issues might be beneficial for the acceleration of mechanical thrombectomy as well.

Keywords: ischaemic stroke, mechanical thrombectomy, outcome, stroke

POVZETEK

Bolniki z akutno možgansko kapjo potrebujejo hiter odziv in ustrezno zdravljenje. Mehanska trombektomija izboljša funkcionalne rezultate pri bolnikih z možgansko kapjo z okluzijo velikih žil. Okluzija velikih žil je pomemben vzrok možganske kapi, saj predstavlja do 20 % vseh možganskih kapi. Možganska kap z okluzijo velikih žil je povezana z večjo invalidnostjo in umrljivostjo. Ta članek predstavlja pregled možnih strategij za izboljšanje oskrbe možganske kapi s pospešitvijo poti do mehanske trombektomije. Izboljšanje pospeševanja poti je mogoče doseči z zmanjšanjem predbolnišničnih, medbolnišničnih in bolnišničnih zamud. Organizacija oskrbe po možganski kapi in še posebej težav pri prenosu ima pomembno vlogo pri optimizaciji parametrov izida v zvezi z mehansko trombektomijo. Izboljšave zahtevajo celovite in znatne napore zdravstvenih delavcev in deležnikov za dosego zastavljenih ciljev za izboljšanje oskrbe možganske kapi. Ozaveščanje javnosti, uporaba prehospitalnih lestvic možganske kapi, kontrola kakovosti, prevajanje izkušenj s pospeševanjem intravenske trombolize in organizacijska vprašanja bi lahko koristili tudi pospeševanju mehanske trombektomije.

Ključne besede: ishemična možganska kap, izid, mehanska trombektomija, možganska kap

INTRODUCTION

Ischaemic stroke is a major contributing cause of disability and mortality in the world (1). Mortality after ischaemic stroke during the first 30 days is 20%, and the possibility for survivors experiencing permanent disability is 30% (2). The reperfusion therapies, with intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy, have significantly changed functional outcomes in ischaemic stroke patients (3). Unfortunately, there is still a difference in the availability of these treatments between high- and low-income countries (4).

Patients with large vessel occlusion within the proper time-window are candidates for mechanical thrombectomy (5). Intracranial large vessels are: distal (intracranial) internal carotid artery, proximal anterior, middle, and posterior cerebral arteries, intracranial vertebral artery (V4 part), and basilar artery (6). Generally, it is estimated that up to 20% of patients have large vessel occlusion (7). However, Smith et al. reported in two selected academic centres that up to 46% of acute ischaemic strokes were actually caused by large vessel occlusions (8). Patients with large vessel occlusion without mechanical thrombectomy have two times higher mortality and dependence risk in comparison to non-large vessel occlusion strokes (8). According to current guidelines, mechanical thrombectomy has a strong indication in patients with the following large vessel occlusions: 1) distal (intracranial) internal carotid artery and 2) proximal (M1) middle cerebral artery (9). However, there is more evidence from clinical trials that patients with other large vessel occlusions also have the benefit of mechanical thrombectomy (9). Despite guidelines and clinical trials, there are reported cases that mechanical thrombectomy was performed in other large vessel occlusions in selected patients.

This review presents the overview of possible strategies to improve stroke care by accelerating the route to thrombectomy.

ACCELERATING ROUTE FOR MECHANICAL THROMBECTOMY

The reperfusion therapies require the rapid and accurate identification and treatment of patients with stroke (3). Acceleration mechanical thrombectomy might be reduced by reducing prehospital, inter-hospital and in-hospital delays (10). Raising the awareness of stroke signs might be the first step for the improvement of stroke care to achieve a better outcome. Several studies have showed that a successful achievement in the reduction of prehospital delay uses a combined multilevel approach to education, targeting at the community and professional level, with the involvement of mass media (11). Intervention with a specific target (e.g., the importance of intravenous thrombolysis) might

deliver a sustained reduction in patient delay and an increased specific intervention procedure (11).

There are several proposed stroke scales which can be used in the prehospital setting for recognizing a stroke (12). Some of the prehospital scales are designed to recognize large vessel occlusion type of ischaemic stroke (e.g., 3-Item Stroke Scale, Austrian Prehospital Stroke Scale (APSS), Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED), Rapid Arterial Occlusion Evaluation (RACE), Shortened-NIHSS for EMS (sNIHSS-EMS) (12). Unfortunately, by using prehospital stroke scales, around 30% of strokes might be missed (13).

Experience gained from acceleration of intravenous thrombolysis might be used for acceleration of mechanical thrombectomy as well; the Helsinki stroke model may reduce door-to-needle time for over 50% (14). Looking at 12 interventions, the crucial steps in acceleration were: 1) prenotification of ambulance team; 2) direct transfer to computed tomography (CT) unit; 3) treatment with intravenous thrombolysis on CT (15). The use of point-of-care devices plays an important role for reducing laboratory issues in such an emergency situation, especially for patients on warfarin, and to evaluate glycaemic status (15).

From the organizational part, stroke care might be set into centralized and de-centralized models. Hubert et al. showed that centralized and de-centralized models (using telemedicine) might be equally efficient in stroke outcomes and quality parameters (16). Traditionally, and therefore commonly, stroke patients are transferred to the nearest hospital, but it would be preferable to move them instead to a stroke centre (primary or comprehensive). There are several acute stroke care organizational models; these are the most commonly presented: 1) mothership; 2) drip-and-ship; 3) drip-and-drive; 4) drip-and-fly; and 5) mobile stroke units (7, 17). There are some modifications which use telemedicine as well. The mothership model transfers the patient directly to a comprehensive stroke centre (one that is capable of mechanical thrombectomy). In all of the models which include the 'drip' term (drip-and-ship, drip-and-drive, drip-and-fly), the patient is transferred to a nearest stroke-ready hospital (or primary stroke centre), and in a case where mechanical thrombectomy is needed, the patient is transferred to a comprehensive stroke centre (the ship model), or an interventionalist arrives to a primary stroke centre to perform a thrombectomy (drive – by ground transport; fly – by helicopter); these are also known as the mobile embolectomy team. Mobile stroke units are specially designed ambulance vehicles with a CT scanner, point-of-care devices, and a telemedicine system. Another option is to use a direct-to-angi suite (DTAS), where flat-panel computed tomography and flat-panel angiography can be preceded, after which a mechanical thrombectomy could easily follow (18). According to the guidelines and the latest results of the SWIFT DIRECT trial, all eligible patients should still receive thrombolysis before a mechanical thrombectomy (9, 19). Organization of a stroke network demands the collaboration between emergency medical services, hospitals

offering various levels of care, and involved stakeholders (7). Inter-hospital delays are largely the result of a lack of good organization of transfers among stroke-ready hospital (or primary stroke centre) to a comprehensive stroke centre. The measurable quality parameter for inter-facility (inter-hospital) transfer is the door-in-door-out (DIDO) time (20).

Recent clinical studies have showed that DIDO time is an important issue for organizing stroke care, since the drip and ship model becomes more effective if door-to-needle time is less than 30 minutes, especially when the DIDO time is also reduced to 30 minutes (21, 22). Interestingly, air transport is usually related to longer DIDO times (23).

Optimizing the timing of a mechanical thrombectomy, as well as intravenous thrombolysis, might be additionally improved by using standard protocols, regular monitoring (e.g., via a stroke registry) and reporting of results, regular staff meetings and training, a reward program, and so on (24, 25).

CONCLUSION

Improvements in accelerating the route might be achieved by reducing pre-hospital, inter-hospital, and in-hospital delays. The organization of stroke care, and especially transfer issues, plays an important part in optimizing outcome parameters regarding mechanical thrombectomy. Improvements to stroke care require comprehensive and substantial efforts from medical professionals and stakeholders to achieve defined goals. Raising public awareness, using prehospital stroke scales, quality control, translation of experiences from acceleration of intravenous thrombolysis, and organizational issues might also be beneficial for the acceleration of mechanical thrombectomy.

REFERENCES

1. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care* 2019; 20: 107–34. doi:10.1007/s10198-018-0984-0.
2. Goktay, A.Y.; Senturk, C. Endovascular Treatment of Thrombosis and Embolism. *Advances in experimental medicine and biology* 2017; 906: 195–213. doi:10.1007/5584_2016_116.
3. Daubail B, Ricolfi F, Thouant P, et al. Impact of Mechanical Thrombectomy on the Organization of the Management of Acute Ischemic Stroke. *European Neurology* 2016; 75: 41–7. doi:10.1159/000443638.
4. Owolabi MO, Thrift AG, Martins S, et al. The state of stroke services across the globe: Report of World Stroke Organization-World Health Organization surveys. *International Journal of Stroke: official journal of the International Stroke Society* 2021; 16: 889–901. doi:10.1177/17474930211019568.
5. Nicholls JK, Ince J, Minhas JS, Chung EML. Emerging Detection Techniques for Large Vessel Occlusion Stroke: A Scoping Review. *Frontiers in neurology* 2021; 12: 780324. doi:10.3389/fneur.2021.780324.

6. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, et al. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery* 2019; 85, S4–S8. doi:10.1093/neuros/nyz042.
7. Fassbender K, Walter S, Grunwald IQ, et al. Prehospital stroke management in the thrombectomy era. *The Lancet. Neurology* 2020; 19: 601–10. doi:10.1016/S1474-4422(20)30102-2.
8. Smith WS, Lev MH, English JD, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke* 2009; 40: 3834–40. doi:10.1161/STROKEAHA.109.561787.
9. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *European stroke journal* 2019; 4: 6–12. doi:10.1177/2396987319832140.
10. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL. Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 65–76. doi:10.1159/000054763.
11. Mellon L, Doyle F, Rohde D, et al. Stroke warning campaigns: delivering better patient outcomes? A systematic review. *Patient related outcome measures* 2015; 6: 61–73. doi:10.2147/PROM.S54087.
12. Budinčević H, Meštrović A, Demarin V. Stroke Scales as Assessment Tools in Emergency Settings: A Narrative Review. *Medicina* 2022; 58: 1541.
13. Oostema JA, Konen J, Chassee T, et al. Clinical predictors of accurate prehospital stroke recognition. *Stroke* 2015; 46: 1513–7. doi:10.1161/STROKEAHA.115.008650.
14. Wu TY, Coleman E, Wright SL, et al. Helsinki Stroke Model Is Transferrable With “Real-World” Resources and Reduced Stroke Thrombolysis Delay to 34 min in Christchurch. *Frontiers in neurology* 2018; 9: 290. doi:10.3389/fneur.2018.00290.
15. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 2013; 81: 1071–6. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a4a4d2.
16. Hubert GJ, Meretoja A, Audebert HJ, et al. Stroke Thrombolysis in a Centralized and a Decentralized System (Helsinki and Telemedical Project for Integrative Stroke Care Network). *Stroke* 2016; 47: 2999–3004. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014258.
17. Hubert GJ, Hubert ND, Maegerlein C, et al. Association Between Use of a Flying Intervention Team vs Patient Interhospital Transfer and Time to Endovascular Thrombectomy Among Patients With Acute Ischemic Stroke in Nonurban Germany. *Jama* 2022; 327: 1795–805. doi:10.1001/jama.2022.5948.
18. Requena M, Olive-Gadea M, Muchada M, et al. Direct to Angiography Suite Without Stopping for Computed Tomography Imaging for Patients With Acute Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology* 2021; 78: 1099–107. doi:10.1001/jamaneurol.2021.2385.
19. Fischer U, Kaesmacher J, Butikofer L, et al. SWIFT DIRECT: Solitaire With the Intention For Thrombectomy Plus Intravenous t-PA Versus DIRECT Solitaire Stent-retriever Thrombectomy in Acute Anterior Circulation Stroke: Methodology of a randomized, controlled, multicentre study. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society* 2022; 17: 698–705. doi:10.1177/17474930211048768.
20. McTaggart RA, Moldovan K, Oliver LA, et al. Door-in-Door-Out Time at Primary Stroke Centers May Predict Outcome for Emergent Large Vessel Occlusion Patients. *Stroke* 2018; 49: 2969–74. doi:10.1161/STROKEAHA.118.021936.
21. Holodinsky JK, Patel AB, Thornton J, et al. Drip and ship versus direct to endovascular thrombectomy: The impact of treatment times on transport decision-making. *European stroke journal* 2018; 3: 126–35. doi:10.1177/2396987318759362.
22. Milne MS, Holodinsky JK, Hill MD, et al. Drip ‘n Ship Versus Mothership for Endovascular Treatment: Modeling the Best Transportation Options for Optimal Outcomes. *Stroke* 2017; 48: 791–4. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015321.

23. Gangadharan S, Lillicrap T, Miteff F, et al. Air vs. Road Decision for Endovascular Clot Retrieval in a Rural Telestroke Network. *Frontiers in neurology* 2020; 11: 628. doi:10.3389/fneur.2020.00628.
24. Yang S, Yao W, Siegler JE, et al. Shortening door-to-puncture time and improving patient outcome with workflow optimization in patients with acute ischemic stroke associated with large vessel occlusion. *BMC emergency medicine* 2022; 22: 136. doi:10.1186/s12873-022-00692-8.
25. Sablot D, Farouil G, Laverdure A, et al. Shortening time to reperfusion after transfer from a primary to a comprehensive stroke center. *Neurology. Clinical practice* 2019; 9: 417–23. doi:10.1212/CPJ.0000000000000675.



POMEN SAMODEJNE SLIKOVNE ANALIZE PRI AKUTNI ISHEMIČNI MOŽGANSKI KAPI ZA VASKULARNEGA NEVROLOGA V MREŽI TELEKAP

THE IMPORTANCE OF AUTOMATIC IMAGING ANALYSIS IN ACUTE ISCHAEMIC STROKE FOR VASCULAR NEUROLOGIST IN THE TELEKAP NETWORK

Bojana Žvan

POVZETEK

Orodja za analizo radioloških slik so razvili za skrajšanje časa, potrebnega za odkrivanje patoloških sprememb v možganih, in zagotavljanje natančnejših rezultatov. Zlasti orodja, ki temeljijo na tehnikah umetne inteligence in strojnega učenja, so v zadnjem desetletju privedla do pomembnih izboljšav pri interpretaciji radioloških slik. Samodejno vrednotenje akutne ishemične možganske kapi pri radiološkem slikanju je eno od področij, ki je doživelo skokovit razvoj. Komerčno dostopni izdelki so bili doslej namenjeni prepoznavanju in oceni velikosti ishemične sredice, ishemične penumbre, mesta arterijske zapore in kolateralnega pretoka, njihova uporaba pa je lahko komplementarna zdravnikovi interpretaciji slikovne diagnostike in namenjena podpori zdravniku pri terapevtskih odločitvah glede akutne ishemične možganske kapi oziroma izbiri primernih bolnikov za akutno zdravljenje.

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap, nevroradiološko slikanje, računalniško podprta diagnostika, umetna inteligenca

SUMMARY

Tools for medical image analysis have been developed to reduce the time needed to detect pathological brain changes and to provide more accurate results. Particularly, tools based on artificial intelligence and machine learning techniques have led to significant improvements in radiological imaging interpretation. Automatic evaluation of acute ischemic stroke in radiological imaging is one of the fields that witnessed a major development. Commercially available products so far aim to identify and quantify the ischemic core, the ischemic penumbra, the site of arterial occlusion and the collateral flow. Their use can be complementary; they are intended to support physicians' interpretation of medical images and hence standardise selection of patients for acute treatment.

Keywords: acute ischemic stroke, artificial intelligence, computer aided diagnosis, neuroimaging

UVOD

Možganska kap je kljub napredku v preventivi in akutnem zdravljenju v svetu in Evropi drugi najpogostejši vzrok smrti in glavni vzrok invalidnosti odraslih (1, 2). Vsako leto v svetu možgansko kap utrpi 15 milijonov ljudi, od tega jih zaradi njenih posledic umre 5,7 milijona (1). V Evropi je možganska kap prav tako drugi najpogostejši vzrok smrti in glavni vzrok invalidnosti odraslih (2). Vsako leto prizadene 1,1 milijona Evropejcev in povzroči 440.000 smrti (3). Odgovorna je za 9 % vseh smrti pri moških in 13 % pri ženskah. Umrljivost je odvisna zlasti od kakovosti zdravstvene oskrbe. V zadnjih letih opažamo upadanje incidenčne stopnje kapi, vendar v prihodnosti zaradi staranja prebivalstva pričakujemo povečanje absolutnega števila novih primerov (3).

Odločitev o pravilni strategiji zdravljenja je ključnega pomena za dober izid bolnikov z akutno IMK (4, 5), vrednotenje volumna infarkta in časa od začetka možganske kapi pa imata pomembno vlogo za način zgodnjega zdravljenja (5). Zgodnje odkrivanje in hitro kvantificiranje akutne ishemične okvare na radiološkem slikanju možganov z računalniško tomografijo (CT) ali difuzijskim uteženim magnetnoresonančnim slikanjem (MR DWI) postajata vse pomembnejša za diagnozo in uspeh zdravljenja akutne IMK.

REVASKULARIZACIJSKO ZDRAVLJENJE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

Intravenska tromboliza (IVT) z alteplazo je poleg mehanske revaskularizacije (MeR) odobreno sistemsko reperfuzijsko zdravljenje za bolnike z akutno ishemično kapjo (AIMK). Neprestano prizadevanje za skrajšanje časa za IVT je privedlo do hitrejšega zdravljenja bolnikov z AIMK vsaj na nekaterih območjih Evrope. Reperfuzijski načini zdravljenja, kot sta IVT in MeR, so pomembno zmanjšali invalidnost zaradi možganske kapi, kjer je to zdravljenje na voljo, žal pa se uporaba IVT po Evropi razlikuje, saj je na območjih z nizko uporabo IVT zabeležena večja stopnja invalidnosti kot v državah z visoko uporabo IVT (1). Dostopnost do IVT je pri bolnikih z AIMK, ki živijo na podežlju ali zunaj dosega univerzitetnih centrov ter v državah s skromnejšimi dohodki, pomembno manjša. Nove evropske smernice ponujajo širšo uporabo IVT, zlasti pri izbiri bolnikov v poznem časovnem oknu in bolnikov z relativno kontraindikacijo za IVT.

TELEMEDICINA

Da bi zmanjšali razlike v obravnavi možganske kapi, smo v Sloveniji uvedli sistem telemedicine – nacionalno mrežo TeleKap (6), s katero smo vsem bolnikom v državi omogočili zdravljenje akutne IMK v luči najnovejših evropskih smernic (7). Mreža TeleKap omogoča hitro in zanesljivo prepoznavo bolnikov s simptomi akutne IMK in oceno njihove ustreznosti za zdravljenje z IVT in/ali MeR, in sicer pri bolnikih, ki so sprejeti v slovenske mrežne bolnišnice. Izbrani

bolniki so lahko z urgentno premestitvijo v center za možgansko kap deležni zdravljenja z MeR in imajo s tem večjo verjetnost za boljši izhod bolezni (8).

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z MOŽGANSKO KAPJO V SLOVENIJI V LETIH 2019 IN 2020

S pomočjo kolegov – nevrologov in internistov v mrežnih bolnišnicah TeleKap smo zbrali podatke obravnave bolnikov z možgansko kapjo v Sloveniji v letih 2019 in 2020. V letu 2019 smo v vseh mrežnih bolnišnicah obravnavali 4772 bolnikov z možgansko kapjo, v letu 2020 pa 4462, od tega 3278 (69,5 %) in 3149 (70,6 %) z IMK. V letu 2019 je prejelo IVT 625 (19 %), v letu 2020 pa 586 (18,6 %) bolnikov. V mreži TeleKap je delež opravljenih IVT večji, v povprečju znaša 30 %. Ta delež se je statistično značilno zmanjševal od leta 2015 do leta 2020 ($p = 0,007$ (9)), kljub temu pa se je število IMK, ki so prejeli IVT v mreži TeleKap, postopoma povečevalo ($r = 0,905$; $p = 0,013$), kar pripisujemo večjemu številu obravn. Z MeR je bilo v letu 2019 zdravljenih 295 (7 %) bolnikov z akutno IMK, v letu 2020 pa 206 (5 %) bolnikov. Prek mreže TeleKap je bilo v letu 2019 obravnavanih 1135 (24 %), v letu 2020 pa 1190 (26,5 %) bolnikov z možgansko kapjo. V času pandemije smo v mreži v letu 2020 in 2021 zabeležili večje število obravn. glede na leto 2019 (9). Iz podatkov lahko razberemo, da se je v letu 2020 število teleobrn. povečalo ob zmanjšanju absolutnega števila možganskih kapi v mreži TeleKap, beležimo pa tudi zmanjšanje absolutnega števila bolnikov z možgansko kapjo v celotni državi. Podatki baze TeleKap kažejo, da se je v zadnjih dveh epidemičnih letih (2020 in 2021) nekoliko podaljšala tudi zakasnitev, po kateri bolniki prejmejo IVT (9). Zmanjšanje obravn. in podaljšanje časov za IVT lahko žal pripišemo obdobju pandemije covid-19, saj so bili prav v tem letu sprejeti najbolj drastični ukrepi za preprečevanje širjenja okužb s SARS-CoV-2.

V Sloveniji največ zdravljenj z IVT pričakovano opravimo v bolnišnicah, ki skrbijo za regije z več prebivalci, še zlasti v tistih, kjer imajo organizirano neprekinjeno 24-urno zdravstveno varstvo, pri katerih se za IVT v veliki večini bolnikov odločijo že nevrologi v ustanovi. Žal imamo v Sloveniji samo štiri takšne bolnišnice. V teh ustanovah se nevrologi odločajo za posvet z žilnim nevrologom v mreži TeleKap predvsem pri mejnih, zapletenejših primerih, zlasti pa v primeru zapore večje arterije, dostopne trombektomiji. V šestih bolnišnicah je nevrolog prisoten le v rednem delovnem času, izven tega časa pa so bolnišnice vezane na storitve v mreži TeleKap. V dveh slovenskih bolnišnicah nimajo zaposlenega nevrologa, zato ves čas uporabljajo telemedicinske storitve. Podatki, pridobljeni neposredno iz mrežnih bolnišnic, kažejo, da je znašal največji odstotek IVT v Splošni bolnišnici (SB) Ptuj in SB Brežice glede na število hospitaliziranih bolnikov z akutno IMK v letu 2020 v obeh bolnišnicah preko 50 %. Bolnike z akutno IMK, ki so kandidati za MeR, večinoma premestijo v UKC Ljubljana (v letu 2019 je bilo takšnih 73 %, v letu 2020 pa 84 %), le manjši delež jih zdravijo v UKC Maribor. V letu 2020 opazamo v UKC Maribor še večji upad zdravljenj z MeR, kar lahko verjetno pripišemo pandemiji Sars-Cov-2.

V Sloveniji smo prepoznali možnosti izboljšav v mreži TeleKap, saj se soočamo s predolgimi časovnimi zakasnitvami od začetka akutne IMK do revaskularizacijskega zdravljenja in premajhnim številom bolnikov, indiciranih za zdravljenje z IVT in MeR. Še zlasti se je ta težava pokazala pri zdravljenju z MeR v mreži TeleKap, zato bi bilo treba partnerske bolnišnice nujno opremiti z zanesljivejšo možnostjo interpretacije slikovne diagnostike akutne IMK.

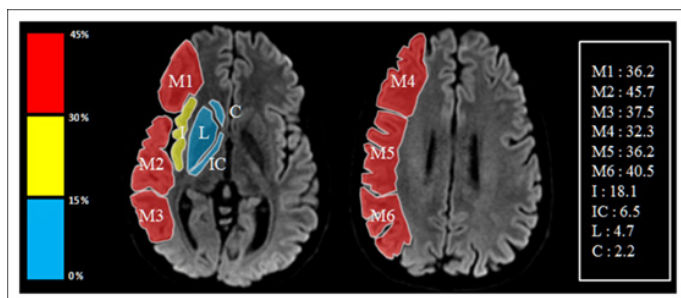
SLIKOVNA DIAGNOSTIKA AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

Pregled možganov z nativnim CT brez kontrasta je še vedno najbolj razširjeno orodje pri slikovni diagnostiki akutne IMK, saj je lahko dostopen, poceni, učinkovit ter hiter način, ki zanesljivo izključuje krvavitev, vendar pa najnatančnejšo oceno zgodnjega infarkta dobimo z MR DWI (10). Žal DWI ni na voljo povsod, kjer obravnavajo bolnike z akutno IMK. Enako opažamo tudi v Sloveniji, kjer vse splošne bolnišnice v državi ne uporabljajo niti perfuzijske CT-metode (CTP) za dokaz ishemične penumbre v možganih. Kvantitativne meritve akutnega infarkta na nativnem CT so v klinični rutini težavne, saj so znaki infarkta subtilnejši, človeška ocena pa se lahko zelo razlikuje, zato pravilna interpretacija nativnega CT-možganov pri bolnikih z akutno IMK pred IVT ali MeR zahteva usposabljanje in izkušnje.

ZGODNJA IN ZANESLJIVA IDENTIFIKACIJA BOLNIKOV Z AKUTNO ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAPJO

Za namen boljše prepoznavne znakov akutne IMK so pričeli razvijati metode, ki temeljijo na kvantitativnem vrednotenju zgodnje žariščne ishemične okvare s pomočjo CT z oceno programa ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score). Program vsebuje topografski sistem točkovanja, ki deli povirje srednje možganske arterije (SMA) na deset območij (11). Namenjen je hitri oceni pri zgodnji diagnostiki ishemičnih sprememb pri bolnikih z akutno IMK sprednjega krvnega obtoka, služi pa predvsem za identifikacijo bolnikov z akutno IMK, ki so kandidati za zdravljenje z intravensko trombolizo (IVT) in/ali mehanično revaskularizacijo (MeR) (12). Čeprav se je sistem ASPECTS široko uporabljal za določanje meril primernosti mehanske trombektomije, je bila variabilnost programa celo med izkušenimi kliniki glavni vzrok njegove omejitve (13).

Magnetnoresonančno slikanje DWI-ASPECTS, ki temelji na meritvi ASPECTS z uporabo MR DWI namesto CT, je bilo predlagano kot alternativa, ker dokazano zagotavlja boljše medsebojno soglasje in izhodno napoved v primerjavi s CT-ASPECTS (14). Pozneje so avtorji razvili tudi algoritem globokega učenja, ki temelji na ponavljajoči se preostali konvolucijski nevronske mreži za klasifikacijo MR DWI-ASPECTS. Model je pokazal 87,3-odstotno natančnost za samodejno razvrščanje med nizkim in visokim DWI-ASPECTS. Rezultati kažejo, da lahko algoritem globokega učenja, razvit v tej študiji, služi kot pomožno orodje, ki pomaga pri hitrem odločanju pri bolnikih z akutno IMK (15).



Slika 1. Prikaz pogostosti neskladja rezultatov programa ASPECTS (tj. prisotnost hipoperfuzije) v vsaki regiji ASPECTS (16), kjer pomeni ocena 10 normalno perfuzijo, 0 pa razširjeno ishemično okvaro v celotnem prizadetem območju

C – jedro kaudatusa; I – inzula; IC – kapsula interna; L – lentiformno jedro; M1 – skorja sprednje srednje možganske arterije (SMA); M2 – skorja SMA lateralno od inzule; M3 – posteriorna skorja SMA; M4, M5, M6 – sprednji, stranski in posteriori del SMA neposredno nad M1, M2 in M3.

Danes programska oprema ASPECTS integrira skeniranje celotnih možganov in vizualno poudarja okvarjena območja na lestvici ASPECTS. e-ASPECTS prikazuje tudi akutni ishemični volumen v mililitrih, prikazan z barvno toplotno karto. Avtomatizirana ocena se je izkazala za zanesljivejšo v primerjavi z znatno variabilnostjo ASPECTS med ocenjevalci in tako postala standard za klinično uporabo (17, 18). Trenutne smernice priporočajo ASPECTS kot merilo izbire slikanja za MeR pri bolnikih v šestih urah od začetka akutne IMK (19).

Več študij je pokazalo, da so lahko e-algoritmi za samodejno vrednotenje akutne IMK boljši od ocene zdravnikov, ki se ne ukvarjajo z možgansko kapjo v vsakdanji klinični praksi, ali pa so vsaj enakovredni tistim, ki pri bolnikih z akutno IMK uporabljajo ASPECTS (20–26). Uporaba e-algoritmov ni mišljena kot samostojno diagnostično orodje. E-ASPECTS so primerjali tudi s CTP glede napovedi kliničnega izida in velikost infarkta pri bolnikih z zaporo velikih možganskih arterij, ki so bili zdravljeni z MeR (27, 28), in rezultati obeh študij kažejo, da je lahko ocena jedra infarkta na podlagi nativnega CT alternativa oceni jedra infarkta, pridobljeni s CTP. Nedavno je bilo tudi dokazano, da je mogoče ocene e-ASPECTS in klinična merila uspešno uporabiti za identifikacijo primernih kandidatov za MeR pri bolnikih z daljšimi ali neznanimi časovnimi okni od začetka IMK (29).

E-MOŽGANSKA KAP V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA IN UKC MARIBOR, SB CELJE IN SB IZOLA

V nekaterih slovenskih bolnišnicah imamo priložnost testiranja programa e-možganska kap za hitro prepoznavanje diagnoze akutne IMK (24, 30). Klinično orodje e-možganska kap se je do sedaj izkazalo učinkovito in dobrodošlo, saj zagotavlja podporo pri določanju diagnoze akutne IMK in pomoč klinikom pri pravočasnem prepoznavanju akutne IMK pri bolnikih, ki

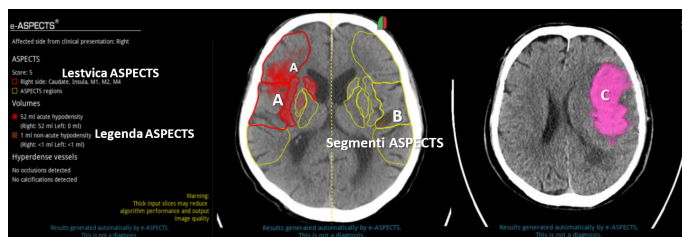
so upravičeni do revaskularizacijskega zdravljenja, s čimer rešuje življenja in zmanjšuje invalidnost. Program e-možganska kap so pozitivno ocenile vse navedene ustanove.

KAJ OMOGOČA PROGRAM E-MOŽGANSKA KAP?

E-ASPECTS analizira CT-možganov in oceni (slika 2):

- **ASPECTS lestvico** v 10 regijah možganov (slika 1), pri čemer šteje tista območja, ki so brez vidne ishemične spremembe. Zdravi možgani so ocenjeni s točko 10, medtem ko so obsežna ishemično okvarjena območja možganov ocenjena s točko 0.
- **Akutno hipodenznost:** poudari in meri volumen akutne ishemične spremembe.
- **Neakutno hipodenznost:** poudari in meri volumen starejših ishemičnih sprememb. Te niso vključene v rezultat ASPECTS.
- **Hiperdenznost:** poudari in meri volumen hiperdenznega območja, ki je lahko znak akutne krvavitve.
- **Hiperdenznost žil:** poudari in izmeri dolžino hiperdenznosti v arterijah, kar lahko kaže na zaporo ali kalcinacije.

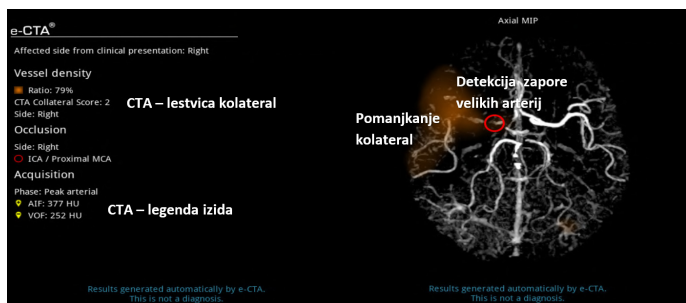
Pomembno je vedeti, da rezultati e-ASPECTS ne predstavljajo diagnoze, temveč pomoč klinikom pri odločitvi glede hitre in pravilne diagnoze.



Slika 2. E-ASPECTS – analiza native slike računalniške tomografije (CT) s programom e-možganska kap

Na levi strani slike 2 je prikazana lestvica e-ASPECTS z legendo. V sredini je slika z označenimi območji akutne ishemije (A) in območje z neakutno hipodenznostjo (B). Na levi sliki je označeno območje hiperdenznosti (C), kar predstavlja krvavitve.

Namen e-CTA sta samodejno odkrivanje zapore velikih arterij Willisijevega obroča na bazi lobanje in vratnih arterij ter ocena kolateralnega krvnega obtoka z uporabo naprednih algoritmov in umetne inteligence.



Slika 3. Prikaz samodejnega odkritja (e-CTA) zapore možganskih arterij in kolateralne cirkulacije s pomočjo CT-angiografije s programom e-možganska kap

CTA – računalniško-tomografska (CT) angiografija

E-CTA analiza posnetkov možganov omogoča (slika 3):

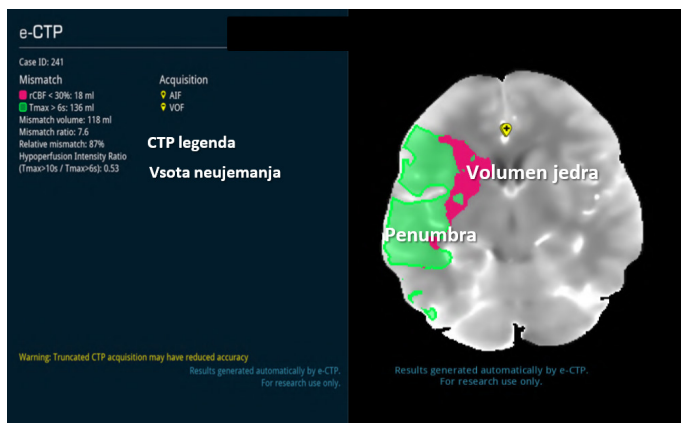
- **Oceno kolateralne cirkulacije** s pomočjo lestvice kolateralnega krvnega obtoka v povirju SMA, kjer pomeni točka 3 zdravo možganovino z normalnimi kolateralami, točka 0 pa označuje območje, kjer je kolateralna cirkulacija močno prizadeta.
- **Zaznavanje zapore arterije:** e-CTA z rdečim krožcem označi okludirano arterijo v povirju velikih ekstra in/ali intrakranialnih arterij, to je v notranji karotidni arteriji (NKA) in/ali SMA.
- **Oceno razmerja gostote arterij** na prizadeti strani, kjer se za izračun na CTA uporablja lestvica kolateral.
- **Izračun kolateral na CTA v fazi pridobivanja podatkov,** kjer so vključene faze od najzgodnejše do najpoznejše: zgodnja arterijska in najvišja arterijska faza, faza ravnotežja ter najvišja in pozna venska faza. Vrh arterijske faze in faza ravnotežja sta najboljše za oceno kolateral.

CTA-lestvica kolateralnega krvnega obtoka, ki jo uporablja e-CTA:

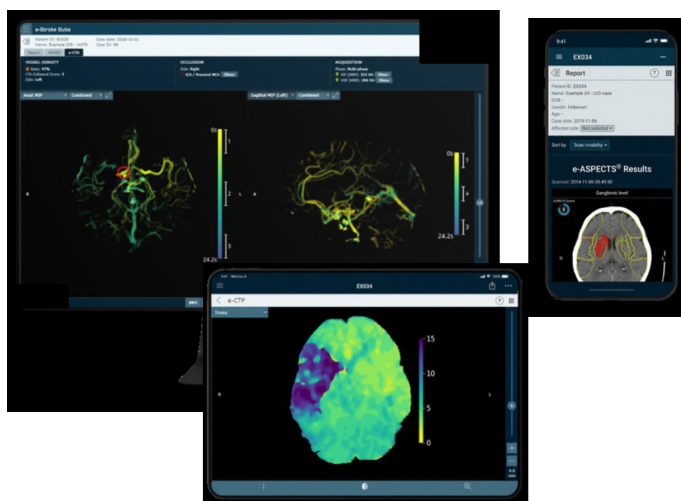
- 0 – brez kolateral (< 10 %)
- 1 – slabe kolaterale (10–50 %)
- 2 – dobre kolaterale (50–90 %)
- 3 – normalen kolateralni krvni obtok (≥ 90 %)

E-CT perfuzija (e-CTP) samodejno oceni slike CT-perfuzije za izračun perfuzijskih parametrov in morebitne neusklajenosti (slika 4). Program izračuna:

- **Standardne perfuzijske parametre** (rCBF – relativni možganski krvni pretok, rCBV – relativni volumen krvi, Tmax – čas do največje rezidualne funkcije, TTP – čas do največje razlike in MTT – srednji tranzitni čas)
- **Zemljevide povzetka pragov:** rdeča barva označuje »jedro« in zelena »penumbro«
- **Parametre neujemanja (neskladja),** ki temeljijo na povzetku pragov kvantifikacije volumnov
- **Večpragovni zemljevid** za specifične perfuzijske parametre



Slika 4. E-CT perfuzija s samodejno oceno slike CT-perfuzije za izračun perfuzijskih parametrov in neusklenosti



Slika 5. Program e-možganska kap je mogoče naložiti na različno strojno opremo. Vsi podatki bolnikov so anonimizirani

Program e-možganska kap je mogoče naložiti na različno strojno opremo. Tako lahko spremljamo bolnike z akutno možgansko kapjo iz katere koli elektronske naprave, ki jo imamo v danem trenutku na voljo, in hitro identificiramo pravega bolnika za revaskularizacijsko zdravljenje.

SKLEPNO RAZMIŠLJANJE

- Pomemben izhod zdravljenja akutne IMK v nacionalni mreži TeleKap je delež IVT. V mreži TeleKap znaša delež opravljenih IVT v povprečju 30 %, skupni delež IVT bolnikov, sprejetih neposredno v vse bolnišnice v državi in prek mreže TeleKap, pa znaša za leti 2019 in 2020 povprečno 19 %.

- Reperfuzijsko zdravljenje z MeR je učinkovita revaskularizacijska metoda v sistemu TeleKap, premostitveno zdravljenje z IVT pred MeR pa izboljša klinični izhod. Obstaja možnost izboljšanja kliničnega izhoda zdravljenja z MeR s skrajševanjem celokupnih zakasnitev in prepoznavanjem bolnikov, ki so indicirani za zdravljenje z MeR.
- Poglavitna slabost mreže TeleKap je odsotnost izobraževanja vseh deležnikov mreže, zato so celokupne zakasnitve do zdravljenja predolge, identifikacija bolnikov za zdravljenje z MeR pa nezadovoljiva.
- Slabost je tudi odsotnost sistematičnega spremljanja izidov zdravljenja in kazalnikov kakovosti, kar onemogoča realno oceno zdravstvenih ter finančnih učinkov TeleKapi na obravnavo bolnikov z akutno IMK v Sloveniji.
- K povečanju števila bolnikov, ki so kandidati za revaskularizacijsko zdravljenje in boljše izide zdravljenja, bi nedvomno pripomogel program e-možganska kap za samodejno vrednotenje akutne IMK, ki je namenjen prepoznavanju in oceni velikosti ishemične sredice, ishemične penumbre, mesta arterijske zapore in razpoložljivosti kolateralnega možganskega krvnega pretoka.

LITERATURA

1. *Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization; 2012. [cited October 28, 2021] Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
2. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussels: European Heart Network; 2017. [cited October 28, 2021] Available from: <https://researchportal.bath.ac.uk/en/publications/european-cardiovascular-disease-statistics-2017>.
3. Béjot Y, Bailly H, Durier J, et al. *Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century*. *Presse Med* 2016; 45 (12 pt 2): e391–e398.
4. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. *Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials*. *Lancet (Lond. Engl.)* 2014; 384: 1929–35.
5. Saver JL. *Time is brain—quantified*. *Stroke* 2006; 37: 263–6.
6. Zupan M, Zaletel M, Žvan B. *Enhancement of Intravenous Thrombolysis by Nationwide Telestroke Care in Slovenia: A Model of Care for Middle-Income Countries*. *Telemed J E Health* 2020; 26 (4): 462–7.
7. Berge E, Whiteley W, Audeberet H, et al. *European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke* <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2396987321989865>.
8. Ivanušič K, Zaletel M, Žvan B. *Mehanska revaskularizacija v mreži TeleKap*. In: Žvan B, Zaletel M, Zupan M, eds. *Akutna možganska kap XIV in telemedicina [Elektronski vir]: Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2021: 133–48*.
9. Zupan M. *Intravenska tromboliza v mreži TeleKap*. In: Žvan B, Zaletel M, Zupan M, eds. *Akutna možganska kap XIV in telemedicina [Elektronski vir]: Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2021: –132*.
10. Copen WA, Yoo AJ, Rost NS, et al. *In patients with suspected acute stroke, CT perfusion-based cerebral blood flow maps cannot substitute for DWI in measuring the ischemic core*. *PLoS One* 2017; 12(11): e0188891.

11. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet (Lond. Engl.)* 2000; 355: 1670–4.
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 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: e46–e110.
13. Grotta JC, Chiu D, Lu, M, et al. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke* 1999; 30: 1528–33.
14. McTaggart RA, Jovin TG, Lansberg MG, et al. Alberta stroke program early computed tomographic scoring performance in a series of patients undergoing computed tomography and MRI: Reader agreement, modality agreement, and outcome prediction. *Stroke* 2015; 46: 407–12.
15. Do LN, Baek BH, Kim SK, et al. Automatic assessment of ASPECTS using diffusion-weighted imaging in acute ischemic stroke using recurrent residual convolutional neural network. *Diagnostics* 2020; 10: 803.
16. Lassalle L, Turc G, Charron S, et al. ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) Assessment of the Perfusion–Diffusion Mismatch. *Stroke* 2016; 47(10): 2553–8.
17. Farzin B, Fahed R, Guilbert F, et al. Early CT changes in patients admitted for thrombectomy: Intrarater and interrater agreement. *Neurology* 2016; 87(3): 249–56.
18. Gupta AC, Schaefer PW, Chaudhry ZA, et al. Interobserver reliability of baseline noncontrast CT Alberta stroke program early CT score for intra-arterial stroke treatment selection. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2012; 33(6): 1046–1049.
19. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European stroke organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical Thrombectomy in acute ischemic stroke. *J NeuroIntervent Surg* 2019; 0: 1–30.
20. Maegerlein C, Fischer J, Mönch S, et al. Automated calculation of the Alberta stroke program early CT score: Feasibility and reliability. *Radiology* 2019; 291(1): 141–8.
21. Grunwald IQ, et al. First automated stroke imaging evaluation via electronic Alberta stroke program early CT score in a Mobile stroke unit. *Cerebrovascular Diseases* 2016; 42(5–6): 332–8.
22. Guberina N, Dietrich U, Radbruch A, et al. Detection of early infarction signs with machine learning-based diagnosis by means of the Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) in the clinical routine. *Neuroradiology* 2018; 60(9): 889–901.
23. Herweh C, Peter AP, Ringleb G, et al. Performance of e-ASPECTS software in comparison to that of stroke physicians on assessing CT scans of acute ischemic stroke patients. *International Journal of Stroke* 2016; 11(4): 438–45.
24. Nagel S, Wang X, Carcel C, et al. Clinical utility of electronic Alberta stroke program early computed tomography score software in the ENCHANTED trial database. *Stroke* 2018; 49(6): 1407–11.
25. Pfaff J, Herweh C, Schieber S, et al. E-ASPECTS correlates with and is predictive of outcome after mechanical Thrombectomy. *AJNR* 2017; 38(8): 1594–9.
26. Demeestere J, Scheldeman L, Cornelissen SA, et al. Alberta stroke program early CT score versus computed tomographic perfusion to predict functional outcome after successful reperfusion in acute ischemic stroke. *Stroke* 2018; 49(10): 2361–7.
27. Olive-Gadea M, Martins N, Boned S, et al. Baseline ASPECTS and e-ASPECTS correlation with infarct volume and functional outcome in patients undergoing mechanical Thrombectomy. *Journal of Neuroimaging. J Neuroimaging* 2019; 29(2): 198–202.

28. Nagel S, Herweh C, Pfaff JAR, et al. Simplified selection criteria for patients with longer or unknown time to treatment predict good outcome after mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2019; 11(6): 559–62.
29. Lassalle L, Turc G, Charron S, et al. ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) assessment of the perfusion–diffusion mismatch. *Stroke* 2016; 47(10): 2553–8.
30. Mokli Y, Pfaff J, Dos Santos DP, et al. Computer-aided imaging analysis in acute ischemic stroke - background and clinical applications. *Neurol Res Pract* 2019; 1: 23.



AN ARTIFICIAL INTELLIGENCE-BASED NATIONWIDE CENTRALIZED DECISION SUPPORT SYSTEM FOR IMPROVING STROKE CARE EFFICIENCY

DRŽAVNI CENTRALIZIRANI SISTEM ZA PODPORO PRI ODLOČANJU O IZBOLJŠANJU UČINKOVITOSTI OSKRBE PO MOŽGANSKI KAPI, KI TEMELJI NA UMETNI INTELIGENCI

Istvan Szikora

SUMMARY

Background and purpose: Using the drip and ship (D&S) model, onset-to-groin Time (OGT) might be significantly delayed, resulting in poor outcome following mechanical thrombectomy (MT). In Hungary, a nationwide artificial intelligence- (AI) based centralized decision support system (DSS) was recently installed to reduce time loss during transportation.

Methods: Door-in to door-out (DIDO) time in the primary stroke centres was analyzed for patients transported to the National Institute of Mental Health, Neurology and Neurosurgery (NIMNN) for MT. The findings were used to justify the installation of an AI-based DSS.

Results: In a group of 70 acute stroke patients transferred to NIMNN within two months, DIDO time in the primary stroke centre was 2:33 hrs, resulting in a total of 4:18 hrs onset-to-door time (ODT) for MT. A mean 1:43 hrs was spent on making a decision for further transfer, including neurological examination, CT scanning and interpretation and consultation.

Discussion: The aim of the current project is to reduce the time needed for the decision-making process. In order to do that, we installed a fast teleradiology network connecting 28 stroke centres (including 22 primary and 7 thrombectomy centres) to a central server running AI-based stroke image analysis software (Brainomix eStroke). All CT, CTA and CTP scans performed under a stroke protocol are automatically forwarded to the central server. AI analysis is completed and pseudonymized results are automatically sent simultaneously back to the primary centre and to the relevant thrombectomy centre. Within 15 minutes results become visible on the PACS system, and for licensed users via the internet or by smartphones using the mobile app. Among others, the analyzed features include ASPECT scoring, ischaemic score volumetry, large vessel occlusion detection, CTA reconstruction, collateral scoring and CTP evaluation. Initial activity on the network will be reported.

Conclusion: In a relatively small country, a centralized decision support system (DSS) may significantly reduce decision time and subsequently improve stroke care efficacy. The effective time reduction will be monitored and reported.

Keywords: artificial intelligence, mechanical thrombectomy, stroke, teleradiology

POVZETEK

Ozadje in namen: Z uporabo modela »Drip and Ship« (D&S) se lahko čas do vboda (ČV) znatno podaljša, kar vodi v slabše rezultate po mehanski trombektomiji (MT). Na Madžarskem je bil nedavno uveden nacionalni centralizirani sistem za podporo pri odločanju – Decision Supporting System (DSS), ki temelji na umetni inteligenci – Artificial Intelligence (AI), z namenom skrajšanja izgube časa med prevozom bolnika.

Metode: Za bolnike, prepeljane na Nacionalni inštitut za duševno zdravje, nevrologijo in nevrokirurgijo (NIMNN) za MT, smo analizirali čas vstopa in izstopa – Door in-Door Out (DI-DO) v primarnih centrih za možgansko kap. Ugotovitve so bile uporabljene za utemeljitev uvedbe sistema za podporo pri odločanju »Decision Supporting System« (DSS) na osnovi umetne inteligence.

Rezultati: V skupini 70 bolnikov z akutno možgansko kapjo, ki so bili v dveh mesecih premeščeni v NIMNN, je znašal čas DI-DO v primarnem centru za možgansko kap 2 uri in 33 minut, kar je pomenilo skupno 4 ure in 18 minut od časa začetka do vstopa v bolnišnico – Onset to Door Time (ODT) za MT. Povprečno je bila porabljena 1 ura in 43 minut za sprejemanje odločitve o nadaljnji premestitvi, vključno z nevrološkim pregledom, CT-skeniranjem ter interpretacijo in posvetovanjem.

Razprava: Cilj trenutnega projekta je skrajšati trajanje postopka odločanja. V ta namen smo vzpostavili hitro teleradiološko omrežje, ki povezuje 28 centrov za možgansko kap (vključno z 22 primarnimi in 7 centri za mehansko trombektomijo) z osrednjim strežnikom, na katerega je nameščena programska oprema za analizo slik možganske kapi na osnovi umetne inteligence (Brainomix eStroke). Vsi pregledi: CT (računalniška tomografija), CTA (CT angiografija) in CTP (CT perfuzija), opravljeni po protokolu možganske kapi, se samodejno posredujejo centralnemu strežniku. Analiza AI je končana in psevdonimizirani rezultati so samodejno poslani nazaj v primarni center in ustrezni center za mehansko trombektomijo. V 15 minutah so rezultati vidni v sistemu PACS, za licencirane uporabnike pa prek spleta ali pametnega telefona z mobilno aplikacijo. Analizirane funkcije med drugim vključujejo točkovanje ASPECT, volumetrijo ishemične ocene, zaznavanje okluzije velikih žil, rekonstrukcijo CTA, točkovanje kolateral in oceno CTP.

Zaključek: V razmeroma majhni državi lahko centraliziran sistem za podporo pri odločanju DSS znatno skrajša čas odločanja in posledično izboljša učinkovitost oskrbe po možganski kapi.

Ključne besede: mehanska trombektomija, možganska kap, umetna inteligenca, teleradiologija

REFERENCES

1. Nagaratnam K, Harston G, Flossmann E, et al. Innovative use of artificial intelligence and digital communication in acute stroke pathway in response to COVID-19, *Future Healthcare Journal* 2020; 7 (2): 0034. DOI: 10.7861/fhj.2020-0034.
2. Bogner P, Chidade Z, Gabor L, et al. Teleradiology-based stroke network in Western and Southern Transdanubia in Hungary. *Orv Hetil*, 2021; 162(17): 668-75. DOI: 10.1556/650.2021.32097
3. Gunda B, Neuhaus A, Sipos I, et al. Improved stroke care in a primary stroke centre using AI-decision support. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 2022; 12(1). DOI: 10.1159/000522423.



POSODOBLJENE ESO-SMERNICE ZDRAVLJENJA INTRAKRANIALNE ATEROSKLEROTIČNE BOLEZNI

UPDATED ESO GUIDELINES ON TREATMENT OF PATIENTS WITH INTRACRANIAL ATHEROSCLEROTIC DISEASE

Marija Šoštarič Podlesnik

POVZETEK

Cilj evropskega združenja za zdravljenje možganske kapi je opredeliti klinično uporabna, z dokazi podprta priporočila obravnave bolnikov z intrakranialno aterosklerotično boleznijo (ICAD – Intracranial Atherosclerotic Disease). Smernice so bile izdane ob upoštevanju standardnih operacijskih postopkov (SOP) Evropske organizacije za možgansko kap ter po metodologiji GRADE. ICAD je glavni vzrok ishemičnih možganskih kapi (IMK) in kljub razpoložljivi optimalni medikamentni terapiji pomeni tudi visoko tveganje za recidivne možganske kapi ter druge velike srčno-žilne dogodke. Aktualna priporočila se nanašajo na 11 ključnih kliničnih vprašanj, tako imenovanih vprašanj PICO (Population Intervention Comparator Outcomes). Prvi dve se nanašata na vedno pogostejšo najdbo asimptomatske oblike ICAD. Za ugotavljanje in zdravljenje asimptomatske ICAD niso mogli podati z dokazi podprtih priporočil, ker so potrebne dodatne raziskave. Subklinična ICAD je sicer velika priložnost pri izboljšanju primarne preventive možganske kapi. Zadnji sklop vprašanj PICO je namenjen poglavju simptomatskih ICAD in sekundarni preventivi. Zmerni dokazi podpirajo uporabo antiagregacijskih zdravil in govorijo proti uporabi oralnih antikoagulantov. Strokovno mnenje z nizko stopnjo dokazov priporoča pri simptomatskih bolnikih z ICAD dvojno antiagregacijsko terapijo znotraj 90 dni. Zmerna stopnja dokazov pri visoki stopnji intrakranialne stenoze govori proti stentiranju intrakranialnih arterij kot terapije prvega izbora. Zadnje vprašanje PICO se nanaša na pomembnost kontrole dejavnikov tveganja za žilne dogodke pri ICAD, vendar je pomembnost teh iz RCT nejasna.

Ključne besede: intrakranialna aterosklerotična bolezen, intrakranialna ateroskleroza, možganska kap, smernice

SUMMARY

The aim of the European Stroke Association is to define clinically actionable, evidence-based recommendations for the management of patients with intracranial atherosclerotic disease (ICAD). The guidelines have been issued following the Standard Operational Procedure of the European Stroke Organisation (SOPs) and the GRADE methodology. ICAD is the leading cause of ischaemic stroke (ISS) and, despite the availability of optimal medical therapy, it represents a high risk for recurrent stroke and other major cardiovascular events. The current recommendations refer to 11 key clinical questions, the so-

called PICO (Population Intervention Comparator Outcomes) questions. The first two questions relate to the increasing occurrence of asymptomatic ICAD. The SOP authors were not able to provide evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of asymptomatic ICAD, therefore further research is needed, since subclinical ICAD represents a major opportunity to improve primary stroke prevention. The final set of PICO questions is dedicated to symptomatic ICAD and secondary prevention. Moderate evidence supports the use of antiplatelet drugs and argues against the use of oral anticoagulants. Expert opinion, while showing a low level of evidence, recommended a dual antiplatelet therapy within 90 days in symptomatic ICAD patients. The moderate level of evidence in high-grade intracranial stenosis argues against intracranial artery stenting as the first-line therapy. The final PICO question relates to the importance of controlling risk factors for vascular events in ICAD, but the relevance of these from RCTs is unclear.

Keywords: guidelines, intracranial atherosclerosis, intracranial atherosclerotic disease, stroke

UVOD

Intrakranialna ateroskleroza ali intrakranialna aterosklerotična bolezen (ICAD) je dinamična bolezen, za katero so značilne progresija in komplikacije aterosklerotičnih plakov, ki prizadenejo intrakranialne arterije (1). ICAD je verjetno najpogostejši vzrok ishemične možganske kapi (IMK) med Azijci, visoka prevalenca je tudi med Afričani ter Hispanci (2-4). Med Kavkazci je odgovorna za skoraj 10 % IMK (5-7). Globalno je ICAD v svetovni populaciji verjetno glavni vzrok IMK in vaskularno pogojenega kognitivnega upada (8). Zaradi agresivne narave simptomatske ICAD, kljub optimalni medikamentni terapiji, je veliko tveganje za ponovitvene ishemične dogodke, kar dokazujejo randomizirane kontrolirane študije (RCT). Omenjena bolezenska entiteta je zato globalni zdravstveni problem (9). Kljub številnim raziskavam ostaja veliko negotovosti glede optimalnih načinov zdravljenja, posebej pri visoko tveganih bolnikih (10). Uporaba hitro razvijajočih se diagnostičnih slikovnih metod pri vodenju terapevtskih odločitev v akutnih fazah IMK omogoča pogosto prepoznavo asimptomatske ICAD. Pri teh bolnikih je ICAD lahko potencialni vzrok IMK ali pa le ločena bolezenska entiteta, pri čemer bodoče tveganje za žilne možganske dogodke v klinični praksi ni jasno oziroma dobro opredeljeno. Intrakranialne arterije imajo tudi različne anatomske posebnosti, kar lahko vodi do različne klinične relevantnosti aterosklerotičnega procesa, kot je pri hemodinamskem vplivu intrakranialne stenoze (11). Sodobne slikovne preiskave so v zadnjem obdobju omogočile tudi prikaz aterosklerotičnega plaka, in ne le lokacije intrakranialne stenoze. To omogoča prikaz zgodnjih subkliničnih nestenotičnih faz aterosklerotičnega procesa, kar prispeva k izboljšanju primarne preventive IMK (12, 13).

POMEN ICAD, INTRAKRANIALNE ATEROSTENOZE IN HEMODINAMSKO POMEMBNE ATEROSTENOZE

V teh smernicah se izraz ICAD nanaša na aterosklerotične plake, ki prizadenejo velike intrakranialne arterije v katerikoli fazi bolezni, vključujoč nestenotično ICAD. Intrakranialna aterostenoz (ICAS) pomeni pomembno zožitev arterijskega lumna, kar lahko prepoznamo z angiografskimi tehnikami ali transkranialnim Dopplerjevim ultrazvokom in se nanaša na zožitve več kot 50 %. Ko je premer žile zmanjšan na manj kot 70 % in/ali se na istem področju ugotavlja hemodinamsko pomembna motnja pretoka, govorimo o visokostopenjski intrakranialni stenozi.

Hemodinamska motnja pomeni področje visokostopenjske stenoze, ki je definirana s pomembno zmanjšanim anterogradnim pretokom. To sproži aktivacijo kolateralne cirkulacije za ohranjanje perfuzije možganskega tkiva ter pospešeno razreševanje embolizmov v distalnih arterijah (14). Pri hudi hemodinamski motnji ob visoki stenozi intrakranialne arterije kolateralna cirkulacija ne zadošča za ohranjanje primerne anterogradnega pretoka, zato se pojavi hipoperfuzija in takrat je tkivo ogroženo zaradi morebitnega grožčega infarkta. S transkranialnim Dopplerjevim ultrazvokom, perfuzijskimi in magnetnoresonančnimi CT-slikanji lahko neposredno opazujemo zmanjšan anterogradni pretok ter njegov učinek na perfuzijo možganov, ki je odvisna tudi od kolateralnega pretoka. Tudi klinična slika lahko kaže na hemodinamsko motnjo, kadar se spreminja v odvisnosti od položaja, postprandialno ali ob padcih krvnega tlaka. Prav tako lahko kortikalni ali globoki infarkti na mejnih arterijskih področjih kažejo na hemodinamsko pogojene žilne dogodke. Intrakranialna stenoza je lahko posledica tudi drugih procesov: delno rekanaliziranih emboličnih zapor, intrakranialne arterijske disekcije, infekcijske in neinfekcijske oblike vaskulitisa, reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije, arterijskega vazospazma in drugih.

Te smernice se nanašajo izključno na stenoze zaradi aterosklerotičnih plakov v velikih intrakranialnih arterijah. Prisotnost več kot ene fokalne intrakranialne ateroskleroze pri bolniku z dejavniki tveganja govori v prid ICAD kot vzroku za intrakranialno stenozo. V diagnostiki lahko z MR z visoko ločljivostjo prikaza arterijske stene prikažemo znake aterosklerotične intrakranialne stenoze in ločimo od drugih možnih vzrokov stenoze (15, 16). Razdelitev na simptomatsko in asimptomatsko ICAD omogoča opredelitev, ali je bila IMK posledica intrakranialne arterijske stenoze ali pa smo stenozo odkrili pri nesimptomatskem bolniku. Bolniki imajo lahko odkrito eno simptomatsko aterostenozo in hkrati se odkrije ena ali več asimptomatskih aterostenoz.

POMEN SMERNIC V ZDRAVLJENJU ICAD

Cilj teh smernic je omogočiti z dokazi podprta priporočila, ki so namenjena zdravnikom pri zdravljenju bolnikov z ICAD. Smernice se ne nanašajo le na

sekundarno preventivo bolnikov s simptomatsko intrakranialno ateroskenozo, temveč tudi izbor kliničnih in slikovnih prikazov bolezni.

Smernice se delijo na tri glavna področja:

- 1) Obravnava asimptomatske ICAD.
- 2) Zdravljenje akutne zapore velikih intrakranialnih arterij zaradi ICAD.
- 3) Obravnava bolnikov s simptomatsko intrakranialno ateroskenozo.

OBLIKOVANJE SMERNIC DELOVNE SKUPINE (MWG – GUIDELINE MODULE WORKING GROUP) EVROPSKE ORGANIZACIJE ZA MOŽGANSKO KAP (EUROPEAN STROKE ORGANISATION – ESO)

Oblikovanje smernic je zastavila ESO, delovno skupino pa je sestavljalo 12 evropskih strokovnjakov, od tega osem nevrologov, trije nevroradiologi in en radiolog/epidemiolog. Vsi so bili strokovnjaki s področja možgansko-žilnih bolezni, z dodatnim znanjem in izkušnjami področja intrakranialne ateroskleroze oziroma poznavanja področja možganske kapi. Vsi so morali razkriti konflikte interesov, ki bi lahko vplivali na njihovo sodelovanje.

Smernice so bile pripravljene v skladu z ESO standardnimi operativnimi procesi (SOP) (17), ki so osnovani na sistemu GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) (18). Delovna skupina je oblikovala posamezna področja tematike ter klinično najbolj relevantna vprašanja. Ta so bila oblikovana po principu PICO (Population, Intervention, Comparator and Outcome), dodatno pa so jih pregledali zunanji presojevalci, in sicer odbor ESO za oblikovanje smernic in izvršni odbor. Rezultate/zaključke so ocenili člani delovne skupine, in sicer kot zelo pomembne, pomembne ali omejeno pomembne (glede na kriterije GRADE). Dokončno mnenje glede zaključkov je bilo podano z upoštevanjem pristopa Delphi (19).

Glede na GRADE je bilo kot zelo pomembnih opredeljenih devet izhodov:

- tveganje za velike neželene srčno-žilne dogodke (MACE – major adverse cardiac events), vključujoč IMK,
- tveganje za mortaliteto,
- velike krvavitve (vključno s simptomatsko intrakranialno krvavitvijo),
- dober končni funkcionalni izid po 90 dneh (definirano po modificirani Rankinovi lestvici (mRS) 0–2,
- recidivna IMK v času 30 dni,
- recidivna IMK v času 90 dni,
- letna stopnja recidivne IMK,
- iatrogezi zapleti (ruptura žile, disekcija),
- restenoza/reokluzija znotraj 1 leta.

Delovna skupina je oblikovala 11 vprašanj PICO, ki so relevantno povezana s področjem ICAS (Intracranial Atherosclerosis), z več podvprašanji, povezanimi z devetimi različnimi izhodi, ki so definirani zgoraj. Ta vprašanja sta dodatno

pregledala in nato tudi odobrila izvršni odbor ESO in odbor ESO za oblikovanje smernic.

SMERNICE V OBRAVNAVI INTRAKRANIALNE ATEROSKLEROTIČNE BOLEZNI 2022

Delovna skupina se je osredotočila na tri skupine bolnikov: asimptomatske bolnike z ICAD brez IMK (primarna preventiva MK), bolnike z AIMK (akutna ishemična možganska kap) in pomembno zapora velikih arterij zaradi ICAD ter bolnike z IMK ali TIA, kot posledico pomembne ICAD (sekundarna preventiva).

Asimptomatski bolniki z ICAD brez IMK (primarna preventiva MK)

PICO 1: presejalne preiskave DA ali NE v preventivi MACE.

Pri odraslih osebah brez možganske kapi so koristi presejalnih programov za odkrivanje prisotnosti asimptomatske intrakranialne ateroskleroze nejasne, zato niso mogli podati priporočila glede rutinskega presejanja za ICAD.

Kakovost dokazov: nizka ⊕⊕

Moč priporočila: -

Strokovno mnenje: Strategija presejanja za asimptomatsko ICAD, ki bi pomagala oceniti žilno tveganje, v preventivi ni smiselna. Vendar pa odkritje asimptomatske intrakranialne ateroskleroze kot naključne najdbe pri nevroloških slikovnih preiskavah pomeni bistveno večje tveganje za prihodnje velike žilne dogodke, vključno z možgansko kapjo. Zato bo morda treba bolnike z asimptomatsko intrakranialno aterosklerozo prepoznati kot bolnike z visokim žilnim tveganjem.

PICO 2: antiagregacijska terapija DA ali NE v znižanju tveganja za MACE.

Pri osebah z asimptomatsko intrakranialno aterosklerozo še vedno ni jasno, ali zdravljenje z antiagregacijskimi zdravili zmanjša tveganje za MACE, vključno z ishemično možgansko kapjo. Zato ne moremo dati priporočila glede antiagregacijskega zdravljenja.

Kakovost dokazov: -

Moč priporočila: -

Strokovno mnenje: Pri osebah z asimptomatsko intrakranialno aterosklerozo predlagamo antiagregacijsko zdravljenje po ustrezni individualni oceni razmerja med koristjo in tveganjem. Kot dejavnike, ki govorijo v prid indikaciji

antiagregacijskega zdravljenja, predlagamo upoštevanje **velikega ali zelo velikega vaskularnega tveganja**: prisotnosti hude in/ali več intrakranialnih stenoz, napredovanje ICAD in odkritje klinično nemih infarktov v možganih distalno od lokacije intrakranialne stenoze. Kot dejavnike **proti** predlagamo upoštevanje argumentov, ki so povezani s povečanim tveganjem za sistemske in/ali intrakranialne krvavitve.

Bolniki z AIMK (akutna ishemična možganska kap) in pomembna zapora velikih arterij zaradi ICAD

PICO 3: Ali infuzija zaviralcev glikoproteina IIb/IIIa po mehanski trombektomiji pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo zaradi intrakranialne arterijske zapore, povezane z ICAD, v primerjavi s standardno oskrbo izboljša funkcionalni izid?

Pri bolnikih, pri katerih se izvaja mehanska trombektomija zaradi akutne ishemične možganske kapi ob prepoznani intrakranialni arterijski okluziji, povezani z ICAD, je korist dodatne infuzije zaviralcev glikoproteina IIb/IIIa po začetni mehanski trombektomiji nejasna. Zato na podlagi trenutnih dokazov ne moremo podati priporočila glede rutinske uporabe zaviralcev glikoproteina IIb/IIIa. Predlaga se vključitev bolnikov v namensko randomizirano in nadzorovano klinično preizkušanje, kadar je to mogoče.

Kakovost dokazov: zelo nizka ⊕

Moč priporočila: -

Strokovno mnenje: Predlagamo, da se pri neuspešni mehanski trombektomiji, če vključitev v posebno randomizirano in nadzorovano klinično preizkušanje ni mogoče, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa lahko uporabijo kot reševalna strategija po oceni tveganja za krvavitev pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo, za katero se sumi, da je posledica ICAD.

PICO 4: Ali kombinacija angioplastike in/ali stentiranja z optimalnim medikamentnim zdravljenjem (Best Medical Treatment – BMT) po začetni mehanski trombektomiji pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena mehanska trombektomija zaradi akutne ishemične možganske kapi ob zapori velike intrakranialne arterije, povezane z ICAD, v primerjavi s samo BMT izboljša funkcionalni izid?

Pri bolnikih, pri katerih se izvaja MeR zaradi akutne IMK, povezane z zaporo velike arterije ob ICAD, na podlagi trenutnih dokazov ne moremo dati priporočila glede uporabe angioplastike in/ali stentiranja po MeR. Zato se predlaga vključevanje bolnikov v namensko randomizirano in nadzorovano klinično preizkušanje, kadarkoli je to mogoče.

Kakovost dokazov: zelo nizka ⊕

Moč priporočila: -

Strokovno mnenje: Predlagamo, da se, če vključitev v posebno randomizirano in nadzorovano klinično preizkušanje ni mogoča, angioplastika in/ali stentiranje uporabita kot reševalno zdravljenje po neuspešni mehanski trombektomiji pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo, za katero se sumi, da je posledica ICAD. Pri tem predlogu sta potrebna previdnost in upoštevanje, da so bile omenjene študije z angioplastiko in/ali stentiranjem pri LVO (Large Artery Occlusion/zapori velikih arterij), povezani z ICAD, osredotočene predvsem na azijske bolnike in njihovih rezultatov ni mogoče posploševati na druge populacije.

PICO 5: Ali pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo ali prehodnim ishemičnim napadom zaradi intrakranialne ateroskleroze visoke stopnje, ki povzroča hemodinamske motnje, permissivna ali inducirana hipertenzija v primerjavi z običajnim uravnavanjem krvnega tlaka (ciljno normotenzijo) v akutni fazi izboljša izid?

Pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo ali prehodnim ishemičnim napadom zaradi intrakranialne ateroskleroze visoke stopnje, ki povzroča hudo hemodinamsko okvaro, na podlagi trenutnih dokazov ni mogoče dati priporočila glede uporabe permissivne ali inducirane hipertenzije namesto običajnega uravnavanja krvnega tlaka (ciljna normotenzija) v akutni fazi.

Kakovost dokazov: zmerna ⊕⊕⊕

Moč priporočila: -

Strokovno mnenje: Pri bolnikih s simptomatsko intrakranialno stenozo visoke stopnje in kliničnimi ali slikovnimi znaki hemodinamske ogroženosti predlagamo, da se inducirana arterijska hipertenzija obravnava kot reševalna možnost zdravljenja, šele ko so bili preizkušeni drugi bolj konzervativni ukrepi za izboljšanje možganske hemodinamike. Ker ni posebnih dokazov za bolnike z ICAD, predlagamo, da ostanete v skladu s strokovnim mnenjem v splošnih smernicah ESO o zdravljenju akutnega krvnega tlaka. Pri bolnikih z AIMK, ki se ne zdravi z reperfuzijsko terapijo (intravenska tromboliza ali mehanska trombektomija), in pri kliničnem poslabšanju, pri katerem obstaja sum ali dokaz, da je za poslabšanje neposredno odgovoren hemodinamski mehanizem, predlagamo:

- *prenehanje obstoječega zdravljenja za zniževanje krvnega tlaka,*
- *dajanje intravenskih tekočin in*
- *uvedbo nefarmakoloških postopkov za dvig krvnega tlaka.*

Pred obravnavo:

- *Previdna uporaba vazopresorjev za zvišanje krvnega tlaka ob natančnem spremljanju vrednosti krvnega tlaka.*

Bolniki z IMK ali TIA, kot posledico pomembne ICAD (sekundarna preventiva)

PICO 6: Ali lahko antikoagulacijsko zdravljenje v primerjavi z antiagregacijskim zdravljenjem izboljša izid pri bolnikih z IMK ali TIA zaradi intrakranialne ateroskenoze visoke stopnje in brez uradne indikacije za antikoagulacijo?

Pri bolnikih z IMK ali TIA zaradi intrakranialne ateroskenoze visoke stopnje se odsvetuje peroralna antikoagulacija namesto antiagregacije, razen če za to obstaja druga uradna indikacija.

Kakovost dokazov: zmerna ⊕⊕⊕

Moč priporočila: močno proti intervenciji ↓↓

PICO 7: Ali se lahko z dvojno antiagregacijo v primerjavi z enojno antiagregacijo izboljša izid pri bolnikih z IMK ali TIA zaradi intrakranialne ateroskenoze?

Pri bolnikih z IMK ali TIA, povezanimi z intrakranialno stenozo zaradi ICAD, predlagamo dvojno protitrombotično zdravljenje namesto enojnega protitrombotičnega zdravljenja. Glede trajanja dvojne antiagregacijskega zdravljenja se sklicujemo na dodatne informacije.

Kakovost dokazov: zelo nizka ⊕

Moč priporočila: šibka za intervencijo ↑?

Strokovno mnenje: Pri bolnikih s simptomatsko intrakranialno ateroskenozo optimalno trajanje dvojne antiagregacijske terapije glede na trenutne dokaze ni jasno. Predlaga se, da dvojna antiagregacijska terapija traja 90 dni po začetnem dogodku.

PICO 8: Ali angioplastika in/ali stentiranje z BMT pri bolnikih z IMK ali TIA zaradi intrakranialne ateroskenoze visoke stopnje lahko izboljšata izid v primerjavi s samo BMT?

Pri bolnikih z IMK ali TIA zaradi visokostopenjske intrakranialne ateroskenoze ob BMT se ne priporočata angioplastika in/ali stentiranje kot prva vrsta zdravljenja.

Kakovost dokazov: nizka ⊕⊕

Moč priporočila: močno proti posegu/intervenciji ↓↓

Strokovno mnenje: Pri izbranih bolnikih s simptomatsko intrakranialno ateroskenozo visoke stopnje se po recidivnem ishemičnem dogodku ob BMT

predlaga kot reševalno zdravljenje morebitno endovaskularno zdravljenje z angioplastiko in/ali stentiranjem.

PICO 9: Ali lahko pri bolnikih z IMK ali TIA zaradi intrakranialne ateroskenoze visoke stopnje katerikoli nevrokirurški poseg s sočasno BMT v primerjavi s samo BMT izboljša izid?

Pri bolnikih z IMK ali TIA, povezanimi z intrakranialno ateroskenozo visoke stopnje, se odsvetujejo nevrokirurški posegi.

Kakovost dokazov: nizka ⊕⊕

Moč priporočila: močno proti posegu nevrokirurškega ukrepanja/intervencije s sočasno BMT v primerjavi z BMT ↓↓

PICO 10: Ali pri bolnikih z IMK ali TIA zaradi intrakranialne ateroskenoze visoke stopnje lahko ishemično predkondicioniranje skupaj z BMT v primerjavi s samo BMT izboljša izid?

Oddaljeno ishemično predkondicioniranje (RIPC – Remote Ischemic preconditioning) je eksperimentalna tehnika, ki lahko pomaga v zaščiti tkiv pred izgubo krvne oskrbe in kisika. RIPC so kratka obdobja ishemije, ki jim sledi reperfuzija, in lahko zagotovijo sistemsko zaščito pred dolgotrajno ishemijo (20, 21). Pri bolnikih z IMK ali TIA, povezanimi z intrakranialno ateroskenozo visoke stopnje, se predlaga ishemično predkondicioniranje kot pomožna metoda pri BMT. Predlagamo, da se bolniki vključijo v namensko randomizirano in nadzorovano klinično preizkušanje, kadarkoli je to mogoče.

Kakovost dokazov: nizka ⊕⊕

Moč priporočila: šibka za intervencijo ↑?

PICO 11: Ali pri bolnikih z IMK ali TIA zaradi intrakranialne ateroskenoze agresiven nadzor dejavnikov tveganja, vključno z uravnavanjem lipidov, izboljša izid?

Pri bolnikih z ishemično možgansko kapjo ali prehodnim ishemičnim napadom zaradi intrakranialne ateroskenoze predlagamo agresiven nadzor dejavnikov tveganja za ožilje, vključno z uravnavanjem lipidov in spremembo življenjskega sloga (npr. povečano telesno aktivnost), da bi izboljšali izide, čeprav obstaja negotovost glede ciljnih vrednosti krvnega tlaka in LDL pri tej posebni populaciji.

Kakovost dokazov: nizka ⊕⊕

Moč priporočila: šibka za intervencijo ↑?

Strokovno mnenje: Predlagamo, da se bolniki s simptomatsko intrakranialno ateroskenozo obravnavajo kot populacija z zelo visokim tveganjem, pri čemer je treba v skladu s smernicami ESC/EAS doseči ciljno raven holesterola LDL (LDL < 1,4 mmol/L). Predlaga se strog nadzor krvnega tlaka, da bi preprečili ponovitev in napredovanje stenoze. Glede optimalne ciljne vrednosti krvnega tlaka pri bolnikih z intrakranialno stenozo veljajo smernice ESO za sekundarno preprečevanje možganske kapi, saj za bolnike z intrakranialno ateroskenozo ni posebnih priporočil, ki bi temeljila na dokazih (22).

ZAKLJUČEK

Kljub epidemiološkemu pomenu intrakranialne aterosklerotične bolezni kot glavnega vzroka možganske kapi po vsem svetu ter pomembnosti in zapletenosti kliničnih težav pri teh bolnikih je sistematični pregled pokazal nezadostno količino dokazov za večino zastavljenih praktičnih vprašanj. Samo pri petih od 11 vprašanj PICO je bilo možno pripraviti priporočila na podlagi dokazov, pridobljenih iz namenskih randomiziranih kliničnih raziskav (RCT). Pri preostalih vprašanjih PICO so predlogi izhajali iz opazovalnih študij ali strokovnih mnenj, zato jih je treba dojemati s previdnostjo. Ti rezultati bi morali biti spodbuda zdravnikom in raziskovalcem po vsem svetu, da bi se zasnovele večcentrične RCT o ICAD in bi tako dobili z dokazi podprte odgovore, ki jih potrebujemo za natančnejše in klinično relevantne odgovore v zgoraj navedenih smernicah.

LITERATURA

1. Banerjee C and Chimowitz MI. Stroke caused by atherosclerosis of the major intracranial arteries. *Circ Res* 2017; 120: 502–513.
2. Wong KS, Huang YN, Gao S, et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology* 1998; 50: 812–813.
3. Kim JT, Yoo SH, Kwon JH, et al. Subtyping of ischemic stroke based on vascular imaging: analysis of 1,167 acute, consecutive patients. *J Clin Neurol* 2006; 2: 225–230.
4. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, et al. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The nNorthern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995; 26: 14–20.
5. Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, et al. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke* 2008; 39: 1142–1147.
6. Bos D, van der Rijk MJ, Geeraedts TE, et al. Intracranial carotid artery atherosclerosis: prevalence and risk factors in the general population. *Stroke* 2012; 43: 1878–1884.
7. Tsvigoulis G, Vadikolias K, Heliopoulos I, et al. Prevalence of symptomatic intracranial atherosclerosis in Caucasians: a prospective, multicenter, transcranial Doppler study. *J Neuroimaging* 2014; 24: 11–17.
8. Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, et al. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* 2008; 39: 2396–2399.
9. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *New Engl J Med* 2011; 365: 993–1003.

10. Holmstedt CA, Turan TN and Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1106–1114.
11. Ritz K, Denswil NP, Stam OC, et al. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation* 2014; 130: 1407–1414.
12. Dearborn JL, Zhang Y, Qiao Y, et al. Intracranial atherosclerosis and dementia: the Atherosclerosis Risk in cCommunities (ARIC) Study. *Neurology* 2017; 88: 1556–1563.
13. Arenillas JF. Intracranial atherosclerosis: current concepts. *Stroke* 2011; 42: S20–S23.
14. Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol* 2011; 69: 963–974.
15. Arenillas JF, Dieleman N and Bos D. Intracranial arterial wall imaging: Techniques, clinical applicability, and future perspectives. *Int J Stroke* 2019; 14: 564–573.
16. Mandell DM, Matouk CC, Farb RI, et al. Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis: preliminary results. *Stroke* 2012; 43: 860–862.
17. Steiner T, Dichgans M, Norrving B, et al. European Stroke Organisation (ESO) standard operating procedure for the preparation and publishing of guidelines. *Eur Stroke J* 2021; 6: Cxxii–cxxxiv.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 380–382.
19. Higgins J and Green SE. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (updated July 2019). The Cochrane Collaboration, www.training.cochrane.org/handbook (2019, accessed 8 June 2020).
20. Meng R, Ding Y, Asmaro K, et al. Ischemic conditioning is safe and effective for octo- and nonagenarians in stroke prevention and treatment. *Neurother* 2015; 12: 667–677.
21. Meng R, Asmaro K, Meng L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2012; 79: 1853–1861.
22. Marios Psychogios, Alex Brehm, Elena López-Cancio et al. *European Stroke Journal* 2022, Vol. 7(3) XLII–LXXX. European Stroke Organisation 2022.



POSODOBLJENE SMERNICE ESO O PRESEJANJU SUBKLINIČNE ATRIJSKE FIBRILACIJE PO MOŽGANSKI KAPI

UPDATED ESO GUIDELINES ON SCREENING FOR SUBCLINICAL ATRIAL FIBRILLATION AFTER STROKE

Jožef Magdič

POVZETEK

Atrijska fibrilacija spada med najpogostejše vzroke embolične možganske kapi. Prizadetost ter umrljivost bolnikov po možganski kapi zaradi atrijske fibrilacije sta večji kot pri drugih vzrokih možganske kapi, večje pa je tudi tveganje za ponovno možgansko kap. Sekundarna preventiva možganske kapi s protikoagulantnimi zdravili je zelo učinkovita, zato je smiselno odkrivanje tudi subklinične atrijske fibrilacije. Na slednjo pomislimo predvsem, kadar etiologije ishemične kapi s preiskavami ne moremo opredeliti, zaradi česar se je uveljavil koncept embolične kapi neznanega izvora, kjer je lahko zelo pogost vzrok paroksizmalna oz. subklinična atrijska fibrilacija. Verjetnost slednje se povečuje s starostjo bolnika, večja verjetnost pa obstaja tudi zgodaj po možganski kapi, zato se pri bolnikih s kriptogeno možgansko kapjo že v času hospitalizacije priporoča podaljšati obdobje spremljanja elektrokardiograma na več kot 48 ur in ga po možnosti nadaljevati tudi po odpustu z vgrajenimi snemalniki srčnega ritma. Pomen dodatnih posrednih napovednikov atrijske fibrilacije iz elektrokardiograma, krvnih preiskav, ultrazvočne preiskave srca ali slikovnih preiskav možganov še vedno ni jasen, zato na podlagi teh ni možno opredeliti, ali je šlo za možgansko kap ob subklinični atrijski fibrilaciji. Za sekundarno preventivo možganske kapi s protikoagulantnimi zdravili je treba zaenkrat še vedno dokazati prisotnost atrijske fibrilacije v elektrokardiogramu.

Ključne besede: embolična možganska kap neznanega izvora, subklinična atrijska fibrilacija

SUMMARY

Atrial fibrillation is among the most common causes of embolic stroke. The occurrence of morbidity and mortality after stroke due to atrial fibrillation are greater than for other causes of stroke; the risk of recurrent stroke is also increased. Secondary prevention of stroke with anticoagulant drugs is very effective, ergo it makes sense to also detect subclinical atrial fibrillation. We tend to think of this scenario particularly in connection with patients with cryptogenic stroke. Therefore, the concept of embolic stroke of undetermined origin has been established, where paroxysmal or subclinical atrial fibrillation can be a common cause. The probability of subclinical atrial fibrillation increases with the age of the patient, and it is also more likely to occur early on after the stroke. Therefore, it is recommended to extend the monitoring period

of the electrocardiogram to more than 48 hours in patients with cryptogenic stroke already during hospitalization and, if possible, to continue it even after discharge with implanted heart rhythm recorders. The importance of additional indirect indications of atrial fibrillation from the electrocardiogram, blood tests, cardiac, ultrasound, or brain imaging remains unclear. Therefore, based on these, it is not possible to determine whether the stroke was caused by subclinical atrial fibrillation. Currently, it is still necessary to demonstrate the presence of atrial fibrillation in the electrocardiogram for treatment with anticoagulant drugs in secondary stroke prevention.

Keywords: embolic stroke of undetermined source, subclinical atrial fibrillation

UVOD

Embolija v možganske arterije je vzrok okoli 60 % možganskih kapi, v 6 do 20 % pa gre za kardioembolijo (1). Tveganje za možgansko kap je pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (AF) od 5- do 10-krat večje, zato predstavlja ta oblika aritmije med posameznimi dejavniki tveganja za možgansko kap (MK) največjo nevarnost za določenega bolnika (2, 3).

Ponovno MK v naslednjih dveh letih utrpi 22 % bolnikov s kardioembolično etiologijo in 55 % jih v tem obdobju umre, kar je pomembno več kot pri drugih vzrokih kapi. Čeprav so bolniki s kardioembolično kapjo v povprečju starejši, ostaja vpliv same etiologije pomemben ne glede na starost in spol bolnika (4). Poleg tega je z AF povezano večje tveganje za težjo prizadetost po kapi, zgodnjo umrljivost in ponovno kap, ne glede na obliko AF (2, 5). Pojavnost AF in tveganje za embolijo s starostjo naraščata, zato je ob staranju prebivalstva pričakovati več zapletov, povezanih z AF. Pri prepoznavanju AF je pomembno dejstvo, da gre za motnjo ritma, ki je pogosto prikrita, lahko prehodna (paroksizmalna) in subklinična.

Prepoznavanje AF je odvisno od trajanja AF (paroksizmalna, perzistentna, permanentna) in vrste elektrokardiograma (EKG). Dlje kot spremljamo bolnike z EKG, večja je verjetnost, da bomo odkrili subklinično AF. Pri tem ima jasno prednost neprekinjeni EKG za samodejno prepoznavanje, ki odkrije tudi do 93 % novonastale AF po MK, medtem ko jo 24-urni Holter EKG odkrije le v 34 %. V 14 % odkrijemo AF šele po MK ali tranzitorni ishemični ataki (TIA) (6), poleg tega pa pri 15 % bolnikov z AF ob prvem kliničnem emboličnem dogodku na slikovnih preiskavah možganov vidimo znake klinično nemih MK (7). Čeprav je za paroksizmalno AF značilno, da traja do 7 dni in se prekine spontano, je večina paroksizmov krajših in subkliničnih. Arbitrarno je določeno, da trajanje paroksizma AF več kot 30 sekund že opredelimo kot paroksizem AF, sama dolžina trajanja pa ni povezana s tveganjem za MK (8, 9).

Protikoagulantno zdravljenje (PKZ) zmanjša tveganje za MK ali sistemsko embolijo pri bolnikih z AF za vsaj dve tretjini, ne glede na to, ali gre za primarno

ali sekundarno preventivo. Nova peroralna protikoagulantna zdravila so na tem področju v zadnjem desetletju zaradi svojih prednosti nadomestila zaviralce vitamina K (10), zato je odkrivanje subklinične AF še toliko pomembnejše, saj imamo na voljo zelo učinkovita, varna in dobro prenosljiva nova PKZ za preprečevanje MK.

EMBOLIČNA KAP NEOPREDELJENEGA IZVORA

Pri bolnikih je treba opredeliti etiologijo MK zaradi različnih možnosti sekundarne preventive, zato bolnikom z MK opravimo slikovne preiskave možganov, vratnih in možganskih arterij, EKG in ultrazvočni pregled srca. Priporočeno je tudi neprekinjeno spremljanje srčnega ritma prvih 24 do 48 ur po MK. Skladno s klasifikacijo TOAST na podlagi teh preiskav opredelimo MK kot kardioembolično, lakunarno, povzročeno z aterosklerozo velikih arterij, drugega vzroka (vaskulitis, arterijska disekcija ipd.) ali neopredeljenega vzroka (3).

Kljub opravljeni osnovni diagnostiki je okoli 25 % MK etiološko neopredeljenih oz. kriptogenih, kjer pa je še vedno najpogostejši mehanizem embolija v možganske arterije, zaradi česar se je v zadnjih letih uveljavil koncept embolične kapi neopredeljenega izvora (angl. embolic stroke of undetermined source – ESUS). Namen je bil med drugim jasno opredeliti značilnosti te oblike MK, ki ni več zgolj nekaj neopredeljenega, kot je zajeto v pojmu kriptogena MK. Gre za določeno etiologijo, kjer z opredeljenimi preiskavami izključimo druge možne vzroke MK. Za opredelitev ESUS je treba opraviti:

- slikovno preiskavo možganov (računalniško tomografijo ali magnetnoresonančno tomografijo) za izključitev lakunarne MK;
- transtorakalni ultrazvok (UZ) srca za izključitev večjih kardioemboličnih vzrokov;
- 24-urni holter EKG za izključitev AF;
- slikovni prikaz vratnih in znotrajmožganskih arterij za izključitev več kot 50-% v povirju trenutne MK (10).

Nova PKZ imajo dobro razmerje med učinkovitostjo in varnostjo v sekundarni preventivi MK po AF in v primerjavi z varfarinom pri različnih skupinah bolnikov (11) pomembno zmanjšajo tveganje za MK, intrakranialno krvavitev in umrljivost.

Z ESUS kot dobro opredeljeno klinično entiteto so bile opravljene tudi že prve klinične raziskave za dokaz učinkovitosti novih PKZ pri tej skupini bolnikov. Predvidevanja, da bodo nova PKZ (dabigatran, rivaroksaban) uspešnejša od aspirina tudi v preprečevanju ponovne MK pri bolnikih po ESUS, se zaenkrat niso potrdila, se pa je pokazalo, da so lahko nova PKZ učinkovita pri tistih, kjer se je v času trajanja raziskave pojavila AF. Ob dejstvu, da večina emboličnih MK pri ESUS izvira iz nestenozantne ateroskleroze velikih arterij (manj kot 50-% zožitev) da se pri okoli 30 % bolnikov z ESUS v času spremljanja pojavi AF, bo

verjetno treba bolje izbrati skupino bolnikov, ki imajo veliko verjetnost AF. Ta je večja pri bolnikih s povišanim NT-proBNP, določenimi spremembami v EKG (spremembe vala p, supraventrikularne ekstrasistole) in na UZ srca (povečan levi atrij), ki so tudi pokazatelji t. i. atrijske kardiopatije, zato je predlagana ocena AF-ESUS, ki zanesljiveje napove tveganje za AF v skupini bolnikov z ESUS. Ocena ima visoko občutljivost in negativno napovedno vrednost. Točkuje se naslednje značilnosti: starost ≥ 60 let (3 točke), arterijska hipertenzija (2 točki), hipertrofija levega prekata (-1 točka), premer levega atrija > 40 mm (2 točki), iztisni delež levega prekata < 35 % (-3 točke), supraventrikularne ekstrasistole (1 točka), subkortikalna lokalizacija infarkta (-2 točki) in prisotnost nestenozantnih karotidnih plakov (-3 točke). Pri manj kot 2 % bolnikov z oceno ≤ 0 po AF-ESUS se pojavi AF (12), zato bi bile v prihodnje smiselne klinične raziskave o učinkovitosti novih PKZ s posodobljeno opredelitvijo ESUS oz. v podskupini bolnikov z večjim tveganjem za AF (npr. oceno AF-ESUS ≥ 1).

SUBKLINIČNA ATRIJSKA FIBRILACIJA PO ESUS

Možnosti za odkrivanje subklinične AF pri bolnikih po MK ali TIA povečamo s podaljšanjem spremljanja EKG in različnimi metodami. Poleg standardnega 12-kanalnega EKG se običajno uporablja neprekinjen Holter EKG 24 ur. Hospitalizirane bolnike lahko tudi po več dni po MK ali TIA neprekinjeno spremljamo v nadzorovani enoti za možgansko kap. Mobilne bolnike spremljamo z različnimi na telo nameščenimi merilci srčnega ritma in EKG. Daljša kot sta spremljanje in zapis EKG, bolj je potrebno samodejno prepoznavanje aritmije z algoritmi za AF.

Raziskave so pokazale, da odkrijemo okoli 7,7 % AF z EKG v urgentnem centru, 5,1 % z EKG v bolnišničnem okolju in 8,9 %, 12,4 % in 30,0 % po 6, 12 in 36 mesecih po MK z implantabilnim snemalnikom srčnega ritma (12).

Letos posodobljene smernice Evropskega združenja za MK (angl. European Stroke Organisation – ESO) so namenjene izboljšanju prepoznavanja subklinične AF pri bolnikih po MK in TIA neopredeljenega izvora. Temeljijo na dokazih iz literature in soglasju strokovnjakov. V prvi vrsti povzemajo, da je pri odraslih bolnikih z MK ali TIA nedoločenega izvora namesto standardnega 24-urnega spremljanja EKG *priporočeno dolgotrajno spremljanje srčnega ritma* za povečanje odkrivanja subklinične AF (kakovost dokazov je zmerna, moč priporočila pa velika). Soglasno mnenje strokovnjakov je, da naj spremljanje srčnega ritma traja več kot 48 ur. Tudi kadar AF ne ugotovimo v bolnišnici, je *priporočeno spremljanje EKG nadaljevati tudi po odpustu*, v domačem okolju oz. ambulantno, kar poveča verjetnost zaznave AF (kakovost dokazov je zelo šibka, moč priporočila je majhna). Strokovno mnenje je, da se *spremljanje EKG v bolnišnici prične čim prej po MK*, saj se AF pogosteje pojavi zgodaj po MK (13).

Pri odraslih bolnikih z MK ali TIA neopredeljenega izvora se predlaga *uporaba vsajenih naprav za samodejno in dolgotrajno spremljanje srčnega ritma*,

ki povečajo delež odkrite subklinične AF (kakovost dokazov je šibka, moč priporočila pa velika) (13). Težavo pri širši uporabi tega priporočila predstavlja (cenovna) dostopnost takšnih naprav. Pogosto so sicer uporabljane pri bolnikih po ablaciji, po MK ali TIA pa bi jih lahko bolj usmerjeno uporabljali v podskupini bolnikov z večjim tveganjem za AF (npr. oceno AF-ESUS ≥ 1).

Pri bolnikih z ESUS še vedno *ostaja negotovost o uporabnosti krvnih preiskav* (npr. NT-proBNP), *ultrazvočnih preiskav srca* (npr. premer levega preddvora), *parametrov v EKG* (npr. spremembe vala p), *slikovnih preiskav možganov* (npr. oblika in lokacija ishemije) za boljše prepoznavanje subklinične AF (kakovost dokazov in moč priporočila nista opredeljena). Mnenje strokovnjakov je, da lahko na podlagi dodatnih dejavnikov povečamo verjetnost za prepoznavo AF, ni pa priporočljivo na podlagi teh dodatnih preiskav izključevati bolnikov za podaljšano spremljanje EKG (13).

Pri odraslih bolnikih z MK ali TIA nedoločenega izvora in *odprtim ovalnim oknom (OOO)* še vedno obstaja *negotovost glede tveganj in koristi uporabe vsajenih naprav* pred zunanjimi napravami za izboljšanje odkrivanja subklinične AF (kakovost dokazov in moč priporočila nista opredeljena). OOO je sicer pogosta strukturna sprememba v splošni populaciji (25 %) in redke vzrok MK pri mladih. Pri bolnikih, starejših od 60 let, se ga ne povezuje s tveganjem za MK, saj so takrat pomembnejši in izraženi z aterosklerozo povezani dejavniki. Zapiranje OOO je priporočeno le pri bolnikih po kriptogeni MK, ki so mlajši od 60 let, in v sklopu interdisciplinarne obravnave nevrologa in kardiologa. Mnenje strokovnjakov je, da je tudi pri bolnikih z ESUS in OOO, ki so starejši od 55 let, priporočeno spremljanje srčnega ritma več kot 48 ur in zdravljenje s PKZ, kadar je ugotovljena AF. Pri bolnikih, mlajših od 55 let, za izključitev AF zadošča standardni 24-urni Holter EKG (13).

Povzetek posodobljenih smernic je, da bi morali za boljše prepoznavanje AF po MK ali TIA neznanega izvora spremljati srčni ritem čim bolj zgodaj in čim dlje po dogodku. Daljše kot je obdobje spremljanja, več subklinične AF odkrijemo. Zagotovo pa so potrebne še dodatne randomizirane klinične raziskave pri tej skupini bolnikov za dokaz, ali je sekundarna preventiva s PKZ tudi pri tej indikaciji učinkovita.

ZAKLJUČEK

AF je najpogostejša aritmija, povezana z MK, prevalenca AF pa v populaciji narašča zaradi staranja in boljšega preživetja bolnikov s srčno-žilnimi boleznimi. Tveganje za ponovno MK je ob AF veliko in s PKZ ga lahko pomembno zmanjšamo. Tudi pri delu bolnikov z ESUS je vzrok ishemične kapi AF, zato moramo to skupino bolnikov aktivno spremljati. Subklinično AF lahko pogosteje odkrijemo s podaljšanim spremljanjem EKG. Z izborom bolnikov glede na oceno AF-ESUS lahko povečamo verjetnost za prepoznavo AF. Daljše spremljanje EKG in spremljanje zgodaj po MK še v bolnišnici prav tako povečata

verjetnost zaznave AF. Končni cilj je ob dokazani AF in izključeni drugi etiologiji MK uvesti PKZ in preprečiti ponovno MK. Posodobljene smernice ESO za prepoznavanja subklinične AF pri bolnikih po MK in TIA neopredeljenega izvora priporočajo spremljanje srčnega ritma več kot 48 ur in, kadar je izvedljivo, z vsajenimi napravami za samodejno prepoznavanje subklinične AF.

LITERATURA

1. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227–76.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
3. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke* 2001; 32: 2735–40.
4. Alberts MJ. Update on the treatment and prevention of ischaemic stroke. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 438–41.
5. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392–8.
6. Rizo T, Güntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012; 43(10): 2689–94.
7. Cullinane M, Wainwright R, Brown A, Monaghan M, Markus HS. Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants: a prospective study. *Stroke* 1998; 29: 1810–5.
8. Liantinioti C, Tympas K, Katsanos AH, Parissis J, Chondrogianni M, Zompola C, et al. Duration of paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke is not associated with stroke severity and early outcomes. *J Neurol Sci* 2017; 376: 191–5.
9. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): e1–76. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): 2305–7.
10. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–38.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383 (9921): 955–62.
12. Diener HC, Easton JD, Hart RG, Kasner S, Kamel H, Ntaios G. Review and update of the concept of embolic stroke of undetermined source. *Nat Rev Neurol*. 2022 Aug;18(8):455–465.
13. Rubiera M, Aires A, Antonenko K, Lémeret S, Nolte CH, Putaala J, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack of undetermined origin. *Eur Stroke J*. 2022; 7(3): VI.



HITREJŠA POT DO OKREVANJA PO MOŽGANSKI KAPI – VLOGA IDARUCIZUMABA IN PREDLOG SLOVENSКИH SMERNIC

A FASTER PATH TO RECOVERY AFTER STROKE – THE ROLE OF IDARUCIZUMAB AND PROPOSAL FOR SLOVENIAN RECOMMENDATIONS

Senta Frol

POVZETEK

Idarucizumab je antidot za dabigatran. Uporaba idarucizumaba je indicirana pri bolnikih na dabigatranu, ki utrpijo večjo krvavitev, kamor sodi tudi znotrajlobanjska krvavitev (ZLK), in v urgentnih stanjih, kamor sodi tudi intravenska tromboliza. Smernice obravnave bolnika, ki prejema dabigatran in utрпи akutno IMK, so heterogene, manj odstopanj je v smernicah obravnave bolnika na dabigatranu z ZLK. V prispevku je predstavljen predlog slovenskega algoritma zdravljenja bolnikov na dabigatranu z akutno možgansko kapjo.

Ključne besede: dabigatran, idarucizumab, možganska kap

SUMMARY

Idarucizumab is a specific reversal agent for dabigatran. Usage of idarucizumab is indicated in patients treated with dabigatran who suffer major bleeding, such as intracranial bleeding (ICH), and in urgent cases, intravenous thrombolysis. Guidelines on acute therapy in patients treated with dabigatran, who suffer acute ischaemic stroke (AIS), are heterogeneous. Less heterogeneity exists in guidelines on acute therapy in patients treated with dabigatran, who suffer ICH. The proposal for Slovenian recommendations on treatment in patients on dabigatran therapy is presented in this manuscript.

Keywords: acute stroke, anticoagulation reversal, dabigatran, idarucizumab

UVOD

Ne-vitamin K oralna antikoagulacijska (NOAK) zdravila so zdravila prvega izbora pri bolnikih s kardioembolično ishemično možgansko kapjo (1–3). Med NOAK sodi tudi dabigatran. Kljub visoki učinkovitosti in varnosti dabigatrana utрпи akutno možgansko kap nizek odstotek bolnikov.

Antidot za dabigatran se imenuje idarucizumab (4). Idarucizumab je monoklonalno protitelo, ki se visoko selektivno in specifično veže na dabigatran in nima protrombogene aktivnosti (4). Uporaba idarucizumaba je indicirana pri bolnikih z znotrajlobanjskimi krvavitvami (ZLK) in v urgentnih stanjih, kamor

sodita tudi akutna ishemična možganska kap (IMK) in zdravljenje z intravensko trombolizo (IMK). Ob akutni IMK kot ZLK se aplicira standardni odmerek idarucizumaba 5 gramov intravensko. V literaturi je objavljenih ogromno primerov uporabe idarucizumaba pri bolnikih z akutno možgansko kapjo, kar potrjuje varnost in učinkovitost njegove uporabe.

BOLNIKI NA DABIGATRANU, KI UTRPIJO AKUTNO IMK

Smernice oz. priporočila glede aplikacije idarucizumaba pred IVT pri bolnikih, zdravljenih z dabigatranom, so precej heterogene. Zavedati se moramo, da randomiziranih kliničnih raziskav ni, zato smernice zajemajo le stališča strokovnjakov.

Ameriške smernice (AHA/ASA) odsvetujejo aplikacijo IVT pri bolnikih, ki prejemajo NOAK, razen če je dokazana odsotnost antikoagulacijske aktivnosti z laboratorijskimi preiskavami ali pa je bolnik vzel NOAK pred več kot 48 urami (5). V ameriških smernicah prav tako niso jasno zapisana priporočila glede uporabe idarucizumaba pri bolnikih z akutno IMK.

V evropskih smernicah (EHRA) je svetovano zdravljenje z idarucizumabom pred IVT pri bolnikih na dabigatranu, ki utrpijo akutno IMK, če ni drugih kontraindikacij za IVT (6). V posodobljenih evropskih smernicah za možgansko kap (ESO-smernice) iz leta 2021 se prav tako svetuje zdravljenje z idarucizumabom pred IVT pri bolnikih, zdravljenih z dabigatranom, ki utrpijo akutno IMK in so v časovnem oknu za IVT (7). V japonskih smernicah zdravljenja z idarucizumabom pred IVT pri bolnikih na dabigatranu z akutno IMK ne priporočajo (8).

Še enkrat naj poudarimo, da so smernice spisane na temelju mnenja strokovnjakov s področja možganske kapi ter da jasnih randomiziranih študij uporabe idarucizumaba pri bolnikih z akutno IMK ni.

V literaturi je vse več opisov varne in učinkovite IVT pri bolnikih na dabigatranu po obratu antikoagulacijske aktivnosti z idarucizumabom (9). Prvi primeri opisane učinkovite in varne IVT pri bolnikih na dabigatranu z akutno IMK po obratu antikoagulacijske aktivnosti z idarucizumabom so bili v literaturi opisani v letu 2014 (9). Po letu 2014 so sledile objave velikega števila primerov in kohort bolnikov. Največjo kohorto bolnikov opisujejo Nemci (10), v njej pa so zajeli 80 bolnikov z akutno IMK na dabigatranu, zdravljenih z IVT po obratu antikoagulacije z idarucizumabom, in dokazali visoko učinkovitost in varnost tega zdravljenja. V nemški kohorti so ugotovili, da je 78 % bolnikov doseglo mediano izboljšanje NIHSS za 7 točk ob odpustu in zmanjšanje mediane ocene mRS za 2 točki, nihče od bolnikov ni utrpel simptomatske znotrajlobanjske krvavitve (SICH), umrljivost pa je znašala 4 % (10). V sistematičnem preglednem članku vseh objavljenih primerov do oktobra 2020 sta bili učinkovitost in varnost zdravljenja z IVT po obratu antikoagulacije z idarucizumabom pri bolnikih na dabigatranu z akutno IMK potrjeni z 251 primeri (9). Na Kliničnem

oddelku za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo (KOVNINT) UKC Ljubljana imamo prav tako zelo dobre izkušnje z zdravljenjem bolnikov na dabigatranu z akutno IMK, ki so prejeli idarucizumab pred IVT.

BOLNIKI NA DABIGATRANU, KI UTRPIJO HEMORAGIČNO MOŽGANSKO KAP

Veliko bolj jasne so smernice zdravljenja bolnikov, ki prejemajo dabigatran in so utrpeli ZLK. ZLK sodijo med življenjsko ogrožajoče krvavitve. Primarni cilj zdravljenja bolnika z ZLK na peroralnem antikoagulacijskem zdravljenju je preprečitev povečanja volumna krvavitve z normalizacijo antikoagulacijske aktivnosti in znižanjem krvnega tlaka.

Smernice zdravljenja bolnikov na dabigatranu, ki utrpijo ZLK, so bistveno manj heterogene kot glede akutne IMK. Evropske ESO-smernice svetujejo aplikacijo idarucizumaba za obrat antikoagulacijske aktivnosti dabigatrana pri bolnikih z ZLK (7). Prav tako EHRA-smernice svetujejo uporabo idarucizumaba pri bolnikih, ki na dabigatranu utrpijo ZLK (6).

Podatki iz klinične prakse dokazujejo, da je uporaba idarucizumaba pri bolnikih na dabigatranu z ZLK učinkovita in varna (10, 11).

PREDLOG SLOVENSКИH SMERNIC OBRAVNAVE BOLNIKOV, KI NA DABIGATRANU UTRPIJO AKUTNO MOŽGANSKO KAP

Pri bolnikih, ki so zdravljeni z dabigatranom in utrpijo akutno nevrološko simptomatiko, je protokol obravnave enak kot pri bolnikih, ki ne prejemajo antikoagulacijske terapije.

V urgentni ambulantni je potreben odvzem krvi, ki poleg osnovnega nabora laboratorijskih preiskav vsebuje še določitev aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ), trombinskega časa (TT), dTT (Hemoclot oz. specifičen čas za dabigatran) ter ledvične funkcije (oGF).

1. Bolniki, ki utrpijo akutno IMK in so v časovnem oknu za IVT ter nimajo kontraindikacij za IVT

Če je od zadnjega odmerka dabigatrana minilo manj kot 48 ur ali če nimamo podatka, kdaj je bolnik zadnjič vzel dabigatran, ali pa so testi koagulacije patološki (torej povišane vrednosti Hemoclota, podaljšan APTČ), bi svetovali iv aplikacijo idarucizumaba v odmerku 5 gramov intravensko ter nato IVT in sprejem v enoto za možgansko kap (EMK).

Če je dokazana zapora velike možganske arterije, se svetuje poseg mehanične rekanalizacije (MeR). Pred posegom MeR AHA/ASA-smernice pri bolnikih, ki niso antikoagulirani, še vedno svetujejo IVT.

2. Bolniki, ki utrpijo ZLK

Če je od zadnjega odmerka dabigatrana minilo manj kot 48 ur ali če nimamo podatka, kdaj je bolnik zadnjič vzel dabigatran, ali pa so testi koagulacije patološki (torej povišane vrednosti Hemoclota, podaljšan APTČ), se svetuje iv aplikacija idarucizumaba v odmerku 5 gramov in sprejem v enoto za možgansko kap (EMK).

Ob ZLK je glede na lokacijo ZLK potreben tudi posvet z nevrokirurgom glede ev. kirurške evakuacije. Pri bolnikih s subarahnoidno krvavitvijo, kjer dokažemo anevrizmo, je nato potrebna izključitev anevrizme.

SKLEPNE MISLI, SPOROČILO

Idarucizumab je monoklonalno protitelo, ki se specifično in učinkovito veže na dabigatran in pri katerem z aplikacijo dosežemo takojšen obrat antikoagulacijske aktivnosti dabigatrana.

Bolnike, zdravljene z dabigatranom, ki utrpijo akutno IMK, je treba obravnavati kot bolnike, ki ne prejemajo antikoagulacijskega zdravljenja. Če je bolnik v časovnem oknu za IVT, je treba opraviti ustrezno slikovno diagnostiko, vključno s CT-glave, CT-perfuzijo in CT-angiografijo vratnega in možganskega žilja. Potreben je tudi odvzem testov koagulacije, vključno s APTČ in Hemoclotom.

Svetovan algoritem zdravljenja za bolnike z akutno IMK, ki so v časovnem oknu za IVT in so dabigatran vzeli pred manj kot 48 urami od nastanka nevrološke simptomatike ali pri katerih nimamo podatka, kdaj je bolnik vzel zadnji odmerek dabigatrana ali pa je Hemoclot podaljšan, je svetovana iv aplikacija idarucizumaba in nato zdravljenje z IVT.

Bolnikom, ki redno prejemajo dabigatran in utrpijo ZLK in pri katerih je od zadnjega zaužitega odmerka dabigatrana preteklo manj kot 48 ur oz. pri katerih nimamo podatka o zadnjem odmerku zaužitega dabigatrana ali pa je Hemoclot podaljšan, je svetovano zdravljenje z idarucizumabom ter nato kirurška evakuacija ZLK, če je indicirano.

Bolnike tako z akutno IMK kot ZLK je treba sprejeti v EMK.

LITERATURA

1. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009;361:1200–2.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
4. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal-Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431–41.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T. 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:e46–e110.
6. Steffel J, Verhame P, Potpara T, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2018, Volume 39, Issue 16, Pages 1330–93.
7. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6(1):I–LXII.
8. Toyoda K, Yamagami H, Koga M. Consensus Guides on Stroke Thrombolysis for Anticoagulated Patients from Japan: Application to Other Populations. *J Stroke* 2018;20(3):321–31.
9. Frol S, Sagris D, Šabovič M, et al. Intravenous thrombolysis after dabigatran reversal by idarucizumab: a systematic review of the literature. *Front Neurol* 2021; doi: 10.3389/fneur.2021.666086
10. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial haemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases. *Int J Stroke* 2020;12:589–96.
11. Frol S, Sagris D, Šabovič M, Ntaios G, Oblak JP. Dabigatran Reversal With Idarucizumab and In-Hospital Mortality in Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review of Real-Life Data From Case Reports and Case Series. *Front Neurol* 2021;12:727403.



UPDATED ESO GUIDELINES FOR LONG-TERM SECONDARY PREVENTION AFTER ISCHAEMIC STROKE OR TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK

POSODOBLJENE SMERNICE ESO ZA DOLGOROČNO SEKUNDARNO PREVENTIVO PO ISHEMIČNI MOŽGANSKI KAPI ALI PREHODNEM ISHEMIČNEM NAPADU

Anita Arsovska

SUMMARY

European Stroke Organisation (ESO) guidelines on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack were published in 2022. They aim to standardise long-term pharmacological treatment to reduce the burden of recurrent stroke in Europe. New guidelines focus on pharmacological management of blood pressure (BP), diabetes mellitus, lipid levels and antiplatelet therapy for the prevention of recurrent stroke and other important outcomes in people with ischaemic stroke or transient ischaemic attack (TIA). They were developed through ESO standard operating procedures and the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology. The guidelines recommend: BP lowering treatment to a target of use of combination treatment for BP control; consideration of ezetimibe or PCSK9 inhibitors when lipid targets are not achieved; consideration of use of low-dose DOACs in addition to an antiplatelet in selected groups of people with coronary or peripheral artery disease and aiming for an HbA1c level of <53mmol/mol (7%) in people with diabetes mellitus.

Keywords: antiplatelets, European Stroke Organization (ESO), guidelines, recommendations, secondary prevention, stroke, transient ischemic attack (TIA)

POVZETEK

Smernice Evropske organizacije za možgansko kap (ESO) za dolgoročno farmakološko sekundarno preventivo po ishemični možganski kapi ali prehodnem ishemičnem napadu (TIA) so bile objavljene leta 2022. Njihov namen je standardizirati dolgotrajno farmakološko zdravljenje za zmanjšanje posledic ponavljajoče se možganske kapi v Evropi. Nove smernice se osredotočajo na farmakološko obvladovanje krvnega tlaka, sladkorne bolezni, ravni serumskih lipidov in antitrombotične terapije za preprečevanje ponovne možganske kapi in drugih pomembnih izidov pri ljudeh z ishemično možgansko kapjo ali TIA. Razvili so jih s standardnimi operativnimi postopki ESO in metodologijo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Smernice priporočajo: zdravljenje za znižanje

krvnega tlaka do cilja uporabe kombiniranega zdravljenja za nadzor krvnega tlaka; razmislek o uporabi ezetimiba ali zaviralcev PCSK9, kadar cilji lipidov niso doseženi; premislek o uporabi nizkih odmerkov novih antikoagulanov poleg antiagregacijskega zdravila pri izbranih skupinah ljudi s koronarno ali periferno arterijsko boleznijo in doseganje ravni HbA1c <53 mmol/mol (7 %) pri ljudeh s sladkorno boleznijo.

Ključne besede: antitrombotiki, Evropska organizacija za možgansko kap (ESO), možganska kap, sekundarna preventiva, smernice, priporočila, tranzitorna ishemična ataka (TIA)

INTRODUCTION

European Stroke Organisation (ESO) guidelines on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack were published in 2022 (1). They aim to standardise long-term pharmacological treatment to reduce the burden of recurrent stroke in Europe. New guidelines focus on pharmacological management of blood pressure (BP), diabetes mellitus, lipid levels and antiplatelet therapy for the prevention of recurrent stroke and other important outcomes in people with ischaemic stroke or transient ischaemic attack (TIA).

MATERIAL AND METHODS

The guidelines were developed through ESO standard operating procedures and the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology. They address 13 PICO questions (1):

- 1) In people with a history of ischaemic stroke or TIA, does blood pressure lowering treatment compared to no blood pressure lowering treatment reduce the risk of any recurrent stroke?
- 2) In people with a history of ischaemic stroke or TIA starting antihypertensive therapy, does use of out-of-office blood pressure measurements compared to clinic measurements provide better long-term control of blood pressure?
- 3) In people with a history of ischaemic stroke or TIA starting or increasing antihypertensive therapy, does treating to a more intensive (i.e., blood pressure <130/80) versus less intensive (<140/90mmHg) target reduce the risk of recurrent stroke?
- 4) In people with a history of ischaemic stroke or TIA starting antihypertensive therapy, does initiation of two blood pressure lowering medications compared to monotherapy reduce the risk of recurrent stroke?
- 5) In people with ischaemic stroke or TIA does use of an HMGCoA reductase inhibitor compared to no lipid-lowering therapy reduce the risk of recurrent stroke?

- 6) In people with ischaemic stroke or TIA does working to an intensive cholesterol treatment target, compared to a less intensive target, reduce the risk of recurrent stroke?
- 7) In people with a previous ischaemic stroke or TIA who do not achieve recommended LDL-C targets despite taking a maximally tolerated dose of a HMGCoA reductase inhibitor for at least 6 weeks, is the addition of ezetimibe and/or a PCSK9-inhibitor superior to an HMGCoA reductase inhibitor alone to reduce the risk of recurrent stroke?
- 8) In people with ischaemic stroke or TIA, does long-term antiplatelet therapy compared to no antiplatelet therapy reduce the risk of recurrent stroke?
- 9) In people with TIA and ischaemic stroke, does treatment with dual antiplatelet therapy for longer than 90 days with aspirin plus clopidogrel or aspirin plus dipyridamole, compared to a single antiplatelet, reduce the risk of recurrent stroke?
- 10) In people with ischaemic stroke or TIA and atherosclerosis, with no other indication for anticoagulation, does antiplatelet therapy combined with a low-dose direct oral anticoagulant compared to antiplatelet therapy alone reduce the risk of recurrent stroke?
- 11) In people with an embolic stroke of undetermined source (ESUS) does treatment with a direct oral anticoagulant drug compared to an antiplatelet reduce the risk of recurrent stroke?
- 12) In people with diabetes mellitus and ischaemic stroke or TIA, does intensive control of glycated haemoglobin level (HbA1c) compared to less intensive HbA1c control reduce the risk of recurrent stroke?
- 13) In people with ischaemic stroke or TIA, does use of pioglitazone compared to no pioglitazone reduce the risk of recurrent stroke?

RESULTS

The following is the summary of the ESO recommendations.

1. In people with a history of ischaemic stroke or TIA, does blood pressure lowering treatment compared to no blood pressure lowering treatment reduce the risk of any recurrent stroke?

The authors performed a meta-analysis of data from nine trials and found a significant reduction in the odds of recurrent stroke by almost 20% (OR 0.81, 95% CI 0.71–0.92, $p=0.002$) with BP lowering treatment (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). The use of BP lowering treatment would be expected to lead to 17 fewer strokes per 1000 people treated. On meta-analysis of data from three trials there was a non-significant reduction in ischaemic stroke (OR 0.85, 95% CI 0.68–1.050, $p=0.13$) (3, 4, 11). On meta-analysis of data from two trials there was a non-significant reduction in haemorrhagic stroke (OR 0.66, 0.38–1.13,

$p=0.13$) but certainty was rated as very low due to a small number of events (3, 4).

ESO evidence-based recommendation: In people with previous ischaemic stroke or TIA, ESO recommends blood pressure lowering treatment to reduce the risk of recurrent stroke. Quality of evidence is high, and the strength of recommendation is strong for intervention.

2. In people with a history of ischaemic stroke or TIA starting antihypertensive therapy, does use of out-of-office blood pressure measurements compared to clinic measurements provide better long-term control of blood pressure?

The authors identified three trials comparing out-of-office BP measurements versus in office BP measurements in people after stroke or TIA (12, 13, 14). On meta-analysis of data from these three trials, there was no significant mean between-group difference (-2.34mmHg , 95% CI -1.45 to 6.13 , $p=0.227$) in BP. There was no substantial heterogeneity ($I^2=26$, $p=0.26$) between the trials, and an exploratory analysis removing TASMIN-SR resulted in a smaller mean difference (MD 1.15 , 95% CI -1.96 to 4.27) with no residual heterogeneity ($I^2=0$). The level of certainty was rated as low due to imprecision.

ESO expert consensus statement: In people with previous ischaemic stroke or TIA, the authors support the use of out of office blood pressure measurements wherever feasible, to achieve better long-term control of blood pressure. In adult people with ischaemic stroke or TIA there is continued uncertainty over the use of out-of-office blood pressure measurements.

3. In people with a history of ischaemic stroke or TIA starting or increasing antihypertensive therapy, does treating to a more intensive (i.e., blood pressure $<130/80$) versus less intensive ($<140/90\text{mmHg}$) target reduce the risk of recurrent stroke?

For this question the authors identified three trials in which an intensive BP reduction strategy was compared with a standard BP target and reported risk of recurrent stroke in people with a history of stroke or TIA (15, 16, 17). On meta-analysis of data from three trials there was a significant reduction in recurrent stroke with intensive BP treatment compared with a standard BP reduction strategy (OR 0.79 , 95% CI 0.64 – 0.98 , $p=0.029$). Use of an intensive blood pressure target would be expected to lead to 17 fewer cases of stroke per 1000 treated. There was a non-significant reduction in ischaemic stroke with intensive BP treatment on meta-analysis of data from three trials (OR 0.87 , 95% CI 0.69 – 1.09 , $p=0.228$) (15, 16, 17). On meta-analysis of data from two trials, there was a significant reduction in haemorrhagic stroke with intensive BP reduction (OR 0.25 , 95% CI 0.07 – 0.90 , $p=0.033$) (15, 17). There was no

significant difference between intensive and standard BP reduction groups for poor outcome defined as a mRS score ≥ 3 (OR 0.82, 95% CI 0.54–1.25).

The authors point out that a more cautious approach to intensive blood pressure lowering may be warranted in people with bilateral, severe carotid stenosis, older age, cognitive impairment or pre-existing renal disease. They rated the quality of evidence as moderate, although it was high for the outcome of any stroke.

4. In people with a history of ischaemic stroke or TIA starting antihypertensive therapy, does initiation of two blood pressure lowering medications compared to monotherapy reduce the risk of recurrent stroke?

The authors did not identify any trials in which initiation of a combination of antihypertensive medications was directly compared to initiation of a single agent in the secondary prevention of stroke or TIA, and no trial in which a specific combination of blood pressure lowering medications was compared to another combination of blood pressure lowering medications. The perindopril protection against recurrent stroke (PROGRESS) trial was the only trial identified that randomised participants to a defined combination treatment, but the treating physician had discretion to choose whether monotherapy or combination treatment was used (2). The combination treatment was associated with a greater reduction in blood pressure compared to placebo (12.5/5.0mmHg) than monotherapy treatment versus placebo (4.9/2.8mmHg), as well as a proportionately greater relative reduction in the risk of recurrent stroke (43% vs 5%). The authors conclude that in people with previous ischaemic stroke or TIA, there are insufficient data to provide a recommendation for the PICO question. Where possible, combination treatment should be provided as a single tablet where possible, to improve adherence.

ESO expert consensus statement: In people with ischaemic stroke or TIA, the authors support initiation of a combination of two blood pressure lowering drugs to reduce the risk of recurrent stroke, with consideration of monotherapy where there are potential risks of hypotension, such as in frail, elderly people and people with borderline hypertension. In adult people with ischaemic stroke or TIA there is continued uncertainty over the initiation of two blood pressure lowering medications compared to monotherapy.

5. In people with ischaemic stroke or TIA does use of an HMGCoA reductase inhibitor compared to no lipid-lowering therapy reduce the risk of recurrent stroke?

The authors found five trials which directly addressed this PICO question (18, 19, 20, 21, 22). On meta-analysis of data from two trials, there was a

significant reduction in the rate of ischaemic stroke in people treated with a HMGCoA reductase inhibitor compared to no lipid-lowering therapy (OR 0.79, 95% CI 0.67–0.92; equivalent to 20 fewer events per 1000, 95% CI from 30 fewer to 7 fewer) (18, 23). The level of certainty was rated as high. On meta-analysis of data from three trials there was a significant increase in the rate of haemorrhagic stroke in people treated with HMGCoA reductase inhibitors compared to no lipid-lowering therapy (OR 1.55, 95% CI 1.09– 2.21); equivalent to six more events per 1000 (from 1 more to 14 more) (18, 19, 20). The level of certainty was rated as high. On meta-analysis of data from two trials, there was a significant reduction in the rate of any major cardiovascular event in people treated with a HMGCoA reductase inhibitor compared to no lipid-lowering therapy (OR 0.78, 95% CI 0.70–0.87); equivalent to 40 fewer per 1000 (from 55 fewer to 22 fewer) (18, 23). The level of certainty was rated as high.

Overall, the authors rated the quality of evidence as high. High quality evidence suggests that use of a HMGCoA reductase inhibitor reduces risk of ischaemic stroke and major cardiovascular events in people with previous ischaemic stroke or TIA.

6. In people with ischaemic stroke or TIA does working to an intensive cholesterol treatment target, compared to a less intensive target, reduce the risk of recurrent stroke?

The authors found one randomised trial which directly addressed this question. The Treat Stroke to Target trial showed a significant reduction in the risk of major cardiovascular events (HR 0.78, 95% CI 0.61–0.98; $p=0.04$) in the intensive treatment group (24). There was a non-significant reduction in risk of cerebral infarction or intracranial haemorrhage (HR 0.82, 95% CI 0.63–1.07). There were also non-significant reductions in MI, (HR 0.64, 95% CI 0.37–1.13), cerebral infarction or TIA (HR 0.97, 95% CI 0.73– 1.30), total mortality and cardiovascular mortality (HR 0.69, 95% CI 0.40–1.18). There was a non-significant increase in intracranial haemorrhage (HR 1.38, 95% CI 0.68–2.82).

ESO evidence-based recommendation: in people with ischaemic stroke or TIA, the authors recommend aiming for an LDL cholesterol level of $< 1.8\text{mmol/l}$ (70mg/dl) to reduce the risk of major cardiovascular events. The quality of evidence is moderate and the strength of recommendation is strong for intervention.

7. In people with a previous ischaemic stroke or TIA who do not achieve recommended LDL-C targets despite taking a maximally tolerated dose of a HMGCoA reductase inhibitor for at least 6 weeks, is the addition of ezetimibe and/or a PCSK9-inhibitor superior to an HMGCoA reductase inhibitor alone to reduce the risk of recurrent stroke?

The authors did not identify any randomised controlled trial that directly compared the add-on therapy with ezetimibe and/or PCSK-9 inhibitor versus HMGCoA reductase inhibitor alone in people with a history of ischaemic stroke or TIA. However, subgroup analyses of three randomised clinical trials, mostly in people with coronary heart disease have indirectly addressed the PICO question (25, 26, 27). On meta-analysis of data from the subgroup of participants with history of cerebrovascular disease from the above three trials, there was no significant reduction in any stroke with add-on therapy with ezetimibe and/or PCSK9-inhibitor (HR 0.81, 95% CI 0.64–1.04) (25, 26, 27). The level of certainty was rated as low. On meta-analysis of data from two trials, there was no significant reduction in ischaemic stroke (HR 0.72, 95% CI 0.41–1.25) with add on therapy and there was no difference in rate of haemorrhagic stroke (HR 1.11, 95% CI 0.57–2.14) (28, 29). The level of certainty for these outcomes was rated as low. On meta-analysis of data from two trials, there was a significant reduction in major cardiovascular events (HR 0.83, 95% CI 0.72–0.96) and myocardial infarction (HR 0.78, 95% CI 0.62–0.99) with add on therapy (28, 29). There was little evidence of heterogeneity, and the level of certainty was rated as high.

ESO expert consensus statement: There is insufficient evidence to support a recommendation concerning add-on therapy with ezetimibe and/or PCSK9-inhibitor to reduce risk of recurrent stroke in people with ischaemic stroke or TIA who do not achieve the recommended LDL-C targets despite taking maximally tolerated dose of a HMGCoA reductase inhibitor for at least 6 weeks.

8. In people with ischaemic stroke or TIA, does long-term antiplatelet therapy compared to no antiplatelet therapy reduce the risk of recurrent stroke?

For this PICO question, 11 studies were included (30–40). Eight trials compared aspirin to placebo (30–37), one trial compared cilostazol with placebo (40) and one compared ticlopidine versus placebo (39). One trial compared aspirin and dipyridamole to placebo (35) and one trial included an aspirin and dipyridamole arm as well as an aspirin monotherapy arm (38). On meta-analysis of data from nine trials antiplatelet therapy reduced the risk of any stroke (OR 0.82, 95% CI 0.73–0.92, $I^2=0\%$) (30, 32, 33, 35, 37–41). The level of certainty was rated as high. Use of an antiplatelet would be expected to lead to 24 fewer cases of stroke per 1000 treated. On meta-analysis of data from five trials, 82,84–86,89 antiplatelet therapy reduced the risk of ischaemic stroke

(OR 0.67, 95% CI 0.54–0.85, $I^2=11.4\%$) (30, 32–34, 37). On meta-analysis of data from seven trials antiplatelet therapy reduced the risk of major cardiovascular events (OR 0.78, 95% CI 0.67–0.90, $I^2=44\%$) (32, 34, 36–40). On meta-analysis of data from three trials, antiplatelet therapy increased the risk of a major bleeding episode (OR 2.51, 95% CI 1.42–4.42, $I^2=0\%$) (37–39). Use of an antiplatelet would be expected to lead to nine more cases of major bleeding per 1000 treated.

Evidence-based recommendation: In people with previous ischaemic stroke or TIA, the authors recommend long-term use of antiplatelet therapy to reduce the risk of recurrent stroke. Quality of evidence is moderate and the strength of recommendation is strong for intervention.

9. In people with TIA and ischaemic stroke, does treatment with dual antiplatelet therapy for longer than 90 days with aspirin plus clopidogrel or aspirin plus dipyridamole, compared to a single antiplatelet, reduce the risk of recurrent stroke?

For this specific question, six studies were included in the qualitative and quantitative synthesis (38, 42–46). In the meta-analysis including five randomised controlled trials, use of dual antiplatelets did not significantly reduce the risk of recurrent stroke, but there was a significant reduction in the risk of ischaemic stroke (OR=0.92, 95% CI 0.85–0.99) (38, 42–45). The level of certainty was rated as very low due to imprecision and inconsistency. However, in three randomised controlled trials, use of dual antiplatelets was associated with a significantly increased risk of haemorrhagic stroke (43, 44, 46). The level of certainty was rated as high. The use of DAPT would be expected to lead to four more cases of haemorrhagic stroke per 1000 treated.

Evidence-based recommendation: In people with previous ischaemic stroke or TIA, the authors recommend against use of dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in the long-term and recommend use of single antiplatelet to reduce the risk of recurrent stroke. Quality of evidence is very low and the strength of recommendation is weak against intervention.

10. In people with ischaemic stroke or TIA and atherosclerosis, with no other indication for anticoagulation, does antiplatelet therapy combined with a low-dose direct oral anticoagulant compared to antiplatelet therapy alone reduce the risk of recurrent stroke?

The authors did not find any randomised trials which directly addressed this question in this population. One trial addressed this treatment in people with other types of cardiovascular disease, where three treatment strategies were compared (47). These were rivaroxaban 2.5mg twice daily plus aspirin 100mg, rivaroxaban 5mg twice daily and aspirin 100mg daily. The combination

of rivaroxaban plus aspirin reduced the risk of the primary outcome of cardiovascular death, stroke myocardial infarction compared to aspirin alone (HR 0.76, 95% CI 0.66–0.86, $p<0.001$). Rivaroxaban was not superior to aspirin alone. The risk of stroke was reduced by the combination of rivaroxaban plus aspirin compared to aspirin alone (HR 0.58, 95% CI 0.44–0.76) with an absolute risk reduction of 0.7%. The risk of ischaemic stroke was also reduced (HR 0.51, 95% CI 0.38–0.68). There was no significant increase in the risk of haemorrhagic stroke (HR 1.49, 95% CI 0.67–3.31) but there were few events and a potentially important increase cannot be excluded. An exploratory analysis showed that the combination of rivaroxaban plus aspirin reduced the risk of cardioembolic stroke and embolic stroke of undetermined source (48). A recent systematic review and meta-analysis on low dose direct oral anticoagulation therapy combined with antiplatelet therapy in people with cardiovascular disease included seven randomised trials (49). There was a trend towards a reduction in risk of stroke on meta-analysis (IRR 0.73, 95% CI 0.53–1.01, random effects model) with combination therapy. There was no increased risk of intracranial haemorrhage.

Expert consensus statement: The use of antiplatelet therapy combined with a low-dose direct oral anticoagulant (rivaroxaban) can be considered to optimise treatment of coronary artery disease or peripheral arterial disease in people with a history of ischaemic stroke or TIA more than 1 month previously. It should not be considered in people with ischaemic stroke or TIA who do not have coronary artery disease or peripheral arterial disease. In adult people with ischaemic stroke or TIA there is continued uncertainty over the use of use of antiplatelet therapy combined with a low-dose direct oral anticoagulant.

11. In people with an embolic stroke of undetermined source (ESUS) does treatment with a direct oral anticoagulant drug compared to an antiplatelet reduce the risk of recurrent stroke?

For this specific PICO question, two studies were included in the analysis that compared use of rivaroxaban and dabigatran to aspirin in people with ESUS, respectively (50, 51). On meta-analyses of data from these two trials, there was no difference in the rate of any stroke (OR 0.96, 95% CI 0.75–1.22). The level of certainty was rated as low. There was also no difference in the rate of ischaemic stroke (OR 0.92, 95% CI 0.76–1.10). The rate of haemorrhagic stroke was increased in one trial but on meta-analysis of data from the two trials, the rate of intracranial bleeding (OR 1.87, 95% CI 0.48–7.26) and major bleeding episodes (OR 1.78, 95% CI 0.80–3.94) were not significantly increased.

ESO evidence-based recommendation: In people with an embolic stroke of undetermined source, ESO guidelines suggest use of antiplatelet therapy and not a DOAC to reduce the risk of recurrent stroke. The quality of evidence is low, and the strength of recommendation is weak against intervention.

12. In people with diabetes mellitus and ischaemic stroke or TIA, does intensive control of glycated haemoglobin level (HbA1c) compared to less intensive HbA1c control reduce the risk of recurrent stroke?

For this specific question, the authors were not able to identify any randomized controlled trials specifically designed to test the effect of the intensive control of glycaemia on risk of recurrent stroke in people with ischaemic stroke or TIA and diabetes mellitus. Several trials have reported the effect of intensive glycaemic control on cardiovascular events in other populations of people with diabetes mellitus (52–56). A meta-analysis of seven trials of intensive glucose control versus conventional glucose control found that intensive glucose control led to a reduction in major cardiovascular events of 10% (RR 0.90, 95% CI 0.85–0.96, $p < 0.001$) (57). The authors conclude that there is insufficient evidence to support a recommendation concerning intensive glucose control to prevent recurrent stroke in people with previous history of ischaemic stroke or TIA. But the expert consensus statement is that in people with ischaemic stroke or TIA and diabetes mellitus, they support aiming for an HbA1c level of $< 53 \text{ mmol/mol}$ (7%, 154mg/dl) to reduce risk of microvascular and macrovascular complications. This target may need to be individualised based on duration of diabetes, age and comorbidities. In adult people with ischaemic stroke or TIA there is continued uncertainty over the role of intensive control of glycated haemoglobin level (HbA1c) compared to less intensive HbA1c control.

13. In people with ischaemic stroke or TIA, does use of pioglitazone compared to no pioglitazone reduce the risk of recurrent stroke?

For this specific question, the authors identified three randomised controlled trials that included people with ischaemic stroke or TIA treated with pioglitazone and a control group (58, 59, 60). The meta-analysis of these three studies showed a significant reduction in risk of any stroke with pioglitazone (HR 0.70, 95% CI 0.52– 0.95, $p = 0.021$). This finding is similar to that of a previous meta-analysis and the effect was consistent across all included studies (61). The level of certainty was rated as moderate. Use of pioglitazone would be expected to lead to 25 fewer cases of stroke per 1000 treated

ESO evidence-based recommendations are that in people with ischaemic stroke or TIA, who have insulin resistance or type 2 diabetes mellitus, pioglitazone should be used to reduce risk of recurrent stroke. The quality of evidence is moderate and the strength of recommendation is weak for intervention.

The authors also point out that pioglitazone is not widely used for secondary prevention of stroke, despite the results of the trials, largely because of reported side effects. Pioglitazone increases risk of weight gain, bone fracture, heart failure and bladder cancer. Therefore, pioglitazone should only be used

after careful consideration of risk of fracture, bladder cancer and heart failure and counselling of the person.

CONCLUSION

These guidelines aim to assist physicians in decision-making regarding pharmacological interventions for the secondary prevention of recurrent stroke after ischaemic stroke or TIA.

REFERENCES

1. Dawson J, Béjot Y, Christensen LM et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *European Stroke Journal* 2022, Vol. 7(3) I-XLI. DOI: 10.1177/23969873221100032.
2. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
4. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–37.
5. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA* 1974; 229: 409–418.
6. PATS, Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J* 1995; 108: 710–7.
7. 26. Gayet JL. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized doubleblind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 1771.
8. The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 543–8.
9. Eriksson S, Olofsson B and Wester P. Atenolol in secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 21–5.
10. Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. The felodipine event reduction (FEVER) study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157–72.
11. Martí Massó JF and Lozano R. Nicardipine in the prevention of cerebral infarction. *Clin Ther* 1990; 12: 344–51.
12. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 799–808.
13. Kerry SM, Markus HS, Khong TK, et al. Home blood pressure monitoring with nurse-led telephone support among patients with hypertension and a history of stroke: a community-based randomized controlled trial. *Can Med Assoc J* 2013; 185: 23–31.
14. Davison WJ, Myint PK, Clark AB, et al. Does self-monitoring and self-management of blood pressure after stroke or transient ischemic attack improve control? TEST-BP, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2018; 203: 105–8.
15. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–15.

16. Mant J, McManus RJ, Roalfe A, et al. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention after Stroke—Blood pressure) randomised controlled trial. *BMJ* 2016; 352: i708.
17. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019; 76: 1309–18.
18. Collins R, Armitage J, Parish S, et al.; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–67.
19. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. Highdose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
20. Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, et al. The Japan statin treatment against recurrent stroke (J-STARS): a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *EBioMedicine* 2015; 2: 1071–8.
21. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216–23.
22. White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 317–26.
23. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007; 38: 3198–204.
24. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020; 382: 9–19.
25. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107.
26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
27. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
28. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved reduction of outcomes: vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017; 136: 2440–50.
29. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. Stroke Prevention with the PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin-Kexin Type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke* 2020; 51: 1546–54.
30. Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, et al. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia (AITIA study). *Thromb Haemost* 1979; 41: 135–41.
31. Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299: 53–9.
32. Boussier MG, Eschwege E, Haguenau M, et al. “Aicla” controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 5–14.
33. Sorensen PS, Pedersen H, Marquardsen J, et al. Acetylsalicylic acid in the prevention of stroke in patients with reversible cerebral ischemic attacks. A Danish cooperative study. *Stroke* 1983; 14: 15–22.
34. A Swedish Cooperative Study. High-dose acetylsalicylic acid after cerebral infarction. *Stroke* 1987; 18: 325–34.
35. ESPS Group. European stroke prevention study. *Stroke* 1990; 21: 1122–30.
36. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044–54.

37. The Salt Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345–9.
38. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.
39. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215–20.
40. Gotto F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147–57.
41. Gotto F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147–57.
42. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–7.
43. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
44. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al.; The SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817–25.
45. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al.; ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–73.
46. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238–51.
47. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.
48. Perera KS, Ng KKH, Nayar S, et al. Association between low-dose rivaroxaban with or without aspirin and ischemic stroke subtypes: a secondary analysis of the COMPASS Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 43–8.
49. Galli M, Capodanno D, Benenati S, et al. Efficacy and safety of dual pathway inhibition in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* Epub ahead of print 19 June 2021. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab043.
50. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019; 7: 147–201.
51. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019; 380: 1906–17.
52. 116. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
53. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
54. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
55. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
56. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.

57. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN, et al. Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Med* 2010; 42: 305–15.
58. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone clinical trial in macroVascular events 04). *Stroke* 2007; 38: 865–73.
59. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321–31.
60. Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, et al. Effects of pioglitazone for secondary stroke prevention in patients with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes: the J-SPIRIT Study. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 1305–16.
61. Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T, et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 563–73.



ISHEMIČNA MOŽGANSKA KAP PRI MLADIH ISCHAEMIC STROKE IN THE YOUNG

Igor Rigler, Janja Pretnar – Oblak

POVZETEK

Vzroki ishemične možganske kapi pri mladih so številni in zelo raznoliki. Mlajši bolniki v primerjavi s starejšimi običajno zahtevajo bolj poglobljeno in obsežnejšo diagnostično obravnavo. Pomembno je, da se zavedamo, da je poglobljena diagnostika smiselna, saj je mogoče mnogo primerov ponovne ishemične možganske kapi preprečiti. Najpogostejši vzroki ishemične možganske kapi pri mladih so disekcija zunajlobanjskih arterij, kardioembolizem, prezgodnja ateroskleroza, hematološke in imunološke motnje ter migrena. Tudi zloraba drog postaja vse bolj pomemben vzrok kapi. Tveganje je nekoliko povečano v nosečnosti. Izolirani angiitis osrednjega živčnega sistema, dedne motnje vezivnega tkiva in druge genetsko pogojene bolezni (Fabryjeva bolezen, CADASIL, mitohondrijske citopatije itd.) so redke, a prav tako pomemben vzrok ishemične možganske kapi. Diagnostika ishemične možganske kapi pri mladih sodi v okvir terciarnega centra oziroma jo najbolje opravi nevrolog, specializiran za vaskularno nevrologijo. Če kljub obširni diagnostiki vzroka ishemične možganske kapi ne pojasnimo, je tveganje za ponovno možgansko kap običajno nizko. Za uspešno vključevanje mladih bolnikov po kapi nazaj v njihovo okolje je bistvena intenzivna in včasih dolgotrajna rehabilitacija. Kljub temu da je rehabilitacijski potencial pri mlajših bolnikih zelo ugoden, slednji posledice ishemične možganske kapi pogosto čutijo vse življenje.

Ključne besede: disekcija vratnih arterij, genetski vzroki možganske kapi, ishemična možganska kap, kardioembolizem, migrena, prezgodnja ateroskleroza, rehabilitacija po možganski kapi

SUMMARY

The causes of ischaemic stroke in young people are numerous and diverse. Younger patients require a more comprehensive diagnostic evaluation compared with older ones. It is important to be aware that in-depth diagnostics make sense, since in most cases recurrent stroke can be prevented. The most common causes of ischaemic stroke in the young are dissection of the neck arteries, cardio-embolism, premature atherosclerosis, haematological disorders, immunological disorders and migraine. In addition, drug abuse is becoming an increasingly important cause of stroke. The risk slightly increases during pregnancy. Isolated angiitis of the central nervous system, heritable disorders of the connective tissue and other genetically determined disorders (Fabry disease, CADASIL, mitochondrial cytopathy, etc.) are rare, yet important causes of ischaemic stroke as well. The diagnostic workup of ischaemic stroke in young patients should optimally be managed in a tertiary

centre by a neurologist specializing in vascular neurology. In case the cause remains unknown despite extensive diagnostics, the risk of recurrent stroke is usually low. After a stroke, intensive and sometimes long-term rehabilitation is necessary for a successful reintegration of young patients in their environment. Although rehabilitation potential in younger patients is usually favourable, patients often feel the consequences of a stroke for the rest of their lives.

Keywords: cardio-embolism, dissection of the neck arteries, genetic causes of stroke, ischaemic stroke, migraine, premature atherosclerosis, stroke rehabilitation

UVOD

Možganska kap (MK) je drugi najpogostejši vzrok smrti in najpogostejši vzrok invalidnosti v svetu (1), ki predstavlja ogromen ekonomski strošek za večino držav. Običajno so bolniki starejši, lahko pa možganska kap doleti tudi mlade. Letna incidenca MK pri mladih se je v zadnjem času povečala. Ameriška študija kaže, da je incidenca s 17/100.000 v letu 1993 porasla na 28/100.000 v letu 2015 (2). Porast pripisujejo nezdravemu načinu življenja in epidemiji debelosti, ki se vse pogosteje pojavlja tudi v nerazvitem svetu.

Za razliko od starejših je pri mladih odstotek hemoragičnih MK večji, saj je ishemična možganska kap (IMK) prisotna le v 50 % primerov (2). Pred 30. letom pogosteje zbolevajo ženske, po 44. letu pa je IMK pogostejša pri moških (2).

Večina raziskav postavlja mejo za mladega bolnika z IMK pri 45. letu. V poznejših letih incidenca eksponentno naraste, spekter vzrokov se zoži, vse pomembnejši vzrok pa postaja ateroskleroza. Pestrost vzrokov IMK pri mladih bolnikih je bistveno večja kot pri starejših. Pri starejših bolnikih z IMK velik delež predstavljata kardiogeni embolizem in degenerativna aterosklerotična bolezen, pri mlajših bolnikih pa so vzroki pogosto drugačni (2, 3). Težavo predstavlja slabo poznavanje genetskih dejavnikov. Z natančno diagnostično obravnavo lahko vzrok IMK pri mlajših večinoma opredelimo.

GLAVNI VZROKI ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI PRI MLADIH

Disekcija zunajlobanjskih arterij

Disekcijo zunajlobanjskih arterij najpogosteje povezujemo s poškodbo. Poškodba je sicer možen vzrok nastanka disekcije, pogosteje pa do disekcije pride pri posameznikih z nagnjenostjo k boleznim veziva že ob minimalni poškodbi ali celo spontano. Etiološko disekcija karotidne in vertebralne arterije najpogosteje ostane nepojasnjena. Redko je povezana z opredeljenimi boleznimi vezivnega tkiva, kot so sindrom Ehlers-Danlos tipa IV, Marfanov sindrom, avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic in

osteogenesis imperfecta tipa I (4). Čeprav te dedne bolezni veziva najdemo le pri 1–5 % bolnikov z disekcijo, ima kar petina klinično razpoznavno, za zdaj še neimenovano bolezen vezivnega tkiva. Približno 5 % bolnikov s spontano disekcijo karotidnih in vertebralnih arterij ima vsaj enega svojca, ki je imel spontano disekcijo aorte ali njenih vej.

Disekcija se začne z raztrganino v steni ene od glavnih vratnih arterij. Kri nato vstopi v arterijsko steno, razpre plasti žilne stene in povzroči bodisi zožitev bodisi anevrizmatsko razširjenje žile. Incidenca disekcije karotidne arterije je 2,5–3/100.000 na leto, disekcija vertebralne arterije pa 1,5–2/100.000 na leto (5, 6). Po eni strani je to precej redka bolezen, po drugi pa eden najpogostejših vzrokov IMK pri mladih. V starostni skupini 15–45 let je disekcija karotidne arterije vzrok 10–25 % IMK. IMK se lahko pojavi nekaj dni ali celo en mesec po disekciji zaradi embolizacije iz raztrgane svetline. Najbolj tipična lokalna simptoma sta bolečina v vratu in polovici glave ter ipsilateralni Hornerjev sindrom. Lahko se pojavi tudi pareza spodnjih možganskih živcev (IX, X, XII). Disekcija vertebralne arterije povzroči bolečino v vratu, poleg tega pa se lahko pojavijo znaki in simptomi IMK v posteriorni cirkulaciji. Če disekcija sega intrakranialno, lahko pride tudi do krvavitve v subarahnoidni prostor.

Za postavitev diagnoze kot presejalno metodo uporabljamo ultrazvok in CTA vratnih arterij, za dokončno potrditev pa MRT glave in vratu.

Za zdravljenje akutne IMK zaradi disekcije danes uporabljamo enake načine zdravljenja kot ob IMK zaradi drugih razlogov, to je intravensko trombolizo in/ali mehansko rekanalizacijo. Za preprečevanje ponovne možganske kapi uporabljamo bodisi antiagregacijsko terapijo z aspirinom bodisi dvojno antiagregacijsko terapijo z aspirinom in klopidogetrelom. Zelo redko bolnikom predpišemo antikoagulacijsko zdravljenje (nizkomolekularni heparin in pozneje varfarin še šest mesecev), saj so študije pokazale, da je antiagregacijsko zdravljenje enako učinkovito kot antikoagulacijsko (5). Intravenska tromboliza in antikoagulacijsko zdravljenje sta varna le takrat, kadar disekcija ne sega intrakranialno, saj obstaja v tem primeru tveganje subarahnoidne krvavitve. V izbranih primerih se poslužujemo endovaskularnega zdravljenja s premostitvijo disekantne stenoze z žilno opornico. Večina disekcij se sicer spontano stabilizira in verjetnost ponovne IMK v enem letu je okrog 2,4 % (CADISS), veliko število disekcij pa se rekanalizira v roku 3–6 mesecev. Tveganje ponovne disekcije znaša približno 1 % letno (6).

Kardiogeni in paradokсни embolizem

Približno 20 % IMK pri mladih je posledica kardioembolizma, kar predstavlja podoben delež kot pri starejših bolnikih. Vzroki kardioembolizma so lahko podobni, npr. revmatična bolezen zaklopk, umetne zaklopke in atrijska fibrilacija, pri mladih pa še pogostejše srečamo druge vzroke, kot so endokarditis, miokarditis, dilatativna kardiomiopatija in odprto ovalno okno (OOO).

Zdravljenje je usmerjeno v preprečevanje ponovnih embolizmov z odpravljanjem vzroka in antikoagulantno terapijo. Posebej velja omeniti zapiranje odprtega ovalnega okna.

OOO kot ostanek fetalnega krvnega obtoka je prisoten pri 30 % zdravih odraslih ljudi in samo po sebi ne predstavlja bolezenske najdbe (7), kljub temu pa študije kažejo, da je prevalenca OOO med mlajšimi bolniki s kriptogeno IMK precej višja kot v splošni populaciji. Mehanizem nastanka IMK naj bi bil paradoksn embolizem in prehod venskega strdka iz desnega v levo srce prek OOO. Merila za paradoksn embolizem vključujejo (8):

- dokaz arterijskega možganskega infarkta,
- odsotnost emboličnega materiala v levem srcu,
- dokaz venske tromboze/pljučne embolije in
- dokaz desno-levega obkroga.

Ta merila so v praksi izpolnjena le v zelo redkih primerih. Leta 2017 so tri študije prvič pokazale, da je pri izbranih mlajših bolnikih, ki so že utrpeli IMK, ki jo ne moremo pripisati nobenemu drugemu vzroku, endovaskularno zapiranje OOO povezano z nižjim tveganjem ponovitve IMK (9, 10, 11), poznejša metaanaliza pa je pokazala, da je tveganje za pojav atrijske fibrilacije po zapiranju OOO pomembno večje kot pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravili (12). Metaanaliza prav tako ni pokazala pomembne razlike glede tveganja za ponovitev IMK, če sta se primerjala zapiranje OOO in antikoagulantna terapija brez zapiranja. Zaradi kompleksnosti odločitev in spreminjajočih se novih dognanj je bil v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana vzpostavljen konzilij za zapiranje OOO, kjer se obravnavajo vsi potencialni kandidati za poseg. Odločitev glede zapiranja OOO konzilij sprejme na podlagi verjetnosti, da je možganska kap res posledica OOO, tveganja za zaplete ob zapiranju in drugih pridruženih dejavnikov. Študije kažejo, da je zapiranje OOO smiselno le pri mlajših bolnikih z embolično ishemično možgansko kapjo, ki tudi po natančnem stopenjskem diagnosticiranju in izključitvi ostalih vzrokov ostaja nepojasnjena. Konzilij omogoča individualno, strokovno podprto obravnavo, ki je ob odsotnosti jasnih smernic potrebna predvsem za preprečevanje nepotrebnih posegov (13).

Zgodnja ateroskleroza

Zgodnja ateroskleroza je redek pojav pri zelo mladih bolnikih. Celo znotraj skupine mlajših bolnikov z IMK je opaziti močan vpliv starosti, kar je skladno z dejstvom, da je starost najpomembnejši dejavnik tveganja. Ateroskleroza je vzrok IMK le pri 2 % bolnikov v starostni skupini 15–30 let in pri 30–35 % v starostni skupini 30–45 let. Dejavniki tveganja za njen razvoj so poleg starosti še kajenje, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, homocisteinurija (avtosomno recesivna bolezen v presnovi aminokislin), obsevanje vratu in glave. Sekundarna preventiva IMK se ne razlikuje od tiste pri starejših, je pa pri mladih še posebej pomembna zelo stroga kontrola dejavnikov

tveganja, saj na neugodno genetsko zasnovo ne moremo vplivati (10). Študije kažejo, da pri večini bolnikov z asimptomatsko karotidno boleznijo zadošča optimalno zdravljenje dejavnikov tveganja, ob tem pa je zelo pomembno tudi ultrazvočno spremljanje aterosklerotičnih leh na vratnih arterijah (14). V primeru simptomatske karotidne bolezni je potrebno invazivno kirurško ali endovaskularno zdravljenje čim prej (15).

Migrena

Migrena je pogosta bolezen, ki pri večini ne povzroča IMK. Migrenski infarkt je precej slabo opredeljeno stanje in ostaja diagnoza, do katere pridemo z izključevanjem drugih vzrokov. Študije navajajo zelo različne podatke o incidenci, po katerih je vzrok od 4 % pa celo do 20 % IMK pri mladih (16, 17). Nekoliko bolj so ogroženi bolniki, ki imajo migreno z avro. Migreni podobne simptome imajo lahko bolniki z disekcijo notranje karotidne arterije. IMK zaradi migrene se najpogosteje pojavlja v povirju zadnje možganske arterije zaradi prekomernega vazospazma. Pogoji za postavitev diagnoze so, da ima bolnik z IMK tudi sicer migreno z avro in smo izključili vse ostale možne vzroke. Preventiva novih IMK je usmerjena v preventivo migrene, poleg tega pa bolnikom predpišemo vso potrebno sekundarno preventivo za IMK. Na Nevrološki kliniki v Ljubljani postavimo diagnozo IMK zaradi migrene v izjemno redkih primerih.

Droge

Zloraba drog 11-krat poveča tveganje za IMK pri mlajših od 35 let. IMK je povezana z uporabo heroina, amfetaminov, kokaina in v splošnem vseh simpatikomimetikov. IMK lahko nastane kot posledica vazospazma, obliterativnega arteritisa zaradi nalaganja imunskih kompleksov ali bakterijskega endokarditisa pri intravenoznih uživalcih drog.

Trombofilije

So redke bolezni, ki so večinoma podedovane: pomanjkanje proteina C, proteina S in antitrombina III. Pogoste so v heterozigotni obliki (1 : 200 do 1 : 2000), redkeje v homozigotni obliki (1 : 36.000) (18). Večinoma se kažejo s trombozo ven (na okončinah, občasno lahko tudi venskih sinusov), zelo redko pa tromboza nastane v arterijskem sistemu. Eden od možnih mehanizmov za nastanek IMK je paradokсна embolija oz. prehod strdka iz globokih ven na nogah prek OOO v arterijski obtok.

Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom (AFS) je sistemska avtoimunska bolezen, ki vpliva na povečanje koagulacije in povzroča ponavljajoče se tromboze in/ali spontane splave oz. mrtvorojenost. Za postavitev diagnoze so pomembna klinična merila in prisotnost antifosfolipidnih protiteles. To so protitelesa proti beta-2-glikoproteinu I (anti- β 2GPI), kardiolipinu (aCL) in lupusni antikoagulant (LA). Protitelesa anti- β 2GPI sodelujejo tako pri koagulaciji kot tudi pospešeni aterosklerozi (19).

V nekaj več kot polovici primerov je AFS samostojna bolezen (primarni AFS), lahko pa se pojavi v okviru sistemskega eritematoznega lupusa ali drugih revmatskih bolezni (sekundarni AFS). Prevalenca pozitivnih rezultatov antifosfolipidnih protiteles narašča s starostjo, vendar je večina bolnikov ob postavitvi diagnoze starih med 30 in 50 let. Med bolniki z AFS je okoli 80 % žensk (20). Mehanizem ishemije možganov sta večinoma tromboza v majhnih arteriolah, kardioembolizem ali paradokсна embolija. Zdravljenje AFS temelji na antikoagulaciji z varfarinom.

Sistemiški in izolirani vaskulitisi osrednjega živčnega sistema

Vaskulitis lahko prizadene možganske žile v sklopu sistemskih vaskulitisev (poliarteritis nodosa, Wegenerjeva granulomatoza itd.) ali pa kot samostojni izolirani vaskulitis osrednjega živčnega sistema (OŽS). Lahko se pojavlja v sklopu avtoimunske bolezni (revmatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, skleroderma), različnih okužb (herpes zoster, citomegalovirus, HIV, tuberkuloza, sifilis), neoplazij (limfomi) in jemanja zdravil oziroma drog (kokain, amfetamini, simpatikomimetiki).

Izolirani angiitis OŽS predstavlja izziv, saj ga je težko diagnostično opredeliti. Je redka bolezen, ki enakomerno prizadene tako moške kot ženske vseh starostnih skupin. Pojavi se v akutni ali subakutni obliki kot fokalna ali difuzna encefalopatija (21). Bolniki so lahko zmedeni, imajo glavobol, hemiparezo. Sistemskih znakov običajno ni, občasno opisujejo le slabo počutje, hujšanje ali vročino. Preiskave krvi navadno ne pokažejo posebnosti (normalna sedimentacija, odsotnost avtoprotiteles), v likvorju pa lahko najdemo mononuklearno pleocitozo ali pa samo povišano vrednost proteinov. Na MRI-posnetkih pogosto najdemo več žariščnih hiperintenzivnih predelov, ki imajo značilnosti ishemije. V primeru angiiisa velikih žil so spremembe vidne na angiografiji, v primeru prizadetosti majhnih žil pa lahko do gotove diagnoze pridemo le z biopsijo leptomening.

Angiitis OŽS zdravimo s prednizolonom in ciklofosfamidom. Če bolezni ne zdravimo, ima po nekaterih ocenah kar 90-% smrtnost.

Nosečnost

Še pred desetletji so menili, da nosečnost predstavlja zelo visoko tveganje za IMK. Študije te trditve ne potrjujejo in kažejo na le majhne razlike v pojavljanju možganske kapi pri nosečnicah v primerjavi z ženskami v rodni dobi (1/15.000) (22). Raziskave kažejo le, da je v nosečnosti povečano tveganje za trombozo venskih sinusov, ki se pojavlja predvsem v prvem trimesečju nosečnosti in obdobju po porodu (23). Pomemben dejavnik tveganja predstavlja tudi eklampsija, ki v povezavi z visokim krvnim tlakom poviša tveganje za možgansko krvavitev.

Genetske bolezni

Znano je, da so bolezni, ki sicer ogrožajo OŽS (sladkorna bolezen tipa 2, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija), genetsko pogojene. V teh primerih gre večinoma za poligeno dedovanje. Obstajajo pa tudi nekatere monogeneske bolezni, katerih posledica so ponavljajoče se IMK (24).

Najbolj znana je mutacija gena NOTCH3 in posledična možganska avtosomno dominantna dedna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (angl. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, CADASIL) (24). Gen se nahaja na 19. kromosomu, na katerem je prisoten tudi genski zapis za družinsko obliko migrene. Bolniki imajo že kot otroci pogoste migrene, v tretji dekadji življenja imajo običajno ponavljajoče se TIA ali manjše infarkte. Pozneje sledi faza progresivne nevrološke prizadetosti z multiinfarktno demenco in psevdobulbarno paralizo. Na MRI glave vidimo številne majhne infarkte v beli možganovini in precej značilno prisotnost teh lezij bilateralno temporopolarno. CADASIL predstavlja primarno genetsko bolezen, ki povzroča možganskožilne dogodke pri mladih. Redkejša, CADASIL-u klinično in glede na preiskave povsem podobna bolezen z recesivnim načinom dedovanja je možganska avtosomno recesivna dedna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (angl. Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, CARASIL).

IMK je lahko posledica tudi drugih genetskih bolezni, povezanih z motnjami presnove. Sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktoacidoze, prizadetih rdečih mišičnih vlaken in kapem podobnih epizod (MELAS) je genetska mitohondrijska bolezen, ki se deduje izključno po materi.

Sindrom Ehlers-Danlos tipa IV, Marfanov sindrom in osteogenesis imperfecta se dedujejo avtosomno dominantno in jih povezujejo z disekcijo vratnih arterij. Za Fabryjevo bolezen (X-vezano recesivno dedovanje) je značilna okvara lizosomov, ki se kaže kot temno rdeče papule na koži spodnjega dela trupa, presredka in stegen. Pomanjkanje encima alfa-galaktozidaza prispeva h kopičenju stranskega produkta napačne presnove galaktoze v stenah krvnih

žil. Bolezen naj bi pojasnila kar 1 % IMK pri mlajših bolnikih. Prepoznavanje je zelo pomembno, saj lahko z nadomeščanjem encima bistveno spremenimo potek bolezni.

PROGNOZA MOŽGANSKE KAPI PRI MLADIH

Prognoza je najbolj odvisna od mesta in velikosti IMK oziroma stopnje prizadetosti struktur v osrednjem živčevju, seveda pa so zelo pomembne tudi pridružene bolezni. Dolgoročna prognoza bolnika po IMK je predmet številnih študij (25).

Smrtnost kot posledica IMK pri mladih znaša 2–7 % in je večja pri tistih, ki imajo prizadete večje možganske žile (26). Posebnost velike IMK pri mladih je namreč izrazitejše povišanje znotrajlobanjskega tlaka. Mlajši možgani reagirajo na akutno ishemijo z večjim edemom, kar je lahko ob odsotnosti atrofije vzrok višjega porasta znotrajlobanjskega tlaka, posledične herniacije in celo smrtnega izida. Pravilno ukrepanje v terciarni ustanovi z aktivnim zdravljenjem akutne IMK, antiedematozno terapijo in po potrebi kirurško oskrbo lahko prepreči slab izid bolezni.

Mlajši bolniki z možganskožilnimi boleznimi imajo sicer precej boljšo možnost okrevanja v primerjavi s starejšimi. Možgani so plastični in neprizadeti deli lahko v veliki meri prevzamejo funkcijo okvarjenih. Kljub dokaj blagi dolgoročni okvari se jih lahko le 40 % vrne nazaj na delovno mesto (27). Za uspešno vključevanje mladih bolnikov po IMK nazaj v njihovo okolje je bistvena intenzivna in včasih dolgotrajna rehabilitacija.

Tveganje za ponovitev IMK znaša približno 1–3 % na leto oziroma 25 % v prvem desetletju. Večje je pri tistih, ki imajo zgodnjo aterosklerozo, manjše pa pri tistih bolnikih, pri katerih z različnimi preiskavami niso odkrili osnovnega vzroka IMK (28).

ZAKLJUČEK

Za ustrezno preprečevanje in zdravljenje IMK je treba opredeliti vzrok, ki pa je pri mladih večkrat drugačen kot pri starejših. Novi načini slikanja nam omogočajo natančen prikaz zunaj- in znotraj-lobanjskih arterijskih disekcij. Napredek v hematologiji in imunologiji omogoča postavitev diagnoze dednih in pridobljenih trombofilij. Razvoj genetike je omogočil identifikacijo posameznih monogenskih motenj, ki se lahko kažejo kot IMK. Vse večja zloraba drog je pogost vzrok IMK pri mladih. Možnosti za iskanje osnovnega vzroka kapi se povečujejo skupaj z napredkom tehnologije in znanja, poleg tega pa so možnosti terapijskega ukrepanja ob IMK danes bistveno večje kot pred nekaj desetletji, zato jih še posebej pri mladih ne smemo zamuditi, saj je pričakovana življenjska doba v tej starostni skupini visoka.

LITERATURA

1. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. GBD 2019 Stroke Collaborators. *Lancet Neurol* 2021; 20: 795–820.
2. Yahya T, Jilani MH, Khan SU, et al. Stroke in young adults: Current trends, opportunities for prevention and pathways forward. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Sep 9;3:100085.
3. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001; 32 (12): 2735–40.
4. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke*. 1994; 25 (4): 889–903.
5. Markus HS, Levi C, King A, et al. Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Investigators. Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results. *JAMA Neurol*. 2019 Jun 1;76(6):657–64.
6. Giroud M, Fayolle H, André N, et al. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57 (11): 1443.
7. Piechowski-Jozwiak B, Bogousslavsky J. Stroke and patent foramen ovale in young individuals. *Eur Neurol*. 2013; 69 (2): 108–17.
8. Johnson BI. Paradoxical embolism. *J Clin Pathol*. 1951; 4 (3): 316–32.
9. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377:1011–21.
10. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377:1022–32.
11. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1033–42.
12. Xuemei Pan, Liang Xu, Chang Zhou, et al. Meta-analysis of patent foramen ovale closure versus medical therapy for prevention of recurrent ischemic neurological events. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 25; 100(25): e26473.
13. Prokšelj K, Pretnar Oblak J. Perkutano zapiranje odprtega ovalnega okna. *Zdrav Vestn*. 2021;90(11–12):614–23.
14. Beckman JA. Management of asymptomatic internal carotid artery stenosis. *JAMA*. 2013; 310 (15): 1612–8.
15. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991; 325 (7): 445–53.
16. Adams HP Jr, Butler MJ, Biller J, et al. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *ArchNeurol*. 1986; 43 (8): 793–6.
17. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin*. 1992; 10 (1): 113–24.
18. Supanc V, Sonicki Z, Vukasovic I, et al. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23 (3): 171–6.
19. Ambrožič A, Rozman B. Antifosfolipidni sindrom. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Litterapicta; 2005. str. 1407–12.
20. Shoenfeld Y, Meroni PL, Toubi E. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: are they separate entities or just clinical presentations on the same scale? *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21 (5): 495–500.
21. Hankey GJ. Isolated angiitis/angiopathy of the central nervous system. *Cerebrovasc Dis*. 1991; 1: 2–15.
22. Grosset DG, Ebrahim S, Bone I, et al. Stroke in pregnancy and the puerperium: what magnitude of risk? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58 (2): 129–31.

23. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin.* 1992; 10 (1): 87–111.
24. Muqtadar H, Testai FD. Single gene disorders associated with stroke: a review and update on treatment options. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012; 14 (3): 288–97.
25. Fromm A, Thomassen L, Naess H, et al. The Norwegian Stroke in the Young Study (NOR-SYS): rationale and design. *BMC Neurol.* 2013; 13 (1): 89.
26. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. Cause and prognosis. *Arch Neurol.* 1987; 44 (5): 479–82.
27. Kappelle LJ, Adams HP Jr, Heffner ML, et al. Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Stroke.* 1994; 25 (7): 1360–5.
28. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2010; 68 (5): 661–71.



PREDLOG KLINIČNE POTI ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z ZNOTRAJMOŽGANSKO KRVAVITVIJO V MREŽI TELEKAP

A PROPOSED CLINICAL PATHWAY FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH INTRACEREBRAL HEMORRHAGE IN THE TELEKAP NETWORK

Matija Zupan

POVZETEK

Znotrajmožganska krvavitev (ZMK) predstavlja v mreži TeleKap od 15 do 20 % vseh obravnav. ZMK še vedno povezujemo z visoko smrtnostjo in invalidnostjo pri preživelih, se pa je v zadnjem desetletju obravnava ZMK pomembno spremenila, saj pogosteje izvajamo različne napredne nevrokirurške tehnike zdravljenja in večji delež bolnikov zdravimo v enotah nevrološke intenzivne terapije. Ker v mreži TeleKap klinična pot za obravnavo ZMK še ni vzpostavljena, v prispevku podajamo predlog klinične poti, ki zajema obravnavo in ukrepe v urgentnem centru, indikacije za premeščanje bolnikov v univerzitetni klinični center (UKC), osnovna načela transporta bolnikov in obravnavo na intenzivnem oddelku oz. v enoti za možgansko kap mrežne bolnišnice. Ključni prvini zgodnje obravnave ZMK predstavljata ustrezno znižanje (in vzdrževanje) arterijskega krvnega tlaka in takojšnja normalizacija strjevanja krvi, zlasti pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju (AKZ). Indikacije za premestitev v UKC so nevrokirurško zdravljenje, intenzivno nevrološko zdravljenje, nadzor nad kliničnim stanjem bolnika, ki ga ne moremo zagotoviti v mrežni bolnišnici, in znotrajšilna nevrointervencijska obravnava. Bolnika brez izpolnjenih indikacij za intenzivno oz. invazivno zdravljenje zdravimo konzervativno. Pri redkih bolnikih z izjemno težko prizadetostjo in obsežno ZMK se lahko v sedbi ustreznega multidisciplinarnega konzilija odločimo za odtegnitev/opustitev intenzivnega oz. invazivnega zdravljenja in predlagamo paliativno oskrbo. Osnovno načelo sekundarnega transporta je, da ta bolnika ne ogroža bolj, kot mu lahko koristi obravnava v UKC. Pri obravnavi v mrežni bolnišnici podajamo osnovna načela spremljanja nevrološkega stanja in vitalnih znakov, dodatne diagnostike, vnovičnega uvajanja AKZ in sekundarne preventive ZMK.

Ključne besede: algoritem, klinična pot, telekap, znotrajmožganska krvavitev

SUMMARY

Intracerebral hemorrhage (ICH) accounts for 15 to 20% of all treatments in the TeleKap network. ICH is still associated with high mortality and disability in survivors. In the last decade, the treatment of ICH has changed significantly, as various advanced neurosurgical treatment methods have been performed more often and a greater proportion of patients has been treated in neurological intensive care units. In the TeleKap network, the clinical pathway

for the treatment of ICH has not yet been established. In this paper, we present a proposal for a clinical pathway, which includes management in the emergency center, indications for transferring patients to a comprehensive neurovascular center (CNC), basic principles of patient transport and treatment in the intensive care unit or in the stroke unit of a network hospital. The key elements of the early treatment of ICH are the appropriate reduction (and maintenance) of arterial blood pressure and immediate normalization of blood coagulation, especially in patients on anticoagulation therapy (ACT). Indications for transfer to CNC are neurosurgical treatment, intensive neurological treatment, control of the patient's clinical condition that cannot be provided in a network hospital, and endovascular neurointerventional treatment. Patients without fulfilled indications for intensive or invasive treatment are treated conservatively. In the case of rare patients with extremely severe disability and extensive ICH, the appropriate multidisciplinary council can decide to withdraw/abandon intensive or invasive treatment, suggesting a palliative care. The basic principle of secondary transport is that it does not put the patient at risk more than they can benefit from being treated at the CNC. During the treatment in the network hospital, we provide the basic principles of monitoring the neurological condition and vital signs, additional diagnostics, re-introduction of ACT and secondary prevention of ICH.

Keywords: algorithm, clinical pathway, intracerebral hemorrhage, telestroke

UVOD

Znotrajmožganska krvavitev (ZMK) predstavlja od 10 do 15 % vseh oblik možganske kapi (1). ZMK povezujemo z visoko smrtnostjo že v prvih dneh po dogodku, pri preživelih pa je praviloma povezana s pomembno invalidnostjo, saj jih je le 20 % šest mesecev po dogodku samostojnih (1).

Na podlagi klinične slike ni mogoče z gotovostjo ločevati med ZMK in ishemično možgansko kapjo (IMK). V klinični sliki je pri obeh značilen praviloma akuten pojav nevroloških izpadov, kot so hemipareza, motnje govora, vida, ravnotežja, lahko tudi vrtoглаvica, ki kažejo na žariščno okvaro možganov. Pri obeh v akutni fazi neredko opazimo povišan krvni tlak. Po prisotnosti glavobola med njima ne moremo ločevati, saj ga pri ZMK globoke lokalizacije bolniki praviloma ne navajajo, neredko pa je prisoten pri IMK v zadnji lobanjski kotanji ali zatilnem režnju. Pri ZMK pogosteje opazimo simptome povišanega znotrajlobanjskega tlaka, kot so slabost, bruhanje in kvantitativne motnje zavesti. Zanesljivo ločevanje med njima omogoča le slikovna diagnostika – CT glave, ki jo opravimo takoj po stabilizaciji bolnika, anamnezi in pregledu. Obravnava bolnika z ZMK se zlasti v akutnem obdobju bistveno razlikuje od IMK. Pri IMK je ključno čimprejšnje reperfuzijsko zdravljenje, za katerega znaki sveže znotrajlobanjske krvavitve na CT praviloma predstavljajo absolutno kontraindikacijo.

V zadnjih letih se je obravnava ZMK v klinični praksi pomembno spremenila, saj pogostejše izvajamo različne napredne nevrokirurške tehnike zdravljenja (2) in bolnike pogostejše zdravimo v enotah nevrološke intenzivne terapije (3). Pri ZMK so ključni ukrepi, s katerimi pripomoremo k 1) čimprejšnji ustavitvi rasti hematoma (ureditev krvnega tlaka, morebitnih motenj strjevanja krvi), 2) znižanju znotrajlobanjskega tlaka (nevrokirurška evakuacija hematoma, drenaža likvorja pri hidrocefalusu) in 3) preprečitvi vnovične znotrajlobanjske krvavitve (nevrokirurška/intervencijska nevroradiološka znotrajžilna izključitev znotrajlobanjske anevrizme, arteriovenske malformacije/duralne arteriovenske fistule). S tovrstnim zdravljenjem skušamo zmanjšati sekundarno okvaro možganovine ter vplivamo na preživetje bolnika in funkcionalni izid bolezni.

V nacionalni mreži TeleKap v zadnjih letih obravnavamo med 1100 in 1200 bolnikov letno, od katerih ZMK predstavlja od 15 do 20 % vseh obravnjav. Za zagotavljanje njihove ustrezne in poenotene obravnave je ključna vzpostavitev klinične poti in v nadaljevanju tudi standardnih operativnih postopkov. Ti predstavljajo temelj standardizacije obravnave, brez katere si v razvitem svetu ne moremo predstavljati sodobne obravnave bolnikov z ZMK. V prispevku ponujamo v razpravo predlog klinične poti za obravnavo bolnikov z ZMK, ki v nacionalni mreži TeleKap po osmih letih delovanja še ni vzpostavljena. Predlog klinične poti ne vključuje nevrorehabilitacijske obravnave, ki sicer pomembno vpliva na izid zdravljenja ZMK.

PREDLOG KLINIČNE POTI ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z ZMK

Klinična pot je razdeljena po etapah:

- obravnava in ukrepi v urgentnem centru (UC),
- indikacije za premeščanje bolnikov v univerzitetni klinični center (UKC) in osnovna načela transporta,
- obravnava in ukrepi na intenzivnem oddelku in/ali v enoti za možgansko kap mrežne bolnišnice.

Obravnava v UC

Slikovna diagnostika

Ob klinični sliki akutne možganske kapi s kvantitativno motnjo zavesti in znaki povišanega znotrajlobanjskega tlaka CT glave razkrije ZMK. Glede na njeno mesto in domnevno etiologijo je treba po posvetu s konzultantom TeleKapi opraviti dodatna CT-slikanja, kot prikazuje tabela 1.

Tabela 1. Slikovna diagnostika

- CT kostnega okna pri sumu na poškodbeno krvavitev za prikaz zlomov lobanjskih kosti (anamneza, klinične najdbe, npr. kontuzijske značke)
- CTA znotrajlobanjskih arterij pri netipičnih mestih ZMK in velikih ZMK (sum na arteriovensko malformacijo, duralno arteriovensko fistulo)
- CTA možganskih ven in duralnih venskih sinusov pri sumu na trombozo duralnih venskih sinusov/možganskih ven (novonastali glavobol, žariščni nevrološki izpadi)

Po zaključeni slikovni diagnostiki je treba urediti prenos opravljenih slikovnih preiskav v informacijski sistem UKC (uredi konzultant TeleKapi, klic na tel. št. 01 522 72 38 v UKC Ljubljana).

Akutna obravnava in zdravljenje

Akutno zdravljenje začnemo neposredno po potrditvi ZMK s slikovno diagnostiko, ko je bolnik še v UC, zajema pa ukrepe, ki jih strnjeno prikazuje tabela 2.

Tabela 2. Akutni ukrepi v UC

- Vzglavje pod kotom 30°
- Antihipertenzivno zdravljenje z znižanjem krvnega tlaka na ciljni sistolični krvni tlak ≤ 140 mmHg
 - Izogibamo se znižanju za več kot 90 mmHg in velikim nihanjem krvnega tlaka
- Normalizacija strjevanja krvi pri ZMK ob antikoagulacijskem zdravljenju
 - **Takojšnja ukinitve VSEH zdravil proti strjevanju krvi**
 - **CAVE** – ob potrjeni trombozi možganske vene/venskega sinusa, ki je vzrok hemoragičnega venskega infarkta, je indicirana takojšnja uvedba nizkomolekularnega heparina v terapevtskih odmerkih
 - Takojšnja določitev vrednosti hemograma (trombocitov) in koagulacijskih časov (PČ-INR, APTČ, TČ-dabigatran, antiXa za zaviralce faktorja Xa)

APTČ: aktivirani parcialni tromboplastinski čas, PČ-INR: protrombinski čas v INR, TČ: trombinski čas

Pri bolnikih, ki utrpijo ZMK ob aspirinu, v splošnem odsvetujemo transfuzijo trombocitov, ki pa je lahko koristna pri urgentnem nevrokirurškem posegu (4). Pri bolnikih, ki utrpijo ZMK ob antikoagulacijskem zdravljenju (AKZ), je nujna takojšnja normalizacija koagulacije z ukrepi, ki jih prikazuje tabela 3.

Tabela 3. Ukrepi za izničenje antikoagulacijskega učinka AKZ (povzeto po 4)

Zaviralci vitamina K	Vitamin K 10 mg iv	Protrombinski kompleks 10–20 IE/kg pri INR 1,3–1,9 25–50 IE/kg pri INR $\geq 2,0$
Dabigatran	< 2 uri po zaužitju aktivno oglje	Idarucizumab 2 x 2,5 g bolus iv, opsijsko protrombinski kompleks in/ali hemodializa Kontrola koagulacijskih testov po 12 in 24 urah
Zaviralci faktorja Xa	< 2 uri po zaužitju aktivno oglje	Protrombinski kompleks, opsijsko andeksanet alfa*
Heparini (standardni in nizkomolekularni)	Protamin sulfat iv (1 IE za 1 IE heparina)	

* Izkušnje z njim nevrologi v Sloveniji nimamo (oktober 2022), mu pa v AHA/ASA smernicah 2022 dajejo prednost pred protrombinskim kompleksom.

Konzervativno zdravljenje

Konzervativno zdravljenje za nekatere bolnike predstavlja optimalno izbiro. To so bolniki z manjšimi ZMK, brez prodora v prekatni sistem, pri katerih ni indikacije za nevrokirurško in/ali nevrointervencijsko zdravljenje, hkrati pa tudi ne potrebujejo intenzivnega nevrološkega zdravljenja. Takšne bolnike lahko obravnavamo na oddelkih z ustreznim nadzorom v mrežnih bolnišnicah. Ob morebitni klinični in/ali radiološki dinamiki ZMK se lahko odločimo za invazivne oz. intenzivne oblike zdravljenja. Svetujemo posvet s TeleKapjo.

Odtegnitev/opustitev intenzivnega oz. invazivnega zdravljenja

Bolnike, pri katerih lahko glede na klinično sliko in slikovne preiskave onkraj razumnega dvoma sklepamo, da intenziviranje zdravljenja, vključujoč nevrokirurške posege, ne bi privedlo do izboljšanja izredno slabe prognoze, uvrstimo v paliativno oskrbo. Ta ne pomeni apriorne uvrstitve v kategorijo »brez reanimacije«! Odločitev o odtegnitvi/opustitvi intenzivnega oz. invazivnega zdravljenja vedno sprejememo v zasedbi (tele)konzilija zdravnikov, ki naj ga vedno sestavljajo lečeči zdravnik v mrežni bolnišnici, konzultant TeleKapi, nevrokirurg in nevrointenzivist v UKC, ko se vsi člani konzilija seznani s klinično sliko in izvidi slikovne diagnostike.

Indikacije za premestitev bolnika v UKC

Indikacije za premestitev bolnika v UKC prikazuje tabela 4.

Tabela 4. Indikacije za premestitev v UKC

Intenzivno nevrološko zdravljenje

- Odločitev lečečega zdravnika v UC, konzultanta TeleKapi in nevrointenzivista v sprejemnem UKC
- Intraventrikularna tromboliza ob hematocefalusu

Nevrokirurško zdravljenje (evakuacija ZMK/dekompresijska kraniektomija in/ali vstavev zunanje ventrikularne drenaže)

- ZMK s prodorom v prekate, hematocefalus
- ZMK v malih možganih z učinkom mase
- Življenje ogrožajoča ZMK supratentorialno

Znotrajžilna invazivna diagnostika (DSA) in zdravljenje (intervencijska nevroradiologija)

- Ob sumu/potrjeni krvaveči arteriovenski malformaciji ali duralni arteriovenski fistuli
- Ob anevrizemski ZMK (npr. ruptura anevrizme na srednji možganski arteriji, ko poleg subarahnoidne krvavitve ugotovimo tudi parenhimske krvavitve)

Nadzor nad bolnikovim kliničnim stanjem, ki ga ni mogoče zagotavljati v mrežni bolnišnici (individualno odločanje)

DSA: digitalna subtraksijska angiografija

Premestitev bolnika v UKC

Konzultant TeleKapi in nevrokirurg/nevrointenzivist se pred začetkom sekundarnega transporta dogovorita o sprejemni ambulanti v UKC, kamor

pripeljejo bolnika iz mrežne bolnišnice (urgentna nevrolška ambulantna ali urgentna sprejemna ambulantna v centralnem kirurškem bloku). Sekundarni (medbolnišnični) transport uredi lečeči zdravnik v UC mrežne bolnišnice (reševalno vozilo, opcijsko helikopter). Spremljevalni zdravnik je nujen, če je bolnik intubiran, neposredno življenjsko ogrožen ali če z veliko verjetnostjo pričakujemo poslabšanje bolnikovega stanja med transportom, ki bi zahtevalo npr. intubacijo, reanimacijo (to je večina bolnikov z ZMK, ki jih premeščamo v UKC!). Po sprejeti odločitvi je treba bolnika premestiti v UKC z **najvišjo stopnjo nujnosti**. Pri transportu bolnika je treba upoštevati načela, ki jih prikazuje tabela 5.

Tabela 5. Načela sekundarnega transporta

Kardiorespiratorna stabilizacija
Urinski kateter
Intubacija po smernicah
• Poglobljajoča se motnja zavesti • Simptomi/znaki možganske herniacije • Simptomi/znaki povišanega znotrajlobanjskega tlaka • Motnje dihanja • Vztrajno bruhanje
Nujno obvestiti sprejemno ambulantno UKC o predvidenem času prihoda bolnika
• Urgentna nevrolška ambulantna UKC LJ (tel. št. 01 522 31 95) • Vaskularni nevrolog v neprekinjenem zdravstvenem varstvu UKC LJ (tel. št. 01 522 86 41) • Nevrokirurg UKC LJ (tel. št. 01 522 81 80)
Priložiti izvid obravnave v UC mrežne bolnišnice (opcijsko – faksiranje)
Priložiti izvid svežega hitrega antigenega testa na SARS-CoV-2 v času epidemije kovid

Po nevrokirurškem posegu bolnika praviloma sprejmemo na oddelek intenzivne nevrolške terapije, opcijsko na intenzivni oddelek kirurških strok. Po znotrajžilnem posegu bolnika sprejmemo na oddelek intenzivne nevrolške terapije ali v enoto za možgansko kap v UKC.

Obravnava bolnika v intenzivni enoti/enoti za možgansko kap mrežne bolnišnice (povzeto po 5)

Spremljanje kliničnega stanja bolnikov

Nevrolški status naj osebe zdravstvene nege spremlja v prvih 24 urah enkrat na uro, pozneje na dve uri, zdravnik najmanj na od 6 do 8 ur. Spremljamo kategorije, ki jih prikazuje tabela 6.

Pri kliničnem poslabšanju TAKOJ opravimo CT glave brez kontrastnega sredstva (zgodnje povečanje krvavitve, vnovična krvavitev, možganski edem, herniacija) in konzultiramo TeleKap.

Osnovna načela spremljanja drugih parametrov kliničnega stanja prikazuje tabela 7.

Tabela 6. Spremljanje nevrološkega statusa

Zavest (budnost, somnolenca, sopor, koma, vsebina zavesti – delirij)
Pareza obraznih mišic (brez, zabrisana nazolabialna guba, pareza)
Motorika zgornjega uda desno in levo (NIHSS 0-4)
Motorika spodnjega uda desno in levo (NIHSS 0-4)
Senzibiliteta (normalna/hipestezijska/anestezija – navedba področja motnje senzibilitete)
Govorica (normalna komunikacija/motena komunikacija, razumljiva/nerazumljiva govorica/bolnik ne govori, bolnik nem)
Dodatni nevrološki izpadi/simptomi (natančen opis)

NIHSS: angl. National Institute of Health Stroke Scale, lestvica ameriškega nacionalnega inštituta za možgansko kap

Tabela 7. Spremljanje drugih parametrov kliničnega stanja

Arterijski krvni tlak • Merimo vsakih 30 minut (po drugem dnevu na eno do dve uri oz. po navodilu zdravnika) • < 6 ur po začetku simptomov: ciljni sistolični KT 110–140 mmHg, zmanjšanje za največ 90 mmHg glede na izhodiščno vrednost • > 6 ur po začetku simptomov: ciljni sistolični KT < 160 mmHg
Srčni utrip • Kontinuirano monitoriranje • Meje za alarm < 40/min. in > 120/min.
Saturacija arterijske krvi s kisikom (SpO₂) • Kontinuirano monitoriranje • Ciljna vrednost SpO₂ > 95 % • Dodajanje kisika po nosnem katetru/venturi maski za doseganje ustrezne SpO₂
Frekvenca dihanja • Kontinuirano monitoriranje
Krvni sladkor • Dnevni profil krvnega sladkorja • Ciljne vrednosti 7,8–10 mmol/L, izogibanje hipoglikemiji • Zniževanje krvnega sladkorja z insulinom sc/iv
Temperatura • Meritev na štiri ure • Ciljna vrednost < 37,5 °C • Zniževanje temperature s paracetamolom, metamizolom, fizikalno

Diagnostika

CT-slikanje glave običajno ponovimo tudi ob stabilni klinični sliki 24 do 48 ur po sprejemu za oceno dinamike ZMK (povečanje, resorptivni edem ob ZMK). Na podlagi izvida CT se odločamo o morebitni nevrokirurški oskrbi, intenzivnem nevrološkem zdravljenju, antiedematoznem zdravljenju, uvedbi tromboprofilakse in postopkih nevrorehabilitacije.

Pri diagnostiki možnih vzrokov ZMK upoštevamo njeno lego, velikost, pridružene bolezni oz. dejavnike tveganja za možganskožilne bolezni in starost bolnika. Največkrat gre za globoke ZMK, značilne za hipertenzivno okvaro mikrocirkulacije, katerih patološki substrat predstavljajo lipohialinoza in mikroanevrizme perforantnih arterij/arteriol. Podrobnosti prikazuje tabela 8. Redkeje srečamo lobarne ZMK, ki so pogostejše povezane z žilnimi anomalijami,

trombozo možganskih ven in venskih sinusov, zlasti pri starejših od 55 let pa tudi z možgansko amiloidno angiopatijo (MAA). Podrobnosti prikazuje tabela 9.

Tabela 8. Značilnosti hipertenzivnih ZMK in specifična diagnostika

Znana arterijska hipertenzija
Tipično mesto ZMK (bazalna jedra, talamus, bela možganovina, mali možgani, pons)
Okvare drugih tarčnih organov zaradi arterijske hipertenzije
Priporoča se 24-urna meritev krvnega tlaka vsaj en teden po dogodku, če arterijska hipertenzija doslej ni bila znana
Izključitev sekundarnih vzrokov za arterijsko hipertenzijo (zlasti pri mlajših bolnikih)

Tabela 9. Značilnosti lobarnih ZMK in specifična diagnostika

Možne etiologije pri mlajših bolnikih: arteriovenska malformacija, kavernom, duralna arteriovenska fistula, tromboza možganskih ven in venskih sinusov, tumor/metastaza, motnje koagulacije
Možne etiologije pri starejših od 55 let: AKZ, MAA, hemoragična preobrazba ishemičnega infarkta, žilna anomalija, tumor/metastaza
CTA ali MRA že ob sprejemu, sicer pa v prvih 24 urah
Za dokaz mikrokrvavitev pri MAA je indicirana MR glave s sekvenco SWI
Za dokaz žilne anomalije je včasih potrebna DSA (v UKC)
Pri nejasni etiologiji ZMK ob odpustu je indicirana MR glave po resorpciji krvavitve (običajno po treh mesecih)
DSA: digitalna subtrakcijska angiografija, SWI: angl. Susceptibility Weighted Imaging, MR sekvenca za prikaz mikrokrvavitev

Sekundarna preventiva

Priporočamo takojšnjo ukinitvev vseh antitrombotičnih zdravil.

CAVE: Če je ZMK posledica venskega hemoragičnega možganskega infarkta zaradi tromboze možganske vene/venskega sinusa, je NE glede na obseg ZMK indicirana takojšnja uvedba nizkomolekularnega heparina v terapevtskih odmerkih, po stabilizaciji stanja pa prevedba na peroralno AKZ, praviloma zaviralec vitamina K, po posvetu z antitrombotično ambulantno.

Če nastopi ZMK ob AKZ, je nujna takojšnja normalizacija koagulacije, ki jo optimalno izvedemo že med obravnavo v UC, vsekakor pa pred morebitnim sekundarnim transportom.

Druge pomembne vidike obravnave bolnikov z ZMK prikazuje tabela 10.

Tabela 10. Pomembni splošni vidiki obravnave bolnikov z ZMK

Ležanje v postelji in vzglavje pod kotom 30° do stabilizacije vrednosti krvnega tlaka in klinične stabilizacije; prvi dan naj bolnik ostane tešč
• Zgodnja mobilizacija je povezana s povečano smrtnostjo in slabšim funkcionalnim izidom (4)
Preprečevanje globoke venske tromboze:
• Pri stabilni ZMK na kontrolnem CT-slikanju in stabilni klinični sliki uvedemo nizkomolekularni heparin v preventivnem odmerku 24–48 ur po začetku simptomov • Če se ZMK poveča, samo fizikalni ukrepi (intermitentna pnevmatična kompresija)
Antiedematozna farmakoterapija
• Manitol, hipertonična raztopina NaCl
Antiemetiki: po potrebi metoklopramid, ondansetron
Preprečevanje zaprtosti: skrb za mehko odvajanje

Zgodnja prepoznavna in antibiotično zdravljenje pljučnice

- Ključna je ustrezna prepoznavna disfagije → test požiranja → logoped

Strogo antihipertenzivno zdravljenje (dolgoročna ciljna vrednost KT < 130/80 mmHg)

Pri lobarnih ZMK obstaja povečano tveganje za epileptične napade

- Preventivnega zdravljenja z antiepileptičnimi zdravili ne priporočamo
- Antiepileptična zdravila uvedemo **po** morebitnih epileptičnih napadih, o njihovi ukinovitvi presoja nevrolog

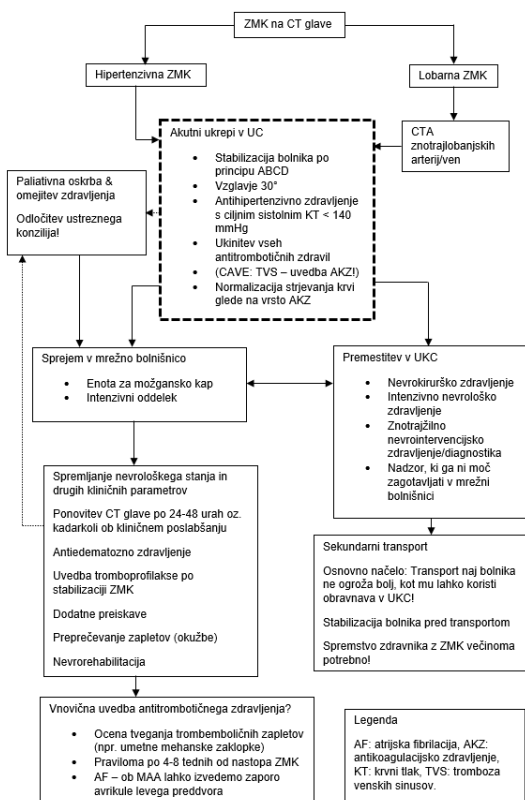
Pri MAA s površinsko siderozo možganov so možne prehodne žariščne nevrološke epizode (angl. TFNE, angl. transient focal neurological events/»amyloid spells«)

KT: krvni tlak

Pri bolnikih z indikacijo za antikoagulacijsko zdravljenje se po resorpciji ZMK postavlja vprašanje vnovičnega uvajanja AKZ. Pri bolnikih z MAA velja velika previdnost pri vnovičnem uvajanju AKZ zaradi visokega tveganja za vnovične krvavitve. Osnovna načela vnovičnega uvajanja AKZ prikazuje tabela 11.

Tabela 11. Načela vnovičnega uvajanja AKZ po ZMK

- Vnovično uvajanje aspirina je pri jasni indikaciji zanj sprejemljivo
- Vnovično uvajanje NOAK/zaviralca vitamina K je sprejemljivo le pri posameznih bolnikih z zelo visokim tveganjem za trombembolične zaplete
 - Če se odločimo zanj, je čas vnovičnega uvajanja AKZ v večini primerov vsaj štiri tedne po krvavitvi, prej le izjemoma (npr. umetne mehanske zaklopke)
 - V primeru atrijske fibrilacije je možno opraviti zapiranje avrikule levega preddvora



Slika 1. Algoritem obravnave bolnika v UC in na oddelku mrežne bolnišnice

SKLEP

Prognoza glede preživetja in tudi funkcionalnega izida ZMK se v zadnjem desetletju z uveljavitvijo sodobnih načinov nevrokirurškega in intenzivnega nevrološkega zdravljenja postopoma izboljšuje, takšno obravnavo pa je možno zagotavljati le v sodobno urejenih zdravstvenih sistemih. V nacionalni mreži TeleKap moramo stremeti k večjemu poenotenju diagnostičnih in terapevtskih postopkov pri obravnavi bolnikov z ZMK in prvi korak predstavlja predlog klinične poti, ki jo ponujamo v razpravo. Ta naj služi kot podlaga za pripravo podrobnih standardnih operativnih postopkov v mreži TeleKap, ki naj zajamejo vse oblike akutne možganske kapi, s katerimi se srečujemo v vsakdanji klinični praksi. Le tako se lahko približamo načinu dela (in izboljšanju obravnave bolnikov!), kot ga poznajo v podobnih telemedicinskih sistemih v bolj urejenih zdravstvenih sistemih.

LITERATURA

1. Rymer MM. Hemorrhagic stroke: intracerebral hemorrhage. *Mo Med* 2011; 108 (1): 50–4.
2. de Oliveira Manoel AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care* 2020; 24 (1): 45.
3. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-Parrella D, Duggal A, Marotta TR, et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Crit Care* 2016; 20:272.
4. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al; American Heart Association/American Stroke Association. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022; 53 (7): e282–e361.
5. Standard Operating Procedures für die Schlaganfallbehandlung im TEMPiS-Netzwerk. [citirano 2022 Oct 8]. Dosegljivo na: <https://tempis.de/dokumente/#sop>.



PORAST TROPONINA PRI AKUTNI ISHEMIČNI MOŽGANSKI KAPI – KDAJ SKRBETI, KDAJ ČAKATI

TROPONINE ELEVATION IN ACUTE ISCHAEMIC STROKE - WHEN TO WORRY, WHEN TO WAIT

Miša Fister, Rihard Knafelj, Marko Noč

POVZETEK

Bolniki z ishemično možgansko kapjo (IMK) imajo pogosto tudi srčno obolenje. V neki meri je prav težava s srcem vzrok možganske kapi, večinoma pa gre za aterosklerotično bolezen ožilja, kar seveda vključuje tudi koronarne arterije. V takšnem primeru bi bila najbolj smiselna timska obravnava takih bolnikov (nevrolog + kardiolog), kar pa je vsaj v naših razmerah zaenkrat težko izvedljivo.

Smernice sicer svetujejo odvzem troponina bolnikom z IMK ob sprejemu ali kmalu po njem – povišan troponin ima 15–20 % bolnikov. Kako postopati pri takih bolnikih, pa je malo manj jasno.

Razlog za povišan troponin pri bolnikih z IMK še ni povsem pojasnjen. Zelo majhen delež bolnikov ima pridruženo akutno lezijo na koronarni žili, nekaj več bolnikov ima aterosklerotično bolezen koronarnih arterij, največji delež pa ima druge vzroke – najverjetneje zaradi visoke koncentracije kateholaminov.

Za pravilne odločitve o nadaljnji obravnavi sta ključni dobra anamneza in klinična slika. Če bolnik navaja bolečine v prsih, moramo biti pri teh še posebej pozorni. Najlažje se odločimo na podlagi anamneze in EKG-ja, če pa smo v dvomih, upoštevamo tudi ultrazvok srca. Če jasno vidimo regionalne motnje krčenja v povirju koronarne žile, ki so v skladu z EKG-spremembami, je odločitev o nadaljnji invazivni kardiološki diagnostiki lažja. Upoštevati moramo seveda tudi kontraindikacije za poseg, saj ta ni smiselna, če bi bolnika bolj ogrozil kot mu pomagal. Ključno je, da se odločamo individualno glede na vsakega bolnika posebej in vedno pretehtamo prednosti ter slabosti morebitnega zdravljenja.

Ključne besede: akutni miokardni infarkt, ishemična možganska kap, troponin

SUMMARY

Patients with ischaemic stroke frequently have a coexisting heart condition. To some extent, heart disease causes stroke, but mostly atherosclerotic disease affects both brain and heart arteries. A team evaluation of such patients consisting of a neurologist and a cardiologist would be best but is usually not feasible.

Current guidelines advise taking troponin on admission, or soon after, for all patients with ischaemic stroke. Elevated troponin is found in 15–20% of all cases. How to further evaluate these patients is not well established.

Elevated troponin levels in patients with ischaemic stroke are not yet completely understood. A very small number of patients have a coexisting acute coronary artery lesion, and somewhat more patients have a significant coronary artery disease. The largest group of patients with elevated troponin levels is most probably caused by increased catecholamine levels that injure the heart.

For optimal decision-making in each individual case, the key is to obtain a precise patient history and perform a clinical examination. Patients that report chest pain should be evaluated more carefully. Patient history, EKG and troponin levels are most helpful to make a sensible decision for further evaluation, but when in doubt, echocardiography should be used. When regional wall motion abnormalities match ischaemic EKG changes, a decision toward coronary angiography is more easily obtained. Contraindications for an invasive procedure should always be taken into account. It is of great importance to decide for or against treatment in each individual patient to not cause more harm than good.

Keywords: acute myocardial infarction, ischaemic stroke, troponin

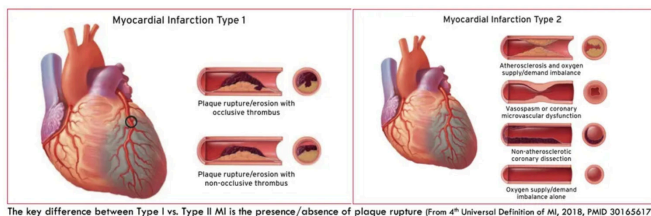
TROPONIN

Troponin je mišični protein, ki pomaga pri kontrakciji in relaksaciji mišičnih vlaken. Troponin I in T sta bolj specifična za kardiomiocite, zato ju uporabljamo kot marker za poškodbo miokarda. V zadnjih letih se vse bolj uporabljajo visoko senzitivni troponini, ki so v krvi zaznavni že ob majhni poškodbi miokarda. O pozitivnem troponinu govorimo, ko je vrednost nad 99 percentilo normalne vrednosti (1).

AKUTNI MIOKARDNI INFARKT

Akutni miokardni infarkt (AMI) je stanje, ko srčne mišične celice ne dobijo dovolj kisika za svoje delovanje (1). Tako pride do poškodbe in odmrtnosti celic, s tem pa se v krvni obtok sprostijo razpadli produkti, med njimi tudi troponin. Večji kot je obseg poškodbe srčne mišičnine, višji bo troponin.

Ločimo več tipov AMI, najpomembnejša pa sta tip 1 in tip 2. (slika 1) (1)



Slika 1. Razlika med akutnim miokardnim infarktom tipa 1 in 2 (1)

Tip 1 AMI je »klasičen« miokardni infarkt, kjer pride do rupture aterosklerotičnega plaka s strdkom, ki zapre svetlino koronarne arterije. Ti bolniki poiščejo zdravniško pomoč zaradi bolečine v prsih in/ali težkega dihanja. V EKG so znaki za ishemijo miokarda v odvodih, ki predstavljajo določeno območje srca. Tak bolnik potrebuje urgentno koronarografijo. Gre za invaziven poseg s pristopom prek radialne ali femoralne arterije. S katetrom nato vbrizgamo kontrast v desno in levo koronarno arterijo. V istem posegu pri večini bolnikov opravimo še dilatacijo in stentiranje obolele žile, s čimer se povrne pretok po žili do ishemičnega območja. Zaradi tujega materiala v žili je med posegom potreben heparin, vsi bolniki pa potrebujejo dvotirno antiagregacijsko terapijo z aspirinom in inhibitorjem P2Y12 receptorja (klopidogrel, ticagrelor, prasugrel) vsaj nekaj mesecev po posegu.

Pri **tipu 2 AMI** gre za nesorazmerje med razpoložljivostjo kisika in potrebo po njem v srčni mišičnini. Tip 2 je precej pogostejši kot tip 1, pri bolnikih pa ga najpogosteje opazimo pri bolnikih s pljučnico, anemijo, ledvično odpovedjo, kritičnim stanjem ipd. (2, 3) Bolniki, ki imajo zožitve na koronarnih arterijah, bodo doživeli tip 2 AMI prej kot nekdo z normalnimi žilami, dovolj velik stres oz. napor za telo pa bo povzročil pozitiven troponin tudi pri sicer zdravih ljudeh. V praksi povišan troponin npr. pri bolniku s pljučnico pomeni, da je ta bolnik bolj ogrožen za zaplete kot pa nekdo, ki ima enako obsežno pljučnico, vendar nima povišanega troponina.

Velika težava, s katero se srečujemo zadnja leta, je **interpretacija povišane vrednosti troponina**. Taki bolniki so včasih nekritično podvrženi invazivni diagnostiki in tudi zdravljenju zožitev na koronarnih arterijah, ki pa se končajo tudi z velikimi zapleti. Naj pojasnimo na primeru: Bolnik z EKG-spremembami in pozitivnim troponinom, ki je posledica anemije ob krvavitvi iz ulkusa požiralnika, potrebuje gastroskopijo in zaviralec protonske črpalke, ne pa koronarografije, heparina in dvojne antiagregacijske terapije. Ta bolnik ima verjetno zožitve na koronarnih arterijah, ki pridejo do izraza le ob anemiji in povišanih kateholaminih ob stresu, zato je pomembno, da vedno pridobimo dobro anamnezo in opravimo klinični pregled, ki nas bosta vodila do glavne bolnikove težave. »Metanje mreže« z izvidi nas lahko popolnoma zavede in povzroči spregled najpomembnejše težave.

POVIŠAN TROPONIN PRI BOLNIKI Z AKUTNO ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAPJO

Leta 2016 so objavili izsledke študije TRELAS, kjer so določili troponin bolnikom z ishemično možgansko kapjo (4). 13,7 % bolnikov je imelo povišan troponin. Delež teh bolnikov so nato primerjali z bolniki z NSTEMI (akutni miokardni infarkt brez dviga ST spojnice) z enakim porastom troponina. Bolniki so bili tudi primerljive starosti in spolov. Pri vseh so opravili koronarografijo. Ugotovili so, da ima približno 50 % bolnikov z IMK koronarno bolezen (in 85 % bolnikov z NSTEMI). Približno 25 % bolnikov z IMK je imelo pomembno lezijo na koronarnih žilah (pri bolnikih z NSTEMI jih je bilo 80 %), od tega samo 1 bolnik v skupini z IMK, kjer je bil tok po koronarni žili upočasnen. Samo en bolnik v skupini z IMK je navajal bolečino v prsih, trije pa so imeli ishemične spremembe v EKG.

Vzrok za povišan troponin pri bolnikih z IMK torej v veliki večini ni posledica akutnega koronarnega sindroma. Deloma so za porast troponina, se pravi miokardni infarkt tipa 2, verjetno odgovorne druge kronične bolezni pri bolnikih z IMK. Glavni vzrok za poškodbo miokarda je najverjetneje nevrogeni mehanizem. IMK je že sama po sebi velik stres, poleg tega so lahko pri kapi poškodovani določeni predeli možganov, kjer še dodatno pride do večjega porasta kateholaminov zaradi povišanega simpatikotonusa (5, 6). Ob tem pride do vazospazma koronarnih arterij in/ali mikrocirkulacije, s tem pa do poškodbe srčne mišičnine. Podobna poškodba srca je vidna tudi pri bolnikih z drugimi kritičnimi boleznimi ali npr. pri Takotsubo kardiomiopatiji – sindromu zlomljenega srca (7, 8).

KAKO POSTOPATI V PRAKSI?

Bolniki z IMK in STEMI

Pri bolnikih z IMK, ki imajo STEMI (AMI z elevacijo ST spojnice) v EKG, je potreben posvet z zdravnikom, ki odloči o urgentni koronarografiji (24-urna centra sta UKCL in UKCM). Tudi pri srcu velja, da prej ko odpremo žilo, manjše bodo posledice srčnega infarkta. Tak bolnik potrebuje stalni monitoring in prisotnost zdravnika, saj lahko pride do malignih motenj srčnega ritma. Izključiti je treba morebitno disekcijo aorte, ki bi lahko botrovala taki klinični sliki, nato pa se dogovoriti o možnosti intervencijskega posega na srcu. Vedno je treba pretehtati, ali bomo s posegom bolnika bolj ogrozili kot mu pomagali. Glavna skrb sta predvsem visok odmerek heparina in dvotirna antiagregacijska terapija. V primeru emboličnega AMI, kar bi ob hkratnem STEMI in IMK tudi pričakovali, stentiranje koronarne arterije večinoma ni potrebno, bolnik pa prav tako ne potrebuje dvotirne antiagregacijske terapije.

Če bolnik prejme trombolizo zaradi IMK, obstaja precejšnja verjetnost, da se bo stopil tudi strdek v koronarni arteriji. To lahko preverimo s serijskim snemanjem EKG, kjer izginejo elevacije ST spojnice.

Če smo v dvomih glede napotitve na koronarografijo, si lahko pomagamo tudi z ultrazvokom srca, kjer lahko ocenimo iztisni delež in regionalne motnje krčenja.

Bolniki z IMK in NSTEMI

Bolnike z NSTEMI ločimo na tiste z visokim tveganjem za zaplete in tiste z nizkim. V prvo skupino spadajo bolniki, ki so hemodinamsko nestabilni, imajo maligne motnje srčnega ritma ali pa jim bolečina v prsih kljub zdravljenju ne popušča. Te bolnike obravnavamo kot bolnike s STEMI – potrebna je čim prejšnja koronarografija in vzpostavitev pretoka prek zožitve v tarčni koronarni arteriji.

Pri bolnikih, ki imajo NSTEMI z nizkim tveganjem, pa se ne mudi tako zelo. S koronarografijo je smiselno počakati do takrat, ko bi bilo tudi morebitno stentiranje žil varno izvedljivo in za **bolnika koristno**.

Bolniki z IMK in STEMI/NSTEMI s slabo kakovostjo življenja

Tako kot pri vsakem zdravljenju se tudi za koronarografijo in morebitno intervencijsko zdravljenje odločamo glede na korist, ki jo bo poseg prinesel bolniku. Ta mora biti med koronarografijo zmožen sodelovanja ali pa anesteziran. Če ocenimo, da bomo bolniku povzročili samo nepotrebne dodatne bolečine in tveganje za zaplete, poseg ni smiseln.

Bolniki z IMK in AMI tipa 2

Velika večina bolnikov z IMK in pozitivnim troponinom ima AMI tipa 2. Pri teh koronarografija ni potrebna. Če sumimo, da bi lahko imel bolnik koronarno bolezen, ga napotimo h kardiologu.

Kako ločimo bolnike z AMI tipa 1 in tipa 2?

Ko jemljemo anamnezo, povprašamo še o bolečini v prsih. Če ima bolnik bolečino, znake ishemije v EKG in pozitiven troponin, je verjetnost za AMI tipa 1 večja. Troponin pri AMI tipa 1 praviloma poraste višje kot pri AMI tipa 2. Vedno si lahko pomagamo še z ultrazvokom srca, kjer iščemo segmentne motnje krčenja, skladne s spremembami na EKG.

SKLEPNE MISLI

Pozitiven troponin pri IMK ne pomeni samodejno nadaljnje kardiološke diagnostike. Pri vsakem bolniku se je treba odločiti individualno glede na klinično sliko (bolečina v prsih, hemodinamska nestabilnost, maligne motnje srčnega ritma), EKG (STEMI) in ultrazvok srca (regionalne motnje krčenja). Pomisliti je treba tudi na druge entitete, ki lahko dajo podobno klinično sliko (npr. disekcija aorte), in razmisliti o smiselnosti posega, če ne more prejeti polnega odmerka heparina ter dvojne antiagregacijske terapije zaradi eventualnega stentiranja koronarne arterije.

LITERATURA

1. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct; 72 (18) 2231–64.
2. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. *Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins*. *Am J Med* 2016; 129: 446e.5–446e.21.
3. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. *Prognostic impact of myocardial injury related to various cardiac and noncardiac conditions*. *Am J Med* 2016; 129: 506.
4. Mochmann HC, Scheitz JF, Petzold GC, et al; TRELAS Study Group. *Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin: The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study*. *Circulation*. 2016 Mar 29;133(13):1264–71.
5. Samuels MA. *The brain-heart connection*. *Circulation*. 2007; 116:77–84.
6. Oppenheimer SM, Hachinski VC. *The cardiac consequences of stroke*. *Neurol Clin*. 1992; 10:167–76.
7. Muratsu A, Muroya T, Kuwagata Y. *Takotsubo cardiomyopathy in the intensive care unit*. *Acute Med Surg*. 2019 Mar 1;6(2):152–7.
8. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. *Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction*. *Am Heart J*. 2008; 155:408–17.



MOŽNOSTI IN POMEN TESTIRANJA TROMBOCITNE FUNKCIJE PRI BOLNIKI Z MOŽGANSKO-ŽILNIMI BOLEZNIMI

POSSIBILITIES AND SIGNIFICANCE OF PLATELET FUNCTION TESTING IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASES

Mojca Božič Mijovski

POVZETEK

Za testiranje trombocitne funkcije uporabljamo različne metode, ki so medsebojno slabo primerljive. Med najpogostejše uporabljene metode so zapiralni čas, impedančna agregometrija in VerifyNow, ki so primerne za uporabo ob bolniku (angl. *point-of-care*, POCT). Čeprav so številne raziskave pokazale, da vsi bolniki med prejetjem protitrombocitne terapije nimajo ustrezno zavrite trombocitne funkcije, kar označujemo kot visoko reaktivnost trombocitov med zdravljenjem (angl. *high on-treatment platelet reactivity*, HTPR), in da imajo bolniki s HTPR večje tveganje za srčnožilne dogodke v primerjavi z bolniki z ustrezno zavrito trombocitno funkcijo, še ni konsenza glede prilagajanja zdravljenja glede na rezultate testiranja. Potrebovali bi dodatne raziskave, ki bi natančno opredelile ustreznost posameznih metod testiranja in določile prave razmejitvene vrednosti za opredelitev HTPR glede na vrsto zdravila (zaviralci ciklooksigenaze-1 ali zaviralci receptorja P2Y₁₂), in raziskave, ki bi potrdile, da je zamenjava vrste ali odmerka protitrombocitnega zdravila pri bolniku s HTPR učinkovitejša in vsaj enako varna kot uveljavljena protitrombocitna terapija.

Ključne besede: laboratorijska medicina, trombocitna funkcija

SUMMARY

Different methods are used to test platelet function, which makes them poorly comparable. Among the most commonly used methods are closure time, impedance aggregometry, and VerifyNow, which are suitable for point-of-care testing (POCT). Although many studies have shown that not all patients have adequately inhibited platelet function while receiving antiplatelet therapy, which is referred to as high on-treatment platelet reactivity (HTPR), and that patients with HTPR have a higher risk of cardiovascular events compared to patients with sufficiently suppressed platelet function, there is still no consensus regarding treatment adjustments based on test results. Additional research would be needed to precisely define the appropriateness of individual testing methods, to determine the correct cut-off values for defining HTPR according to the type of drug (cyclooxygenase-1 inhibitors or P2Y₁₂ receptor inhibitors) as well as more research to confirm that changing the type or dose

of antiplatelet drug in a patient with HTPR is more effective and at least as safe as established antiplatelet therapy.

Keywords: laboratory medicine, platelet function

UVOD

V preteklosti smo trombocitno funkcijo testirali predvsem z namenom odkrivanja prirojenih trombocitnih motenj. V ta namen je bila razvita klasična optična agregometrija po Bornu (1), ki še danes velja za zlati standard med preiskavami trombocitne funkcije. Zaradi slabe standardizacije in zahtevnosti izvedbe ta metoda ni primerna za širšo uporabo, izvajajo jo praviloma le visoko specializirani laboratoriji, prav tako pa ni na voljo 24/7. Ker trombociti sodelujejo pri razvoju aterotromboze, ki je odgovorna za precejšnjo obolevnost in umrljivost v razvitem svetu, so bile v preteklih treh desetletjih razvite številne nove metode testiranja trombocitne funkcije z namenom spremljanja učinkovitosti protitrombocitne terapije in prepoznavanja bolj ogroženih bolnikov. Zaradi različnih principov in slabe standardizacije te metode ne dajejo medsebojno primerljivih rezultatov. Zaenkrat se nobena od njih ni izkazala za idealno, kar bi pomenilo, da: (i) zazna trombocitno hiperreaktivnost v splošni populaciji in med bolniki, kar bi omogočilo primarno in sekundarno preventivo, (ii) zazna individualno variacijo v trombocitni funkciji kot odziv na fiksne odmerke protitrombocitnih zdravil, kar bi omogočalo bolniku prilagojeno terapijo, (iii) ima napovedno vrednost za trombotične in hemoragične dogodke (2). Poleg tega bi morala biti metoda enostavna za izvedbo, dobro ponovljiva in hitra. V prispevku so opisane najpogostejše uporabljene metode, njihove prednosti in slabosti ter njihova klinična uporabnost pri zdravljenju z najpogostejše uporabljenimi protitrombocitnimi zdravili.

ZAPIRALNI ČAS

Zapiralni čas (ZČ) je presejalna preiskava za oceno primarne hemostaze, ki je uspešno nadomestila čas krvavitve po Ivyju ali Duku (3). Meritev poteka v merilni celici za enkratno uporabo, v kateri vzorec krvi potuje skozi tanko kapilarno, s čimer oponaša tok krvi po majhni arteriji in strižne sile, ki pri tem nastajajo. Na koncu kapilare je membrana, prevlečena z različnimi trombocitnimi agonisti (4). Na voljo imamo tri vrste merilnih celic:

- C/EPI, ki ima na membrani kolagen (C) in adrenalin (oz. epinefrin, EPI),
- C/ADP, ki ima na membrani kolagen in ADP,
- P2Y, ki ima na membrani ADP, kalcij in prostaglandin E1.

V merilno celico nanese vzorec polne citratne krvi in jo postavimo v analizator Innovance® Platelet Function Analyzer (PFA)-100 ali 200, ki ustvari ustrezen pritisk za tok krvi po kapilari ($5000\text{--}6000\text{ s}^{-1}$). V membrani merilne celice je odprtina, skozi katero v začetni fazi meritve teče kri. Ko trombociti

v vzorcu krvi pridejo v stik z agonisti na membrani, se začnejo nalepljati na membrano in zlepljati med sabo, dokler ne zaprejo odprtine, kar analizator zabeleži kot ZČ (4).

V primerjavi s klasično optično agregometrijo potrebujemo za izvedbo ZČ manj vzorca, izvedba analize je enostavna in se uvršča med POCT, rezultat je na voljo v kratkem času, prednost metode pa je tudi ta, da na rezultat vplivajo strižne sile (4). Slabosti so slaba specifičnost, odsotnost ustreznega kontrolnega materiala in slaba biološka ponovljivost, zaradi katere je treba analize ponavljati (5, 6). Vzorec mora biti analiziran v štirih urah po odvzemu krvi in ne sme biti poslan s cevno pošto, kar velja ne glede na vrsto uporabljene metode (3). Poleg trombocitne funkcije na rezultat ZČ močno vplivajo koncentracija von Willebrandovega faktorja, znižano število trombocitov ($< 100 \times 10^9/L$) in znižana vrednost hematokrita ($< 29 \%$) (4).

Pri bolnikih, ki prejemajo aspirin, pričakujemo podaljšan ZČ z merilno celico C/EPI, v primeru rezultata v mejah referenčnih vrednosti pa govorimo o HTPR (7). Rezultati ZČ niso dobro primerljivi niti z optično agregometrijo niti z drugimi metodami merjenja trombocitne funkcije (8, 9) in pogostejše (do 60 %) kažejo na HTPR (8–10). HTPR, opredeljena z ZČ, je pogostejša pri bolnikih, ki prejemajo nižje odmerke ali gastrorezistentno obliko aspirina (11). V raziskavi primerov in kontrol so imeli med 53 bolniki na trajni terapiji s 100 mg aspirina tisti s ponovno ishemično možgansko kapjo (IMK) ali tranzitorno ishemično atako (TIA) pomembno krajši ZČ C/EPI od bolnikov brez ponovnega dogodka (225 ± 76 s proti 279 ± 39 s, $p = < 0,01$), tretjina med njimi je izpolnjevala merilo za HTPR (ZČ C/EPI < 165 s) (12). Metaanaliza je sicer pokazala večje skupno tveganje za IMK, TIA, miokardni infarkt ali smrt zaradi žilnega vzroka pri bolnikih s HTPR napram bolnikom brez nje (razmerje obetov 3,1; 95-odstotni interval zaupanja (CI95%) 1,8–5,6), vendar se je statistična pomembnost izgubila pri podanalizi, v katero so vključili samo HTPR, opredeljeno z ZČ (13). Prilagajanje protitrombocitne terapije glede na HTPR, opredeljeno z ZČ, se ne zdi smiselno, saj metaanaliza o pojavnosti ponovne IMK ni pokazala razlik med bolniki, ki so jim protitrombocitno zdravljenje prilagajali glede na rezultate ZČ, in bolniki, pri katerih zdravljenja niso prilagajali (14).

Pri bolnikih, ki prejemajo katerega od zaviralcev trombocitnega receptorja za ADP P2Y₁₂ (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel ...), merimo ZČ z merilno celico P2Y, saj najprej razvita merilna celica C/ADP ni bila dovolj občutljiva (15). ZČ P2Y, krajši od 106 s, kaže na HTPR, zaradi slabe biološke variabilnosti pa sta potrebni dve meritvi. V raziskavah so poročali o pogostosti HTPR med zdravljenjem s 75-miligramskimi odmerki klopidogrela med 14 in 34 %, medtem ko je pogostost glede na optično agregometrijo pomembno redkejša ($< 10 \%$) (15–18).

Pri bolnikih s koronarno boleznijo, napotenih na perkutano koronarno intervencijo (PCI), ki so jih spremljali eno leto po posegu, HTPR, določena z ZČ P2Y, ni imela napovedne vrednosti za srčnožilne dogodke za razliko od

VerifyNow, za katerega je bilo razmerje obetov 2,5 (CI95% 1,6–3,9) (19), drugih večjih raziskav o prognostični vrednosti ZČ pa ni. Zaenkrat ni dokazov, da bi bilo smiselno zdravljenje z zaviralci P2Y₁₂ prilagajati glede na rezultat ZČ (14).

IMPEDANČNA AGREGOMETRIJA

Pri impedančni agregometriji v vzorec polne citratne krvi pomočimo elektrodi in sprožimo aktivacijo trombocitov z dodatkom agonista. Trombociti se začnejo nalepljati na elektrodi in agregirati, zaradi česar se impedanca med njima poveča (20). Rezultat je maksimalna agregacija in/ali površina pod agregacijsko krivuljo, podana z arbitrarno enoto AU oz. U. Podobno kot pri klasični optični agregometriji lahko trombocite aktiviramo z različnimi agonisti. Najbolj uveljavljeni analizator, ki deluje po trem principu, je Multiplate®, pri katerem so tudi agonisti trombocitne agregacije že ustrezno predpripravljeni. Pri spremljanju zdravljenja z aspirinom je najprimernejši agonist arahidonska kislina (t. i. test ASPI), pri spremljanju zdravljenja z zaviralci P2Y₁₂ pa ADP, pri čemer z dodatkom prostaglandina E1 povečamo specifičnost preiskave (test ADP hs), saj je preprečena aktivacija trombocitov prek alternativnega receptorja za ADP P2Y₁ (21).

Impedančna agregometrija je podobno kot ZČ enostavna za izvedbo, saj ne zahteva posebne predpriprave vzorca ali reagentov, v reakciji pa sodelujejo vse krvne celice. Slabost je odsotnost prispevka strižnih sil, ročno pipetiranje vzorca in reagentov ter odsotnost ustreznega kontrolnega materiala. Metoda se je uveljavila predvsem pri spremljanju bolnikov na protitrombocitni terapiji, ki potrebujejo invazivni poseg na srcu, saj je treba pri njih določiti čas od ukinitve terapije do varnega posega, prav tako pa metoda med posegom v primeru krvavitev pomaga opredeliti potrebo po transfuziji trombocitov (22).

V primerjavi z optično je impedančna agregometrija manj občutljiva na aspirin, kar so raziskovalci pripisali interakcijam trombocitov z drugimi krvnimi celicami (23). HTPR za aspirin, določen z impedančno agregometrijo, je bil opisan pri 13 % bolnikov na aspirinu (24), za klopidoogrel pa pri 20–25 %, medtem ko prasugrel in tikagrelor bistveno učinkoviteje zavreta trombocitno funkcijo in primerov HTPR praktično ni (25, 26). Velika metaanaliza je pokazala, da stopnjevanje protitrombocitnega zdravljenja po PCI glede na Multiplate pomembno zmanjša pogostost srčnožilnih smrti in tromboz v stentu (25). Bolniki s HTPR, definiranim kot ADP test > 468 AU/min., so imeli kar 12-krat večje tveganje za srčnožilni dogodek v razskavi, ki so jo izvedli Sibbing in sod. (27).

VERIFYNOW

VerifyNow je med tremi opisanimi metodami najenostavnejši za uporabo. Razvit je bil izključno za spremljanje protitrombocitne terapije, za ugotavljanje

prirojenih trombocitnih motenj pa ni primeren. Princip metode posnema klasično optično agregometrijo (meri agregacijo trombocitov, odvisno od GP IIb-IIIa), pri čemer kroglice, prevlečene s fibrinogenom, v merilni celici omogočajo zaznavanje agregacije v vzorcu polne krvi, zato posebna priprava vzorca ni potrebna. Na voljo so merilne celice za enkratno uporabo, s katerimi spremljamo zdravljenja z aspirinom (VerifyNow Aspirin), ki vsebujeje arahidonsko kislino, merilne celice za spremljanje zdravljenja z zaviralci P2Y₁₂ (VerifyNow P2Y12), ki vsebujejo ADP in prostaglandin E1, ter merilne celice za spremljanje zdravljenja z zaviralci GP IIb-IIIa (VerifyNow IIb/IIIa Assay) z zelo močnim agonistom (iso-TRAP). Analizator je enostaven za uporabo, vzorec polne krvi v merilno celico nanese kar neposredno z natikom vakuumske epruvete, rezultat pa je na voljo v nekaj minutah. Enote za podajanje rezultata so arbitrarne, ARU (angl. Aspirin reaction unit) za aspirin ter PRU (angl. Platelet reaction unit) za zaviralce P2Y₁₂.

Z VerifyNow so opisali 8–25 % bolnikov z vrednostmi ≤ 550 ARU, kar opredeljuje HTPR (28, 29). Bolniki po IMK s HTPR so imeli 3-krat večje tveganje za ponovni srčnožilni dogodek kot bolniki brez njega (30).

Pogostost HTPR med zdravljenjem s klopidogrelom se razlikuje glede na razmejitveno vrednost, ki jo opredeljuje HTPR, saj so v raziskavah uporabljali razmejitvene vrednosti v razponu od 194 do 236 PRU (19, 29, 31). Poleg tega na pogostost HTPR vplivajo genske spremembe v encimih, ki sodelujejo v presnovi klopidogrela, njihova pogostost pa je močno rasno pogojena (32). VerifyNow P2Y₁₂ zazna bolj zavrito trombocitno funkcijo s tikagrelorjem v primerjavi s klopidogrelom (33, 34). Po zamenjavi klopidogrela s tikagrelorjem ali prasugrelom se je pogostost HTPR praktično izničila (35, 36). Več raziskav je pokazalo, da HTPR, določena z VerifyNow, pomeni 2-krat večje tveganje za srčnožilni dogodek (37).

ZAKLJUČEK

Za testiranje trombocitne funkcije imamo na voljo različne metode, ki medsebojno niso primerljive. Številne raziskave kažejo na pomembno prognostično vlogo testiranja trombocitne funkcije in večje tveganje za srčnožilne dogodke pri bolnikih s HTPR, zaenkrat pa še ni konsenza glede individualnega prilagajanja protitrombocitne terapije glede na rezultate testiranja trombocitne funkcije. Potrebovali bi dodatne raziskave, ki bi natančno opredelile ustreznost posameznih metod testiranja, določile prave razmejitvene vrednosti za opredelitev HTPR ter razjasnile, katera vrsta in odmerek protitrombocitnega zdravila bi bila ustrežnejša za posameznega bolnika s HTPR.

LITERATURA

1. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962;194:927–9.
2. Gorog DA, Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology: unfulfilled expectations. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(21):2115–29.
3. Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, et al. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):312–9.
4. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, et al. Description of an in vitro platelet function analyzer-PFA-100. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21 Suppl 2:106–12.
5. Bozic-Mijovski M, Rakusa M, Stegnar M. Variation in platelet function testing has a major influence on detection of aspirin resistance in healthy subjects. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008;36(2):84–90.
6. Wuillemin WA, Gasser KM, Zeerleder SS, et al. Evaluation of a Platelet Function Analyser (PFA-100) in patients with a bleeding tendency. *Swiss Med Wkly*. 2002;132(31–32):443–8.
7. Cattaneo M. High on-treatment platelet reactivity—definition and measurement. *Thromb Haemost*. 2013;109(5):79–8.
8. Harrison P, Segal H, Blasbery K, et al. Screening for aspirin responsiveness after transient ischemic attack and stroke: comparison of 2 point-of-care platelet function tests with optical aggregometry. *Stroke*. 2005;36(5):1001–5.
9. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E, et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2007;28(14):1702–8.
10. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J*. 2007;153(2):175–81.
11. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35(1):175–8.
12. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, et al. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol*. 2003;250(1):63–6.
13. Lim ST, Thijs V, Murphy SJX, et al. Platelet function/reactivity testing and prediction of risk of recurrent vascular events and outcomes after TIA or ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020;267(10):302–37.
14. Yan AR, Naunton M, Peterson GM, et al. Effectiveness of Platelet Function Analysis-Guided Aspirin and/or Clopidogrel Therapy in Preventing Secondary Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(12).
15. Linnemann B, Schwonberg J, Rechner AR, et al. Assessment of clopidogrel non-response by the PFA-100 system using the new test cartridge INNOVANCE PFA P2Y. *Ann Hematol*. 2010;89(6):597–605.
16. Heireman L, Monteyne T, Hemelsoet D, et al. Search for a practical approach for detection of clopidogrel resistance: Comparison of light transmission aggregometry and INNOVANCE(R) PFA P2Y cartridge and correlation with CYP2C19 variants. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(4):e189–e91.
17. Jang J, Lim J, Chang K, et al. A comparison of INNOVANCE(R) PFA P2Y and VerifyNow P2Y12 assay for the assessment of clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Clin Lab Anal*. 2012;26(4):262–6.
18. Tsantes A, Ikonomidis I, Papadakis I, et al. Evaluation of the role of the new INNOVANCE PFA P2Y test cartridge in detection of clopidogrel resistance. *Platelets*. 2012;23(6):481–9.
19. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754–62.

20. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, et al. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:133–48.
21. Packham MA, Mustard JF. Platelet aggregation and adenosine diphosphate/adenosine triphosphate receptors: a historical perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(2):129–38.
22. Kong R, Trimmings A, Hutchinson N, et al. Consensus recommendations for using the Multiplate((R)) for platelet function monitoring before cardiac surgery. *Int J Lab Hematol*. 2015;37(2):143–7.
23. McGlasson DL, Fritsma GA. Whole blood platelet aggregometry and platelet function testing. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(2):168–80.
24. Kidson-Gerber G, Weaver J, Gemmell R, Prasan AM, Chong BH. Serum thromboxane B2 compared to five other platelet function tests for the evaluation of aspirin effect in stable cardiovascular disease. *Heart Lung Circ*. 2010;19(4):234–42.
25. Lenk E, Spannagl M. Platelet Function Testing-Guided Antiplatelet Therapy. *EJIFCC*. 2013;24(3):90–6.
26. Song K, Jin X, Kim MH, et al. Differences in Optimal Platelet Reactivity after Potent P2Y12 Inhibitor Treatment in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med*. 2022;11(9).
27. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):849–56.
28. Clavijo LC, Al-Asady N, Dhillon A, Matthews RV, Caro J, Tun H, Rowe V, Shavelle DM. Prevalence of high on-treatment (aspirin and clopidogrel) platelet reactivity in patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018;19(5 Pt A):516–520.
29. Kinsella JA, Tobin WO, Cox D, Coughlan T, Collins R, O'Neill D, Murphy RP, McCabe DJ. Prevalence of ex vivo high on-treatment platelet reactivity on antiplatelet therapy after transient ischemic attack or ischemic stroke on the PFA-100((®)) and VerifyNow((®)). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):e84–92.
30. Lv H, Yang Z, Wu H, et al. High On-Treatment Platelet Reactivity as Predictor of Long-term Clinical Outcomes in Stroke Patients with Antiplatelet Agents. *Transl Stroke Res*. 2022;13(3):391–8.
31. Yaseen IF, Farhan HA, Abbas HM. Clopidogrel non-responsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention using the VerifyNow test: frequency and predictors. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(2):113–6.
32. Ozawa S, Soyama A, Saeki M, Fukushima-Uesaka H, Itoda M, Koyano S, Sai K, Ohno Y, Saito Y, Sawada J. Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP2C19, CYP3As and MDR1/ABCB1. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2004;19(2):83–95.
33. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1456–62.
34. Musallam A, Orvin K, Perl L, et al. Effect of Modifying Antiplatelet Treatment to Ticagrelor in High-Risk Coronary Patients With Low Response to Clopidogrel (MATTIS). *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1246 e13–e19.
35. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010;121(10):1188–99.
36. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(3):193–9.

37. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, Bhatt DL, Cattaneo M, Collet JP, Cuisset T, Gachet C, Montalescot G, Jennings LK, Kereiakes D, Sibbing D, Trenk D, Van Werkum JW, Paganelli F, Price MJ, Waksman R, Gurbel PA; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):919–33.



MESTO PCSK9 INHIBITORJEV PRI PREPREČEVANJU PONOVNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

THE ROLE OF PCSK9 INHIBITORS IN THE PREVENTION OF RECURRENT ISCHAEMIC STROKE

Marjan Zaletel

POVZETEK

Znano je, da je holesterol nizke gostote (LDL-C) pomemben za razvoj ateroskleroze. Ugotovljeno je, da je LDL-C dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni, ishemično možgansko kap (IMK) in tudi za ponovno IMK. Intenzivno zmanjševanje LDL-C ugodno vpliva na potek bolezni po IMK in je povezano z zmanjšanjem tveganja za ponovno IMK.

Dosedanje študije kažejo, da imajo največjo korist od zniževanja LDL-C bolniki po IMK, ki imajo dokazano aterosklerozo karotid in možganskih arterij, vendar kljub temu intenzivno zniževanje LDL-C prinaša tveganje za pojav znotrajmožganske krvavitve. Analize so pokazale, da je lahko tveganje za ZMK povezano z uporabo statinov, in ne s samim zniževanjem LDL-C. Ta učinek pripisujejo pleiotrofnim, antitrombotičnim lastnostim statinov. PCSK9 zaviralci učinkovito prispevajo k intenzivnemu zniževanju LDL-C, obenem pa nimajo znanih pleiotrofnih učinkov na koagulacijsko kaskado ali agregacijo trombocitov. Študije so pokazale, da je intenzivno zniževanje LDL-C s PCSK9 zaviralci varno, brez tveganja za ZMK. Zaradi ugodne klinične uporabe inclisiran, PCSK9 zaviralec, obeta učinkovito intenzivno zniževanje LDL-C v klinični praksi, v sekundarni preventivi IMK. Namen tega prispevka je podati pregled bistvenih ugotovitev vloge intenzivnega zniževanja LDL-C v preventivi ponovne IMK.

Ključne besede: inclisiran, intenzivno zniževanje LDL-C, PCSK9 zaviralci, ponovna ishemična možganska kap, statini

SUMMARY

It is well known that low-density cholesterol (LDL-C) is important for the development of atherosclerosis. LDL-C has been found to be a risk factor for cardiovascular disease as well as for ischaemic stroke (IS) and recurrent IS. Intensive reduction of LDL-C has a beneficial effect on the course of the disease after IS and is associated with a risk reduction of recurrent IS. Studies to date suggest that lowering LDL-C is most beneficial in recurrent IS with proven atherosclerosis of the carotid and intracerebral arteries. Nevertheless, intensive LDL-C lowering carries the risk of intracerebral haemorrhage (ICH). The analyses showed that the risk of CHD may be related to the use of statins and not to LDL-C lowering itself. This effect is attributed to the pleiotropic, antithrombotic properties of statins. PCSK9 inhibitors contribute effectively to intensive LDL-C lowering. At the same time, they have no known pleiotropic

effects on the coagulation cascade or platelet aggregation. Studies have shown that intensive LDL-C lowering with PCSK9 inhibitors is safe, without the risk of ICH. Due to favourable clinical use, inclisiran, a PCSK9 inhibitor, promises to be an effective at lowering intensive LDL-C in clinical practice in the secondary prevention of IS. The purpose of this paper is to review the essential findings of the role of intensive LDL-C lowering in the prevention of recurrent IS.

Keywords: inclisiran, intensive LDL-C lowering recurrent ischaemic PCSK9 inhibitors, statins, stroke

UVOD

Po sedanjem prepričanju je povečana vsebnost holesterola nizke gostote (LDL-C) dejavnik tveganja za bolezni srca in ožilja, vključno z ishemično možgansko kapjo (IMK) (1). Oksidacija LDL-C naj bi imela pomembno vlogo pri razvoju aterogeneze. Pri bolnikih, ki so preboleli IMK in imajo povišano raven LDL-C, obstaja večje tveganje tudi za druge srčnožilne zaplete, kot je srčni infarkt (2). Nedavna metaanaliza je pokazala, da je intenzivnejše zniževanje LDL-C v primerjavi z manj intenzivnim povezano z zmanjšanim tveganjem za ponovno IMK pri bolnikih, ki so že preboleli IMK, zmanjšanje tveganja pa je najverjetneje povezano z aterosklerozo možganskih arterij (3). Na podlagi slednjega so opravili raziskavo, ki je vključevala bolnike z IMK z znaki aterosklerotične bolezni, kjer so primerjali dve skupini bolnikov z različnimi ravni LDL-C. Rezultati so pokazali, da obstaja manjše tveganje za srčnožilne dogodke pri bolnikih, ki so imeli LDL-C pod 1,8 mmol/l, v primerjavi s tistimi, ki so imeli LDL-C med 2,3 in 2,8 mmol/l (4). Glede na dosedanje raziskave je videti, da intenzivno zniževanje LDL-C koristi tistim bolnikom po IMK, ki imajo aterosklerotično obolenje karotid in možganskih arterij, vendar ne razpolagamo z dovolj velikim naborom podatkov, da bi trditev dokončno potrdili.

LDL-C IN PONOVA IMK

Prva raziskava, ki je ugotavljala učinek intenzivnega zmanjšanja LDL-C na ponovno IMK, je bila SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (5). Ugotovili so, da je pri bolnikih z nedavno IMK ali prehodno ishemično motnjo (TIA) in brez znane koronarne srčne bolezni atorvastatin v odmerku 80 mg na dan zmanjšal pojavnost ponovne IMK in srčnožilnih dogodkov ob povečanju pojavnosti znotrajmožganske krvavitve (ZMK). Ob tem je srednja vrednost LDL-C v skupini z atorvastatinom znašala 1,8 mmol/l in v placebo skupini 3,3 mmol/l. V skupini s karotidno stenozo je bila ponovna IMK v skupini z atorvastatinom za 33 % nižja v primerjavi s placebom (6). Nadaljnja analiza podatkov iz SPARCL je pokazala, da so imeli bolniki, ki so dosegli raven LDL-C pod 1,8 mmol/l, za 28 % nižje tveganje za ponovno IMK kot tisti, ki so dosegli raven 2,6 mmol/l (7). Metaanaliza, ki je vsebovala podatke

iz SPARCL, je pokazala, da se tveganje za ponovno IMK zmanjša za 20 % na 1,0 mmol/l znižanja LDL-C (8).

V raziskavi TST (Treat Stroke to Target) (9) so preizkušali hipotezo, da ciljna vrednost LDL-C pod 1,8 mmol/l pomembno zmanjša srčnožilne dogodke po IMK ali TIA v primerjavi s ciljno vrednostjo LDL-C med 2,3 in 2,8 mmol/l. V raziskavo so bili vključeni bolniki z dokazano aterosklerozo. Ugotovili so, da so imeli bolniki po IMK ali TIA z znaki ateroskleroze in LDL-C pod 1,8 mmol/l manjše tveganje za poznejše srčnožilne dogodke kot tisti, ki so imeli ciljno vrednost med 2,3 in 2,8 mmol/l. Rezultati študije TST v francoski kohorti, ki so jo spremljali več let, so pokazali, da ima intenzivno znižanje LDL-C pod 1,8 mmol/l po IMK z dokazano aterosklerozo NNT (number to treat) trideset po 5,3 leta spremljanja, kar pomeni izogib enemu večjemu žilnemu dogodku v štirih kliničnih primerih žilnih dogodkov. Ob tem niso ugotovili porasta ZMK (10). V študiji TST je bilo v skupini bolnikov, pri katerih je LDL-C znašal 1,68 mmol/l, le 24 % bolnikov, ki so prejeli zelo potentne statine, 41 % pa takih, ki so prejeli kombinacijo ezetimiba in statina. V nedavni post-hoc analizi podatkov TST so ugotovili, da je intenzivno zmanjšanje LDL-C pod 1,8 mmol/l s kombinacijo statina in ezetimiba zmanjšalo tveganje za ponovno IMK (11).

V raziskavo FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) so vključili 27.564 bolnikov s stabilno aterosklerozo (12). Ugotovili so, da je zaviralec PCSK9, evolokumab, znižal LDL-C za 59 % z absolutnim zmanjšanjem za 1,45 mmol/l in znatno zmanjšal srčnožilne dogodke po 2,2 leta. Pred uporabo evolokumaba so preiskovanci prejeli zmerno in visoko potentne statine. Dodatno so opravili analizo, v kateri so ugotovili, da zaviranje PCSK9 z evolokumabom, ki so ga dodali statinu, pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo zmanjša tveganje za ponovno IMK in srčnožilne dogodke v celotni kohorti in podskupinah, vključno s tistimi, ki so preboleli IMK (13). Ob tem niso ugotovili porasta ZMK, zato so zaključili, da je intenzivno zniževanje LDL-C z zaviralcem PCSK9 koristno in varno.

Leta 2022 je bila objavljena metaanaliza, ki je analizirala 11 randomiziranih kliničnih študij in s tem 20.163 bolnikov z IMK (14). Pokazala je, da je intenzivno zniževanje LDL-C s statini povezano z za 12 % manjšim tveganjem za ponovno IMK, 17 % manjšim tveganjem za kombinirane srčnožilne dogodke ter 46 % povečanim tveganjem za ZMK v primerjavi z manj intenzivnim zdravljenjem, pri katerem so bili uporabljeni statini. V praksi je pomembno, da NNT za preprečitev ponovne IMK v štirih letih znaša 90, NNT za preprečevanje kombiniranih dogodkov pa 35, medtem ko NNH (number needed to harm) za ZMK znaša 242. Intenzivnejše zniževanje LDL-C s statini je povezano z zmanjšanim tveganjem za ponovno IMK in srčni infarkt. Združeni rezultati iz osmih študij so pokazali, da je intenzivnejša terapija v primerjavi z manj intenzivno terapijo s statini povezana z večjim tveganjem za ZMK.

V raziskavi ODYSSEY so skušali ugotoviti, ali alirokumab, zaviralec PCSK9, zmanjša tveganje za srčnožilne dogodke po akutnem koronarnem sindromu

pri bolnikih, ki so prejeli intenzivno zdravljenje s statini (15). Ugotovili so, da je med bolniki, ki so imeli predhodni akutni koronarni sindrom in so prejeli intenzivno terapijo z alirokumabom, tveganje za ponavljajoče se srčnožilne dogodke manjše v primerjavi s placebom. Bolnike so spremljali 2,8 leta. LDL-C je po štirih mesecih znašal 1,0 mmol/l. Število možganskih kapi se je pomembno zmanjšalo. Relativno tveganje za možgansko kap je znašalo 0,72. Zmanjšalo se je tudi število ZMK, vendar nepomembno, relativno tveganje pa je znašalo 0,83. Zaključili so, da je alirokumab pri bolnikih z nedavnim akutnim koronarnim sindromom in dislipidemijo kljub intenzivnemu zdravljenju s statini zmanjšal tveganje za IMK, ne glede na izhodiščno raven LDL-C, po 2,8 leta. Pomembna je dodatna ugotovitev, da tveganje za ZMK v skupini z alirokumabom ni odvisno od doseženih vrednosti LDL-C.

Iz pričajočih raziskav lahko zaključimo, da je intenzivno zmanjševanje LDL-C koristno za preprečevanje ponovne IMK. Videti je, da ZMK ni povezana z ravni dosegene LDL-C ali velikostjo zmanjšanja LDL-C. Najverjetnejši vzrok za ZMK so antitrombotične lastnosti statinov, ki so povezane z delovanjem na koagulacijo in trombocitno agregacijo. Veljavne smernice iz ZDA za obvladovanje dislipidemije priporočajo zdravljenje s statini in dodatnimi zdravili, kot so ezetimib in zaviralci PCSK9, pri bolnikih z visokim tveganjem in vrednostmi LDL-C > 1,8 mmol/l (15). Evropske smernice priporočajo ciljno vrednost LDL-C < 1,8 mmol/l pri posameznikih z visokim srčnožilnim tveganjem in < 1,4 mmol/l pri tistih z zelo visokim tveganjem, to je pri bolnikih, ki so preboleli IMK (16).

STATINI IN ANTITROMBOTIČEN UČINEK

Znano je, da imajo statini, tako LDL-C odvisen kot LDL-C neodvisen, pleiotropni učinek. Statini ali zaviralci reduktaze 3-hidroksi-metilglutaril koencima A (HMG CoA) namreč ne preprečujejo samo sinteze holesterola, ampak tudi zavirajo sintezo esencialnih izoprenoidnih intermediatov, ki so potrebni za aktivacijo različnih znotrajceličnih signalnih proteinov, zato imajo nepogrešljivo vlogo pri številnih celičnih procesih. Posledica tega je nastanek drugotnih, pleiotropnih učinkov, kot so protivnetni, antioksidativni, antiproliferativni in imunomodulatorni učinki, poveča se stabilnost aterosklerotičnih plakov in normalizira simpatična aktivnost. Poleg tega uporaba statinov zavira agregacijo trombocitov in moti koagulacijo (17, 18).

Za motnje koagulacije, ki je posledica statinov, je pomembno zaviranje izoprenoidnih intermediatov, kar povzroči aktivacijo trombomodulina in proteina C. Ugotovitve kažejo, da zaviranje aktivacije družine Rho predstavlja enega ključnih mehanizmov, prek katerega statini delujejo antikoagulantno. Zaviranje aktivacije družine Rho s statini povzroči čezmerno produkcijo transkripcijskih faktorjev, kar upočasni delovanje koagulacijskega sistema. Dokazani so še drugi mehanizmi, ki vplivajo na koagulacijski sistem (19). Poleg antikoagulacijskega učinka statini zavirajo aktivacijo trombocitov, kar prispeva k antitrombotičnemu učinku. Ugotovljeno je, da zaviranje tvorbe izoprostana

modulira fosfolipazo prek tromboksana A₂ in poveča tvorbo dušikovega oksida, kar zmanjšuje tvorbo tromba (19). Antitrombotična aktivnost statinov je lahko razlog za večje tveganje za znotrajmožgansko krvavitev pri intenzivnejšem zniževanju LDL-C s statini, kar je pokazala skupna analiza osmih študij (8).

Najnovejše smernice ACC/AHA o holesterolu navajajo, da hemoragična kap ni neželeni učinek, ki je povezan s statini (20), metaanaliza pa je pokazala, da takšno tveganje obstaja za bolnike z IMK (14). Slednja je skladna s tem, kar je bilo ugotovljeno v nedavno objavljeni metaanalizi (21).

Mednarodno raziskava IMPROVE-IT je pokazala, da tveganje za ZMK ni večje pri bolnikih z ravno LDL-C, nižjo od 0,77 mmol/l, v primerjavi z bolniki z 1,8 mmol/l (22). Videti je, da tveganje za ZMK ni povezano z ravno LDL-C, lahko pa je povezano z antitrombotičnimi lastnostmi statinov, ki spremenijo tako koagulacijo kot aktivacijo trombocitov.

ZAVIRANJE PCSK9

Proteinska konvertaza keksin/subtilizin tipa 9 (PCSK9) pomembno vpliva na raven LDL-C. LDL-C se iz krvi odstranjuje predvsem z endocitozo v jetrih, zato se mora LDL-C vezati na receptor, ki se nahaja na membrani jetrnih celic. Vezava sproži endocitozo LDL-C v hepatocit. LDL-receptor se potem vrne na površino celične membrane, medtem ko se LDL-C razgradi v lizosomih hepatocita. Vezava PCSK9 na LDL-receptor sproži njegov privzem in razgradnjo v lizosomih, zato je na celični membrani na voljo manj receptorjev za vezavo LDL-C, posledica česar je povečanje koncentracije LDL-C v krvi. Zaviranje PCSK9 tako povzroči znižanje ravni LDL-C v krvi. Za zaviranje PCSK9 so bili razviti številni zaviralci na različnih stopnjah svoje produkcije PCSK9. Zavirane mehanizme lahko razvrstimo v tri skupine: 1) zaviranje vezave na LDL-receptor, 2) zaviranje sinteze PCSK9 in 3) zaviranje avtokatalitskega procesiranja.

Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa se lahko jemljejo skupaj s statini, kar povzroči dodatno znižanje LDL-C. Evolokumab je bilo prvo monoklonsko protitelo za zdravljenje primarne hiperholesterolemije. PCSK9 zavira tako, da se veže na del PCSK9 in blokira povezavo PCSK9 z LDL-receptorjem. V študiji FOURIER so ugotovili, da povezava evolokumaba s statini po 48 tednih zmanjša LDL-C za 59 % (23). V študiji ODYSSEY so proučevali učinek alirokumaba (24). Po 78 tednih je alirokumab znižal raven LDL-C za 62 % v primerjavi s placebom. Neželeni dogodki so bili primerljivi z evolokumabom. Reakcije na mestu injiciranja so pri alirokumabu pogostejše kot pri placebu. V metaanalizi so ugotovili, da je evolokumab močnejši reduktor LDL-C kot alirokumab (25). Študija je prav tako zaključila, da dodatek PCSK9 inhibitorjev s statini zmanjša LDL-C za od 54 % do 74 % v primerjavi s placebom in za od 26 % do 46 % v primerjavi s statini

v kombinaciji z ezetimibom. Čeprav se pogosto uporablja v povezavi s statini, je monoklonsko protitelo PCSK9 učinkovito tudi kot samostojno zdravilo. Študija DESCARTES je pokazala, da evolokumab zniža holesterol LDL-C za 55,7 % v primerjavi s placebom (26). Ugotovitev je pomembna za bolnike, ki ne prenašajo statinov.

siRNA

Tehnologija majhnih motečih RNK (siRNA) je dokaj novo orodje, ki je bilo prilagojeno zaviranju PCSK9. siRNA je dvoverižna, nekodirajoča RNA. Gene utiša tako, da selektivno zavira prevajanje messenger RNA (mRNA). Inclisiran je kemično sintetizirana siRNA in je trenutno odobren za uporabo v EU in ZDA (27). Inclisiran se veže na mRNA, ki kodira PCSK9 s pomočjo kompleksa za utišanje RISC (RNA-inducing silencing complex). Slednji preprečuje tvorbo proteina PCSK9. Mehanizem ostane aktiven tudi po tem, ko se mRNA že razgradi. To je razlog za dolgoživo učinkovitost inclisirana (28). Inclisiran je spremenjen iz svojega predhodnika z vključitvijo ogljikovega hidrata N-acetilgalaktozamina (GalNAc), ki omogoča direkten vstop inclisirana v hepatocit. Za uporabo v klinični praksi je primernejši kot monoklonska protitelesa, ker zadostujeta le dva odmerka na leto. V študijah ORION-10 in ORION-11 so po 1,4 leta ugotovili znižanje LDL-C za 52 % oziroma 50 %. Neželeni dogodki so bili pri inclisiranu primerljivi s placebom z izjemo reakcij na mestu injiciranja, ki so bile pogostejše pri inclisiranu. Ugotovili so, da je inclisiran učinkovit in varen zaviralec PCSK9 (29).

Združena post-hoc analiza ORION-9, ORION-10 in ORION-11 (30) je pri bolnikih z možganskožilno boleznijo pokazala, da inclisiran zniža LDL-C za približno 55 %, ob čemer pa se zmerno poveča število neželenih dogodkov na mestu injiciranja. Metaanaliza je ugotovila, da je inclisiran pri bolnikih s hiperholesterolemijo LDL-C znižal za 51 % brez pomembnih škodljivih učinkov, poleg tega pa je bil učinek povezan z nižjo stopnjo večjih srčnožilnih dogodkov, vključno z IMK (31). Na rezultate večjih študij o učinkih inclisirana na IMK še čakamo.

SKLEP

Intenzivno znižanje LDL-C dokazano zmanjšuje ponovno IMK in srčnožilne dogodke, ki so povezani z aterosklerozo. Z zaviralci PCSK9 lahko raven LDL-C dodatno znižamo oziroma zdravljenje intenziviramo. Dve veliki študiji sta primerjali učinek PCSK9 inhibicije z evolokumabom in alirokumabom s placebom. Obe študiji sta pokazali zmanjšanje tveganja za ponovno IMK brez tveganja za ZMK. Nasprotno pa dosedanje analize kažejo, da je intenzivno zniževanje LDL-C s statini povezano z večjim tveganjem za ZMK. Inclisiran, zaviralec PCSK9, je obetaven zaviralec v sekundarni preventivi IMK.

LITERATURA

1. Yaghi S, Elkind MS. Lipids and cerebrovascular disease: research and practice. *Stroke*. 2015; 46(11): 3322–8.
2. Lau KK, Chua BJ, Ng A et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Recurrent Vascular Events in Chinese Patients With Ischemic Stroke With and Without Significant Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(16): e021855.
3. Lee M, Cheng CY, Wu YL et al. Association Between Intensity of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With Statin-Based Therapies and Secondary Stroke Prevention: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2022; 79(4): 349–58.
4. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J et al. Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020; 382(1): 9.
5. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355(6): 549–59.
6. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008; 39: 3297–302.
7. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2007; 38: 3198–204.
8. Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2182–90.
9. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J et al. Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020; 382(1): 9.
10. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J et al. Treat Stroke to Target Investigators. Benefit of Targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol <70 mg/dL During 5 Years After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020; 51(4): 1231–9.
11. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J et al. Treat Stroke to Target Investigators. Yield of Dual Therapy With Statin and Ezetimibe in the Treat Stroke to Target Trial. *Stroke*. 2022; 53(11): 3260–7.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713–22.
13. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL et al.; FOURIER Investigators. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke*. 2020; 51(5): 1546–54.
14. Lee M, Cheng CY, Wu YL et al. Association Between Intensity of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With Statin-Based Therapies and Secondary Stroke Prevention: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2022; 79(4): 349–58.
15. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22): 2097–107.
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–88.
17. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishnan A et al. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 19(5): 554–62.

18. Colli S, Eligini S, Lalli M et al. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages: a novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 265–72.
19. Violi F, Calvieri C, Ferro D et al. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation.* 2013 ; 127(2): 251–7.
20. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(24): 3168–209.
21. Sanz-Cuesta BE, Saver JL. Lipid-lowering therapy and hemorrhagic stroke risk: comparative meta-analysis of statins and PCSK9 inhibitors. *Stroke.* 2021; 52(10): 3142–50.
22. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al.. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol.* 2017; 2(5): 547–5.
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1500–9.
24. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1489–99.
25. Toth PP, Worthy G, Gandra SR et al. Systematic review and network meta-analysis on the efficacy of evolocumab and other therapies for the management of lipid levels in hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(10): e005367.
26. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014; 370(19): 1809–19.
27. Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Sourlas A, et al. Inclisiran: a new promising agent in the management of hypercholesterolemia. *Dis Basel Switz.* 2018 ;6(3): 63.
28. Coppinger C, Movahed MR, Azemawah V et al. Comprehensive Review of PCSK9 Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2022 Jan-Dec;27:10742484221100107.
29. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16): 1507–19.
30. Ray K, Kallend D, Landmesser U et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Patients with Established Cerebrovascular Disease: Pooled Post hoc Analysis of the Phase 3 ORION-9, ORION-10, and ORION-11 Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Lipidology.* 2022; 16(3): 65.
31. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020; 134: 69–73.



MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS IN STROKE

MIKROBIOTSKO-ČREVESNA-MOŽGANSKA OS PRI MOŽGANSKI KAPI

Vida Demarin, Sandra Morović, Filip Derke, Hrvoje Budinčević

SUMMARY

The composition and functional changes of the intestinal microbiota, so-called dysbiosis, are associated with risk factors for stroke, such as obesity, metabolic diseases, and atherosclerosis. In acute cerebral ischemia, the intestinal microbiota plays a crucial role in the bidirectional interactions between the gut and the brain, the so-called microbiota-gut-brain axis. Intestinal dysbiosis before ischemic stroke affects the outcome. In addition, the brain affects the intestinal microbiota during acute ischemia, which may also affect the outcome. Interactions between the intestinal microbiota and the pathogenesis of stroke are mediated by several factors including bacterial components (e.g., lipopolysaccharides), metabolites associated with the intestinal microbiota (e.g., short-chain fatty acids and trimethylamine N-oxide), and the immune and nervous system.

The results of experimental studies show that the restoration of the intestinal microbiome usually improves the outcome of stroke treatment by regulating metabolic, immune, and inflammatory responses via the gut-brain axis (GBA).

Further clinical studies are warranted to restore the intestinal microbiota as potential therapeutic options to improve stroke outcomes.

Keywords: gut microbiota, gut-brain axis, risk factors, stroke, stroke outcome

POVZETEK

Sestava in funkcionalne spremembe črevesne mikrobiote, tako imenovana disbioza, so povezane z dejavniki tveganja za možgansko kap, kot so debelost, presnovne bolezni in ateroskleroza. Pri akutni ishemični možganski kapi ima črevesna mikrobiota ključno vlogo pri dvosmernih interakcijah med črevesjem in možgani, tako imenovani osi mikrobiota-črevesje-možgani. Črevesna disbioza pred ishemično možgansko kapjo vpliva na izid. Poleg tega možgani med akutno ishemijo vplivajo na črevesno mikrobioto, kar lahko prav tako vpliva na izid. Interakcije med črevesno mikrobioto in patogenezo možganske kapi so posledica več dejavnikov, vključno z bakterijskimi elementi (npr. lipopolisaharidi), metaboliti, povezanimi s črevesno mikrobioto (npr. kratkoveržne maščobne kisline in trimetilamin N-oksidi) ter imunskim in živčnim sistemom.

Rezultati eksperimentalnih študij kažejo, da obnova črevesnega mikrobioma običajno izboljša izid zdravljenja možganske kapi z uravnavanjem presnovnih, imunskih in vnetnih odzivov prek črevesno-možganske osi.

Za obnovitev črevesne mikrobiote kot potencialne terapevtske možnosti za izboljšanje izidov možganske kapi so potrebne nadaljnje klinične študije.

Ključne besede: črevesna mikrobiota, črevesno-možganska os, dejavniki tveganja, izid možganske kapi, možganska kap

MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS IN STROKE

The gut microbiome — the largest reservoir of microorganisms of the human body — is emerging as an important player in neurodevelopment and ageing as well as in brain diseases including stroke, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The growing knowledge on mediators and triggered pathways has advanced our understanding of the interactions along the gut-brain axis. Gut bacteria produce neuroactive compounds and can modulate neuronal function, plasticity and behavior. Furthermore, intestinal microorganisms impact the host's metabolism and immune status which in turn affect neuronal pathways in the enteric and central nervous systems (1).

Dysbiosis is a commonly used term that describes the disturbances in the microbiome structure and this compositional and functional alterations of the gut microbiota are associated with the pathogenesis of both intestinal and extra-intestinal disorders. These alterations modulate stroke risk factors such as obesity, metabolic diseases and atherosclerosis (2).

TWO-WAY COMMUNICATION WITH BRAIN

The gutbrain axis (GBA) comprises a twoway communication network between brain and the gastrointestinal tract, which links central cognitive and emotive centers of the brain with peripheral intestinal processes. GBA helps to regulate homeostasis, inflammation and immune responses and is modulated by signaling pathways, which involve the central, autonomic, and enteric nervous systems and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA). Recent research has explored the importance of gut microbiota in influencing the GBA and led toward coining the term "microbiome -GBA," which explains how gut flora initiates the biochemical signaling events between the gastrointestinal tract and the brain (3). This interaction is bidirectional, through toandfro signaling between gutmicrobiota and brain by means of neural, endocrine, immune, and humoral links (4). Dysbiosis possibly exerts systemic harmful effects with development of the systemic inflammatory response after an ischemic stroke. Recent research has explored the effects of the gut microbiota on

ischemic brain injury through multiple factors including bacterial components, metabolites, and the immune and neural systems (5).

The gut microbiota plays a key role in host health and disease through signals that are either structural components of the bacteria or metabolites produced by the gut microbiota. These signals affect conditions related to stroke pathogenesis such as systemic inflammation, cardiometabolic diseases and atherosclerosis (6).

The gut microbiota is directly linked to a number of conditions that are themselves risk factors for stroke: hypertension, diabetes, atherosclerosis, aging, vascular dysfunction and obesity. Thus, if the gut microbiota is involved with the onset of these risk factors, then gut dysbiosis should indirectly increase stroke risk (7).

The group of authors investigated and establish an index to measure gut microbiota dysbiosis in stroke patients – stroke dysbiosis index (SDI). This index was significantly correlated with patients' outcome and was causally related to outcome in a mouse model of stroke. It facilitates the potential clinical application of gut microbiota data in stroke and adds quantitative evidence linking the gut microbiota to stroke (8).

Sharma V and colleagues published systematic review of the literature analyzing a total of 222 titles and abstracts which were screened. A review of the 68 original human subject articles resulted in the inclusion of 24 studies in this review.

To provide further insight into Trimethylamine N-oxide (TMAO) as a key player, an additional 40 articles were also reviewed and included. Findings highlighted that alterations in richness and abundance of gut microbes and increased plasma TMAO play an important role in vascular events and outcomes. Restoration of a healthy gut, through targeted TMAO-reducing therapies, could provide alternative secondary prevention for at-risk patients. Individuals with stroke risk factors exhibit altered gut microbes and gut metabolite TMAO exacerbates stroke risk factors. The contribution of the microbiome in stroke recovery remains largely understudied. Gut metabolite TMAO is associated with post-stroke complications, and it is an actionable metabolite (9).

LOW GRADE INFLAMMATION AS A POTENTIAL STROKE RISK FACTOR

Multiple studies found out that ischemic stroke is associated with metabolic diseases including obesity, type 2 diabetes, and dyslipidemia. Systemic low-grade inflammation is also closely linked to metabolic disorders and plays a substantial role in the

pathogenesis of cardiovascular diseases, including ischemic stroke. mAs the prevalence of metabolic diseases has continued to increase over the past decades, their role in ischemic stroke has become more relevant. In another study Yamashiro found out a significant association between ischemic stroke and both fecal bacterial counts and organic acid concentrations. These changes were in turn associated with the levels of metabolic and inflammatory biomarkers and the current findings suggest that gut dysbiosis in patients with ischemic stroke is associated with host metabolism and inflammation (10).

Accumulating evidence indicates that the gut microbiota plays a possible role in stroke pathogenesis via bacterial molecules and metabolites as well as in the immune and nervous systems. Gut dysbiosis has been found in patients with acute ischemic stroke. Still, no direct evidence has demonstrated that gut dysbiosis is the cause or result of stroke.

Further research is necessary to elucidate how the gut microbiota affects patients with acute ischemic stroke. Modulation of the gut microbiota with probiotics, prebiotics, dietary intervention, or inhibition of production of bacterial metabolites such as TMAO may provide a novel therapeutic strategy for prevention and treatment of stroke (10).

Zheng and his colleagues investigated a total of 144 participants aged 60 years and more. Participants at high risk of stroke were characterized by the enrichment of opportunistic pathogens, low abundance of butyrate-producing bacteria and reduced concentrations of fecal butyrate and they propose that more research into the gut microbiota as a risk factor in stroke should be carried out in the near future (11).

In a case-control study of patients with large-artery atherosclerotic ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA) participants with asymptomatic atherosclerosis did not exhibit an obvious change in gut microbiota and blood TMAO levels, while stroke and TIA patients showed significant dysbiosis of the gut microbiota and their blood TMAO levels were decreased (12). In another study, Nam and colleagues pose the question: Is TMAO: a harmful, protective, or diagnostic marker? As they found out that TMAO is also an independent and dose-dependent risk factor for CVD and elevated systemic TMAO concentrations are correlated with an increased future risk of cardiovascular events and all cause mortality (13). Relatively few studies have addressed the relationship between TMAO and stroke. To verify diverse effects of microbiota on stroke outcome from different sexes, mouse fecal microbiota transplantation (FMT) and a model of ischemic stroke were established. A female-like biological community reduces the level of systemic proinflammatory cytokines after ischemic stroke. Poor stroke outcomes can be positively modulated following supplementation with female gut microbiota (14).

Investigating the relation with age, it was found that the microbiota is altered after experimental stroke in young mice and resembles the biome of

uninjured aged mice. In aged mice, the ratio of Firmicutes to Bacteroidetes (F:B), two main bacterial phyla in gut microbiota, increased 9-fold ($p < 0.001$) compared to young. This increased F: B ratio in aged mice is indicative of dysbiosis. Altering the microbiota in young by fecal gavage to resemble that of aged mice (6-fold increase in F: B ratio, $p < 0.001$) increased mortality following middle cerebral artery occlusion (MCAO), decreased performance in behavioral testing and increased cytokine levels. Conversely, altering the microbiota in aged to resemble that of young (9-fold decrease in F: B ratio, $p < 0.001$) increased survival and improved recovery following MCAO. Aged biome increased the levels of systemic proinflammatory cytokines. It is concluded that the gut microbiota can be modified to positively impact outcomes from age-related diseases (15).

MICROBIOTA DYSREGULATION AND STROKE OUTCOME

A noticeable change has been reported in the gut microbiota after ischemic brain injury, which relates to the activation of immune system.

Indeed, gut dysbiosis activates the innate and adaptive immune system, and increases the infiltration of systemic cytotoxic immune cells into the brain that further exacerbate the ischemic brain injury. The enhanced production of proinflammatory cytokines, chemokines and proteases after stroke may ascribe to the disruption of blood brain barrier (BBB) and gut dysbiosis. Thus, re-establishment of gut microbiota (eubiosis) with special dietary foods, prebiotics, probiotics or antibiotic treatment may ameliorate the post-stroke neurological and neuropsychiatric deficits in stroke patient. Since FMT has been showing promising effects in the treatment of inflammatory bowel disease, it could, possibly, be useful in other inflammatory conditions including the ischemic stroke. However, differential nature of human gut microbiota which is easily impacted by age, sex, dietary composition, and geographical location may delay the clinical utility. The comprehensive microbial characterization is definitively needed to design the microbiota-based therapy in human (16).

Therapeutic strategies like diet, probiotics and prebiotics, antibiotic therapy, fecal transplantation and environment, seem to be associated with meaningful changes in the gut microbiota. Alterations in both function and composition of this microbiota seems to profoundly affect risks and outcomes in acute ischemic stroke (AIS) patients.

The challenge will be to determine causal relationships and develop strategies to optimize microbiota composition to reduce risk and modulate outcomes and recovery (17). Accumulating evidence support a crucial role of commensal gut microbiota in stroke prevention and recovery management. Notably, gut microbiota and their metabolites could be involved in post-stroke regulation of immune responses, body temperature, blood glucose and blood pressure in both directions, while it remains unclear whether gut microbiota could

regulate oxygen and hydration levels after stroke (18). Interaction between gut microbiome and central nervous system in health and disease is a relatively new and evolving focus for research. Since gastrointestinal complications are quite common in patients after stroke, the role played by alterations in gut microbiota and expression, or suppression of various biomarkers are being evaluated extensively. Most of our current understanding of the GBA in stroke is derived from animal models, and various therapeutic targets in gut microbiome have been identified (19-24).

Gut microbiota is expected to provide new perspectives for ischemic stroke treatment. However, the efficacy and safety of this treatment strategy for ischemic stroke have not been verified in large scale clinical trials. In addition, it must be recognized that gut microbiota dysbiosis is only one component of the multifactorial brain injury mechanisms of ischemic stroke (25). Current research findings appear exciting and increasing number of research studies are being extended to human ischemic stroke patients and new treatment approaches are expected to evolve in next few years that may improve outcomes. These studies are necessary to broaden our knowledge of the role of gut microbiota in the pathogenesis of ischemic stroke and to facilitate the development of novel therapeutic strategies for ischemic stroke.

REFERENCES

1. Benakis C, Martin-Gallausiaux C, Trezzi J-P, Melton P, Liesz A, Wilmes P. The microbiome-gut-brain axis in acute and chronic brain diseases. *Current Opinion in Neurobiology*. 2020;61:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.11.009>.
2. Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol*. 2015;6:1050. Epub 20151006. doi: 10.3389/fmicb.2015.01050.
3. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014;34(46):15490–6. doi: 10.1523/jneurosci.3299-14.2014.
4. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203–9.
5. Yamashiro K, Kurita N, Urabe T, Hattori N. Role of the Gut Microbiota in Stroke Pathogenesis and Potential Therapeutic Implications. *Ann Nutr Metab*. 2021;77 Suppl 2(Suppl 2):36–44. Epub 20210609. doi: 10.1159/000516398.
6. Chidambaram SB, Rathipriya AG, Mahalakshmi AM, Sharma S, Hediya TA, Ray B, et al. The Influence of Gut Dysbiosis in the Pathogenesis and Management of Ischemic Stroke. *Cells*. 2022;11(7). Epub 20220406. doi: 10.3390/cells11071239.
7. Durgan DJ, Lee J, McCullough LD, Bryan RM. Examining the Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke. *Stroke*. 2019;50(8):2270–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025140.
8. Xia GH, You C, Gao XX, Zeng XL, Zhu JJ, Xu KY, et al. Stroke Dysbiosis Index (SDI) in Gut Microbiome Are Associated With Brain Injury and Prognosis of Stroke. *Front Neurol*. 2019;10:397. Epub 20190424. doi: 10.3389/fneur.2019.00397.

9. Sharma V, Sharma V, Shahjouei S, Li J, Chaudhary D, Khan A, et al. At the Intersection of Gut Microbiome and Stroke: A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Neurology*. 2021;12. doi: 10.3389/fneur.2021.729399.
10. Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, Ueno Y, Yamashiro Y, Nomoto K, et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0171521. doi: 10.1371/journal.pone.0171521.
11. Zeng X, Gao X, Peng Y, Wu Q, Zhu J, Tan C, et al. Higher Risk of Stroke Is Correlated With Increased Opportunistic Pathogen Load and Reduced Levels of Butyrate-Producing Bacteria in the Gut. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:4. Epub 20190204. doi: 10.3389/fcimb.2019.00004.
12. Yin J, Liao SX, He Y, Wang S, Xia GH, Liu FT, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11). Epub 20151123. doi: 10.1161/jaha.115.002699.
13. Nam HS. Gut Microbiota and Ischemic Stroke: The Role of Trimethylamine N-Oxide. *J Stroke*. 2019;21(2):151–9. Epub 20190531. doi: 10.5853/jos.2019.00472.
14. Wang J, Zhong Y, Zhu H, Mahgoub OK, Jian Z, Gu L, et al. Different gender-derived gut microbiota influence stroke outcomes by mitigating inflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 2022;19(1):245. doi: 10.1186/s12974-022-02606-8.
15. Spychala MS, Venna VR, Jandzinski M, Doran SJ, Durgan DJ, Ganesh BP, et al. Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2018;84(1):23–36. Epub 20180718. doi: 10.1002/ana.25250.
16. Rahman Z, Dandekar MP. Crosstalk between gut microbiome and immunology in the management of ischemic brain injury. *J Neuroimmunol*. 2021;353:577498. Epub 20210130. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577498.
17. Battaglini D, Pimentel-Coelho PM, Robba C, dos Santos CC, Cruz FF, Pelosi P, et al. Gut Microbiota in Acute Ischemic Stroke: From Pathophysiology to Therapeutic Implications. *Frontiers in Neurology*. 2020;11. doi: 10.3389/fneur.2020.00598.
18. Zhao J, Liu S, Yan J, Zhu X. The Impact of Gut Microbiota on Post-Stroke Management. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11. doi: 10.3389/fcimb.2021.724376.
19. Tan BYQ, Paliwal PR, Sharma VK. Gut Microbiota and Stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(2):155–8. Epub 20200225. doi: 10.4103/aian.AIAN_483_19.
20. Huang Q, Cai G, Liu T, Liu Z. Relationships Among Gut Microbiota, Ischemic Stroke and Its Risk Factors: Based on Research Evidence. *Int J Gen Med*. 2022;15:2003–23. Epub 20220223. doi: 10.2147/ijgm.S353276.
21. Pluta R, Januszewski S, Czuczwar SJ. The Role of Gut Microbiota in an Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2). Epub 20210118. doi: 10.3390/ijms22020915.
22. Sinagra E, Pellegatta G, Guarnotta V, Maida M, Rossi F, Conoscenti G, Pallio S, Alloro R, Raimondo D, Pace F, Anderloni A. Microbiota Gut-Brain Axis in Ischemic Stroke: A Narrative Review with a Focus about the Relationship with Inflammatory Bowel Disease. *Life (Basel)*. 2021 Jul 19;11(7):715. doi: 10.3390/life11070715.
23. Sun H, Gu M, Li Z, Chen X, Zhou J. Gut Microbiota Dysbiosis in Acute Ischemic Stroke Associated With 3-Month Unfavorable Outcome. *Front Neurol*. 2021;12:799222. Epub 20220128. doi: 10.3389/fneur.2021.799222.
24. Sinagra E, Pellegatta G, Guarnotta V, Maida M, Rossi F, Conoscenti G, et al. Microbiota Gut-Brain Axis in Ischemic Stroke: A Narrative Review with a Focus about the Relationship with Inflammatory Bowel Disease. *Life (Basel)*. 2021;11(7). Epub 20210719. doi: 10.3390/life11070715.
25. Bao Z, Zhang Z, Zhou G, Zhang A, Shao A, Zhou F. Novel Mechanisms and Therapeutic Targets for Ischemic Stroke: A Focus on Gut Microbiota. *Front Cell Neurosci*. 2022 May 17;16:871720. doi: 10.3389/fncel.2022.871720.



MIGRENA IN MOŽGANSKO-ŽILNO TVEGANJE

MIGRAINE AND CEREBROVASCULAR RISK

Bojana Žvan

POVZETEK

Epidemiološke študije so pokazale, da sta migrena in možganska kap med najbolj razširjenimi in onesposablajočimi nevrološkimi boleznimi po svetu. Migrena, zlasti tista z avro, ima večjo verjetnost za razvoj subkliničnim infarktom podobnih lezij v možganih, ki pomenijo tveganje za kriptogeno ali kardioembolično kap. Migrenski glavobol je pri nekaterih bolnikih lahko uvod v akutno ishemično možgansko kap ali možgansko krvavitev, v redkih primerih pa je migrenske infarkte mogoče neposredno pripisati dolgotrajni migrenski avri. Nedavne študije kažejo, da je pri zapori možganske arterije in anamneze migrene napredovanje infarkta bolj resno, kar pomeni slabši izid bolezni. Mehanizmi, ki so v osnovi povezani z migreno in možgansko kapjo, so večfaktorski, kot so kortikalna razširjajoča se depresija, vnetni in žilni dejavniki, disfunkcija endotela, genetski dejavniki, faktorji koagulacije in drugi. Pri zdravljenju bolnikov z migreno je pomembno prepoznati in nadzorovati vse žilne dejavnike tveganja, kot so hipertenzija, kajenje, uporaba peroralnih kontracepcijskih tablet in dejavniki življenjskega sloga. Glede novih zdravil, usmerjenih v nevronske mehanizme migrene, ni dokazov, da naj bi bili gepanti in mPt proti CGRP kontraindicirani pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi, vključno z možgansko kapjo ali miokardnim infarktom, čeprav erenumab povezujejo s hipertenzijo. Za lasmiditan ni pomislekov glede srčno-žilne varnosti in ga bi lahko uporabljali pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi.

Ključne besede: avra, ditani, gepanti, kortikalna razširjajoča se depresija, migrena, mPt proti CGRP, možganska kap

SUMMARY

Epidemiological studies have shown that migraine and stroke are among the most prevalent and disabling neurological diseases worldwide. Migraines, especially those with aura, are more likely to develop subclinical infarct-like lesions in the brain that represent the cryptogenic or cardioembolic stroke. In some cases, migraine headache can be an introduction to an acute ischemic stroke or cerebral hemorrhage, and in rare cases, a migraine infarcts can be directly attributed to a long-lasting migraine aura. Recent studies show that in the case of cerebral artery occlusion and a history of migraine, the progression of the infarction is more serious, which means a worse outcome of the disease. The mechanisms underlying the association between migraine and stroke are multifactorial, including cortical spreading depression, inflammatory and vascular factors, endothelial dysfunction, genetic factors, coagulation factors, and others. In treating patients with migraines, it is important to identify

and modify any vascular risk factors such as hypertension, smoking, oral contraceptives use and lifestyle factors. According to new drugs targeting the neural mechanisms of migraine, there is no evidence that gepants and anti-CGRP monoclonal antibodies should be contraindicated in patients with cardiovascular diseases, including stroke or myocardial infarction, although erenumab has been associated with hypertension. There are no cardiovascular safety concerns for lasmiditan and it could be used in patients with cardiovascular diseases.

Keywords: anti-CGRP mAbs, aura, cortical spreading depression, ditans, gepants, migraine, stroke

UVOD

Epidemiološke študije so pokazale, da sta migrena in možganska kap (MK) med najbolj razširjenimi in onesposablajočimi nevrološkimi boleznimi (1).

Povezava med ishemično MK (IMK) in migreno z avro, zlasti pri mlajših ženskah (starosti ≤ 45 let), je že vzpostavljeno in dobro sprejeto dejstvo (2–3). Vendar je še vedno negotovost glede njegovih mehanizmov, korelacijo med MK in migreno brez avre, obravnavo, preventivo v klinični praksi itd. Migreni in MK so skupni mehanizmi patogeneza, dejavniki tveganja ter klinično in slikovno ujemanje.

V nedavni metaanalizi z več kot milijon oseb iz 16 kohortnih študij so ugotovili, da je migrena povezana s povečanim tveganjem za MK (razmerje tveganja [HR] 1,42), s prisotnostjo avre pa je tveganje za MK še večje (HR 1,56) in za vse vzroke umrljivost (HR 1,20) (5).

Švedska kohortna študija dvojčkov, ki je vključila 8635 dvojčkov z migreno in 44.769 dvojčkov brez migrene, je pokazala, da se z migrensko avro na splošno poveča tveganje za MK, družinski dejavniki pa še bolj prispevajo k temu (6).

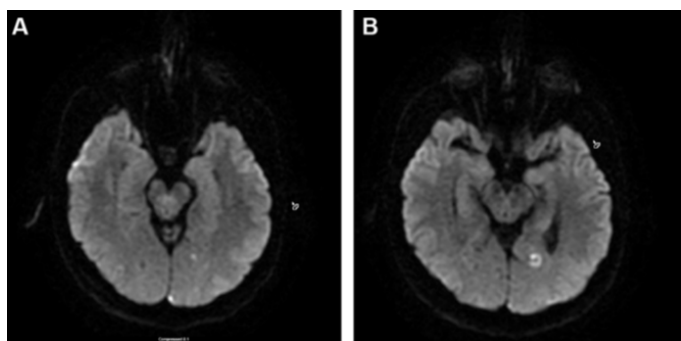
V veliki prospektivni študiji bolnišničnega registra (124.558 kirurških bolnikov, povprečna starost 52,6 leta; 54,5 % ženske) so pri bolnikih z migreno ugotovili, da imajo povečano tveganje za perioperativno IMK (prilagojeno razmerje obetov [OR] 1,75), pri čemer je bilo tveganje večje pri bolnikih z migrensko avro (prilagojeno OR 2,61) (7).

KLINIČNA SLIKA MIGRENE IN MOŽGANSKE KAPI

Približno tretjina bolnikov z migreno doživi avro, vključno z govorno, senzorično, vizualno ali motorično, ki lahko posnema mnoge pogoste simptome, podobne MK. Podobni simptomi se lahko pojavljajo na primer pri bazilarni migreni, očesni migreni in drugih. Na primer, ishemija v vertebrobazilarnem povirju

lahko povzroči okvaro možganskih živcev, ataksijo, diplopijo, omotico, slabost, bruhanje, dizatrijo ali disfagijo. Pri ishemiji v sprednje možgansko povirje pa lahko povzroči motorične in/ali senzorične motnje. Ishemično MK pri bolnikih z migreno lahko kategoriziramo kot možganski infarkt drugega vzroka, ki obstaja sočasno z migreno, možganski infarkt drugega vzroka s simptomi, ki spominjajo na migreno z avro, ali možganski infarkt, ki se pojavi med potekom tipične migrenske avre. Slednje izpolnjuje merila za migrenski infarkt, ki se večinoma pojavi v zadnjem povirju in pri mlajših ženskah (slika 1A, B) (8).

Diagnoza migrenskega infarkta temelji na mednarodnih Klasifikacijah motenj glavobola (9).



Slika 1. Tipična slika migrenskega infarkta na magnetnoresonančni (MR) difuzijski obteženi sliki pri 45-letni bolnici s kronično migreno z avro

HEMORAGIČNA MOŽGANSKA KAP

Hemoragične MK, ki se lahko hitro stopnjujejo v resno klinično sliko, pomenijo približno 12 % vseh kapi. Za hemoragično MK so bili ugotovljeni nekateri dejavniki tveganja, na primer arterijska hipertenzija, anevrizma in kajenje, a veliko sprožilcev in mehanizmov ostaja neznank. Med njimi tudi migrena pomeni domnevno tveganje za hemoragično kap. Povezava med migreno in hemoragično kapjo, vključno z znotrajmožgansko krvavitvijo (ZMK) in subarahnoidno krvavitvijo (SAK), je šibkejša od povezave z IMK zaradi nezadovoljivih podatkov iz preteklih desetletij.

Velika tajvanska študija, ki je temeljila na populaciji enake starosti in spola, je zaključila, da so imeli pacienti z migreno povečano tveganje za razvoj hemoragične MK (10).

Metaanaliza iz leta 2013, ki je vključila 8 študij (4 kontrolirane študije s kliničnimi primeri in 4 kohortne študije) s 1600 primeri hemoragičnih kapi, je pokazala, da je tveganje za hemoragično kap večje pri ženskah s katerokoli migreno (1,55; 95 % IZ, 1,16 do 2,07; $p = 0,003$) in pri ženskah z migreno, mlajših od 45 let (1,57; 95 % IZ, 1,10 do 2,24; $p = 0,012$) (2). Čeprav razpoložljive študije

razkrivajo korelacijo med migreno in hemoragično kapjo, ostaja vprašanje vzročne povezave odprto. Potrebne so nadaljnje študije za dokaz povezanosti vrste migrene s tveganjem za katerokoli hemoragično MK.

ISHEMIČNA MOŽGANSKA KAP

Možni mehanizmi povezanosti migrene in IMK so navedeni v tabeli 1 (8).

Tabela 1. Možni mehanizmi možganske kapi zaradi migrene

Kortikalna razširjajoča se depresija (KRD)
• Hemodinamske spremembe možganskega krvnega pretoka • Povečan žilni upor • Razpad homeostaze nevronskega ionov
Vnetni dejavniki
• S KRD povezano sproščanje nevronskega vnetnih mediatorjev • Citotoksična okvara celic zaradi sproščanja glutamata in prekomernega kopičenja kalcija • Trajni nevrološki izpad zaradi nevrone nekroze
Disfunkcija endotelija
• Zmanjšanje biološke razpoložljivosti vazodilatatorjev • Posredovanje povečanega oksidativnega stresa • Predhodni razvoj ateroskleroze • Zmanjšana sposobnost obnavljanja endotelija
Žilni dejavniki
• Arterijska disekcija/spontana disekcija cervikalnih arterij • Povečanje serumske elastaze • Odprto ovalno okno (kontroveržno)
Genetski dejavniki
• Metilentetrahidrofolat reduktaza (MTHFR) C677T • Polimorfizem angiotenzinske konvertaze (ACE)-DD • Verjetno ni povezave s familiarno hemiplegično migreno (FHM)1/CACNA1A, FHM2/ATP1A2, FHM3/SCN1A
Faktorji koagulacije
• Povečan faktor aktivacije trombocitov • Von Willebrandov faktor • Pomanjkanje proteina S
Drugo
• Zdravila: verjetno ergotamini (+), triptani (–) • Antifosfolipidni sindrom

+ našli povezanost; - niso našli povezanosti

Kortikalna razširjajoča se depresija (KRD)

Osnova patofiziologije migrene naj bi bila nevronska ekscitabilnost, ki jo povzroča KRD. Širjenje depolarizacije povzroči skoraj popolno razgradnjo nevronske ionske homeostaze in precej prispeva k večji ranljivosti nevronov na ishemični stres v primerjavi z drugimi celicami telesa (11).

Širjenje depolarizacije vodi do povečane ekscitabilnosti nevronov, ki ji sledi širjenje depresije. Trajanje depolarizacije in raven lokalne energije nevronov

sta pomembna dejavnika. Visoka raven nevronske energije lahko povzroči širjenje depresije, medtem ko nizka raven energije (ali nizka perfuzija) povzroči celično smrt. Kortikalna razširjajoča se depresija je povezana z ekscitatorno aminokislino (npr. glutamat), za katero je znano, da sodeluje pri ishemični nevronske poškodbi.

Žilni dejavniki

Žilni dejavniki igrajo vlogo tako pri migreni kot z migreno povzročeni IMK. Migrena naj bi bila predispozicijski pogoj za spontano disekcijo vratnih arterij.

Endotelna disfunkcija

Endotelna disfunkcija in zmanjšana zmožnost regeneracije endotela naj bi prispevali k dejavnikom tveganja za IMK, čeprav natančen mehanizem tveganje za IMK pri migreni ostaja neznan (12, 13).

V študiji kontroliranih kliničnih primerov so ugotovili, da so imele ženske z migrensko avro precej večje število endotelijskih mikrodcelcev iz periferne krvi, medtem ko so bili monocitni in trombocitni mikrodcelci povečani tudi pri vseh bolnikih z migreno z avro (14).

Višje vrednosti endotelijskih mikrodcelcev so povezane z zmanjšanjem periferne endotelijske funkcije (15). Raziskovalci s Harvarda so ugotovili zaporedje celotnega genoma pri 59.674 bolnikih z migreno in pri 316.078 kontrolnih bolnikih. Identificirali so 38 novih lokusov za migreno, ki so kodirani za žilno in gladko mišično tkivo, kar kaže, da ima endotelij zelo pomembno vlogo pri patofiziologiji migrene (14). Te ugotovitve so okrepile ključno vlogo endotelijske disfunkcije in njene korelacije z razvojem MK pri teh bolnikih.

Dejavniki koagulacije

Več let so iskali osnovo mehanizmov povečanega tveganja za MK pri ženskah, še posebej za tiste v predmenopavzi in brez znanih srčno-žilnih dejavnikov tveganja. Študije so pokazale povezavo migrene, zlasti migrenske avre, z zvišano ravni estradiola (npr. peroralne kontracepcijske tablete, nosečnost), trombocitozo in eritrocitozo, antigenom za von Willebrandov faktor, fibrinogenom, antigenom za tkivni aktivator plazminogena in endotelijskimi mikrodcelci (15). Hiperkoagulabilnost, ki jo povzročajo navedene spremembe, bi lahko pojasnila povečano tveganje za MK za specifično populacijo mladih žensk z migreno. Ena od teorij je, da mikroembolizmi, ki sledijo agregaciji trombocitov, lahko povzročijo migrensko avro ali prehodni ishemični napad (TIA), pri čemer je migrenska avra ekvivalent TIA (16).

Druge teorije kažejo, da lahko KRD povzroči oslabitev možgansko-žilne bariere in poškodbo endotelija, ali pa je migrena lahko povezana s hiperkoagulabilnostjo (15).

V zadnjih nekaj letih so dokazali genetski vpliv na povezavo med migreno in MK, kar pomeni, da genetska predispozicija igra pomembno vlogo pri pojavu tako migrene kot IMK.

Med neodvisne dejavnike tveganja za IMK se uvrščajo migrena z avro, ženske starosti < 45 let, uporaba peroralnih kontraceptivov in kajenje (17, 18).

Zdravila

Tveganje za bolnike z migreno lahko povzročajo tudi specifična zdravila za migreno, vključno s triptani in ergotamini. Ti potentni vazokonstriktorji lahko povečajo krvni tlak in s tem povečajo tveganje za IMK (19).

Odperto ovalno okno

Povezava med odprtim ovalnim oknom (OOO) in migreno je trenutno neznana. Tako migrena kot OOO sta pogosta pri splošni populaciji (20).

V študijah po smrti je bila pri 956 odraslih splošna incidenca OOO PFO 27,3 % (21).

Predlaganih mehanizmov za migreno zaradi prisotnosti OOO je več. Zaradi narave šanta pri OOO je možno, da nastane subklinična embolija, zato lahko metaboliti iz venskega sistema obidejo pljuča in neposredno vstopijo v sistemsko cirkulacijo, ki lahko draži trigeminalni živec in vaskularne strukture blizu možganov, kar sproži migreno (22).

Prav tako lahko OOO povzroči prehodno hipoksijo, ki je lahko vzrok za subklinične infarkte v možganih, kar vodi v draženje in nagnjenost k migreni (23).

Na podlagi dokazov perkutano zapiranje OOO za zdravljenje migrene trenutno ni priporočljivo. Bolniki z refraktorno migreno in pogostimi avrami ter pomembno onesposobljenostjo zaradi migrene so lahko izjema, vendar šele po skrbnem premisleku in ob konzultaciji z njihovim nevrologom (24).

Genski dejavniki

Obstajajo nekatere genetske bolezni, ki v klinični sliki vključujejo sliko migrene in povzročajo žilne okvare, kar vodi do povečanega tveganja za IMK. Čeprav so

te bolezni redke, je pomembno razumeti njihovo klinično sliko in diagnostične ugotovitve, tako da jih je mogoče vključiti v diferencialno diagnozo za bolnike z migreno, zlasti tiste z družinsko anamnezo MK ali demence (25).

Tabela 2. Genetske bolezni, ki v klinični sliki vključujejo sliko migrene in povzročajo povečano tveganje za ishemično možgansko kap (IMK) (8).

Bolezen	Genska mutacija	Klinična slika	Diagnoza	Drugo
CADASIL	NOTCH3	Migrena z avro (75 %), pogosto dolgotrajna avra, starost prve MK 48 let, pogosto lakunarne kapi, encefalopatija.	MR: prizadetost sprednjega temporalnega pola. El. mikroskop: zrnati ozmočilni material.	Najpogostejša monogena oblika kapi. Triptani so kontraindicirani.
CARASIL	HTRA1	Ponavljajoči se lakunarni infarkti, večinoma v BG ali možganskem deblu. Nenevrološki simptomi: alopecija, spondiloza. Hitro napredovanje	MR: hiperintenzivnosti globoke bele možganovine in periventrikularnih področij.	Japonci in Kitajci, nedavno odkrili pri nekaterih Evropejcih.
RVCL	TREX1	Okvara vida v 4.–5. dekadi, pozne IMK, TIA-e, migrena brez avre, kognitivni upad, psihiatrični simptomi, epilepsija.	MR: psevdotorziji obdani z vazogenim edemom. El. mikroskop: ubendotelijska bazalna membrana.	Vključuje CRV, HERNS in HVR
HIHRATL	COL4A1	Začetek pri dojenčkih ali pri odraslih, raznovrstna nevrološka in sistemska simptomatika.	MR: periventrikularne ciste. El. mikroskop: zgoščene in žariščne prekinitve kapilarne bazalne membrane.	
MELAS	MT-TL1	Začetek v otroštvu z generalizirano tonično-kloničnimi krči, trebušno migreno in senziorinevralno izgubo sluha.	MR: kalcifikacije v BG. CSL in kri: povišan laktat. Mišična biopsija: raztrgana rdeča vlakna.	
FHM	CACNA1A, ATP1A2, SCN1A	Migrena z avro in s prehodno, reverzibilno hemiparezo.		Redka monogena podvrsta migrene

CADASIL – cerebralna avtosomno dominantna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo; KARASIL – cerebralna avtosomno recesivna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo; CRV – cerebrotretinalna vaskulopatija; FHM – družinska hemiplegična migrena; HERNS – dedna endoteliopatija, retinopatija, nefropatija in možganska kap; HIHRATL – dedna infantilna hemipareza, tortuoza retinalne arteriole in levkoencefalopatija; HVR – dedna vaskularna retinopatija; MELAS – mitohondrijska encefalomiopatija, laktatna acidoza in možganski kapi podobne epizode; RVCL – vaskulopatija mrežnice s cerebralno levkodistrofijo; MK – možganska kap; BG – bazalni gangliji; MR – magnetna resonanca; el. mikroskop – elektronski mikroskop; CSL – cerebrospinalni likvor.

S poglobljanjem znanja o navedenih redkih boleznih in tehnološkem napredku bomo sčasoma lahko zagotovili boljšo oskrbo bolnikov z migreno in možgansko kapjo.

ZDRAVLJENJE MIGRENE S SPECIFIČNIMI ZDRAVILI PROTI MIGRENI

Pri zdravljenju bolnikov z migreno je pomembno prepoznati in nadzorovati vse žilne dejavnike tveganja, kot so arterijska hipertenzija, kajenje, uporaba peroralnih kontracepcijskih tablet in dejavniki življenjskega sloga.

Poleg starejših zdravil, kot so triptani in ergotamini, so bili predstavljeni podatki o srčno-žilni varnosti za akutno in preventivno zdravljenje migrene z novimi zdravili, vključno z ditanii, gepanti in monoklonskimi protitelesi, povezanimi z genom za kalcitonin (anti-CGRP mPt) (26).

Triptani in ergotamini ostajajo kontraindicirani pri bolnikih s hemiplegično in bazilarno migreno, kljub številnim publikacijam, ki nakazujejo relativno varnost v sorodnih skupinah bolnikov.

Za lasmiditan ni pomislekov glede srčno-žilne varnosti in bi ga lahko uporabljali pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi.

Trenutno ni dovolj dokazov, da naj bi bili gepanti in mPt proti CGRP kontraindicirani pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi, vključno z MK ali miokardnim infarktom, čeprav erenumab povezujejo s hipertenzijo. Vazodilatacija je lahko pomemben mehanizem, ki ga posreduje CGRP v ishemiji, zlasti pri bolnikih z boleznijo majhnih žil, zato je treba zaviralce CGRP pri teh bolnikih uporabljati previdno (26). Ameriška uprava za hrano in zdravila (FDA) je odobrila mPt proti CGRP, poleg ditanov in majhnih molekul – zaviralcev proti CGRP receptorju (druga generacija gepantov), za zdravljenje migrene kot nov razred zdravil, ki je specifično usmerjen na nevronske poti migrene. Zdravila so se v študijah in dosednji klinični praksi izkazala za učinkovita in varna pri bolnikih s srčno-žilnim tveganjem. Vendar za njihovo varnejše predpisovanje potrebujemo dolgoročne podatke iz realnega življenja.

SKLEPNE MISLI

Povezava med migreno in MK je kompleksna, mehanizmi, ki povezujejo migreno in MK, pa so večfaktorski. Epidemiološke študije so označile razmerje migrena-MK za skupno komorbidnost, na kateri temeljijo osnovni mehanizmi. Možganska hiperekscitabilnost in/ali možganska mikroembolija sta na tem stičišču med predlaganimi mehanizmi povezanosti med obema boleznima. Verjetno je migrena, zlasti migrena z avro pri mladih ženskah, povezana z večjo incidenco tihim infarktom podobnim lezijam, zlasti v zadnjem možganskem povirju. Bolniki z migreno imajo tudi večje tveganje za kriptogeno ali kardioembolično MK, kar se zdi povezano z atrijsko fibrilacijo in desno-levim šantom. Anamneza migrene poveča tveganje za MK ob disekciji vratnih arterij. Izjemno redek pa je migrenski infarkt kot neposredna posledica dolgotrajne migrenske avre. Študije na podlagi slikovne diagnostike pri pacientih z migreno, ki so utrpeli MK, so potrdile, da je napredovanje infarkta hitrejše, z manjšo

velikostjo penumbre v primerjavi z bolniki po MK brez migrene v anamnezi. V prihodnosti so potrebne prospektivne študije kompleksnih povezav med migreno in MK (27).

Pri zdravljenju migrene z novimi zdravili za lasmiditan ni pomislekov glede srčno-žilne varnosti, zato bi ga lahko uporabljali pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi. Trenutno ni dovolj dokazov, da naj bi bili gepanti in mPt proti CGRP kontraindicirani pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi, vključno z MK ali miokardnim infarktom. Vendar je za njihovo varnejše predpisovanje treba analizirati dolgoročne podatke iz realnega življenja.

LITERATURA

1. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* *Lancet* 2018; 392: 1789–858.
2. Sacco S, Ornello R, Ripa P, et al. *Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis.* *Stroke* 2013; 44: 3032–8.
3. Peng KP, Chen YT, Fuh JL, et al. *Migraine and incidence of ischemic stroke: a nationwide population-based study.* *Cephalalgia* 2017; 37: 327–35.
4. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, et al. *Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study.* *BMJ* 2016; 353: i2610.
5. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, et al. *Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: A meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects.* *BMJ Open* 2018; 8: e020498.
6. Lantz M, Sieurin J, Sjolander A, et al. *Migraine and risk of stroke: A national population-based twin study.* *Brain* 2017; 140:2653–2662.
7. Timm FP, Houle TT, Grabitz SD, et al. *Migraine and risk of perioperative ischemic stroke and hospital readmission: Hospital based registry study.* *BMJ* 2017; 356: i6635.
8. Zhang Y, Parikh A, Shuo Qian S. *Stroke and Vascular Neurology* 2017; 2: e000077.
9. Olesen J, Timothy J Steiner TJ, Lars Bendtsen L, et al. *The international classification of headache disorders (ICHD) (3rd Edition), 2018 [citirano 28. novembra 2022].* Dosegljivo na: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/ICHD-3-Pocket-version.pdf>.doi:10.1136/svn-2017-000077 161.
10. Kuo CY, Yen MF, Chen LS, et al. *Increased risk of hemorrhagic stroke in patients with migraine: a population-based cohort study.* *PLoS One* 2013; 8: e55253.
11. Dreier JP, Reiffurth C, Woitzik J, et al. *How spreading depolarization can be the pathophysiological correlate of both migraine aura and stroke.* *Acta Neurochir Suppl* 2015; 120: 137–40.
12. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, et al. *Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis.* *Neurology* 2013; 81: 1260–8.
13. Gibson LM, Whiteley W. *The differential diagnosis of suspected stroke: a systematic review.* *J R Coll Physicians Edinb* 2013; 43: 114–8.
14. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. *Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine.* *Nat Genet* 2016; 48: 856–66.
15. Tietjen GE, Collins SA. *Hypercoagulability and migraine.* *Headache* 2017.
16. Peatfield RC. *Can transient ischaemic attacks and classical migraine always be distinguished?* *Headache* 1987; 27: 240–3.

17. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914.
18. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA* 1975; 231: 718–22.
19. Laurell K, Lundström E. Migrainous infarction: aspects on risk factors and therapy. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16: 255–60.
20. Kahya Eren N, Bülbül NG, Yakar Tülüce S, et al. To be or not to be patent: the relationship between migraine and patent foramen ovale. *Headache* 2015; 55: 934–42.
21. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17–20.
22. Sharma A, Gheewala N, Silver P. Role of patent foramen ovale in migraine etiology and treatment: a review. *Echocardiography* 2011; 28: 913–7.
23. Sevgi EB, Erdener SE, Demirci M, et al. Paradoxical air microembolism induces cerebral bioelectrical abnormalities and occasionally headache in patent foramen ovale patients with migraine. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e001735.
24. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, doubleblind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117: 1397–404.
25. Malik R, Winsvold B, Auffenberg E, et al. The migraine-stroke connection: a genetic perspective. *Cephalgia* 2016; 36: 658–68.
26. Robblee J, Harvey LK. Cardiovascular Disease and Migraine: Are the New Treatments Safe? *Curr Pain Headache Rep* 2022; 26(8): 647–55.
27. Chen SP, Eikermann-Haerter. How imaging can help us better understand the migraine-stroke connection. *Headache* 2019; 0:1–12.



VPLIV INTRAOPERATIVNIH MIKROEMBOLIČNIH DOGODKOV NA POOPERATIVNO POŠKODBO MOŽGANOV PRI BOLNIKI PO ZAMENJAVI AORTNE ZAKLOPKE Z DVEMA RAZLIČNIMA KIRURŠKIMA PRISTOPOMA

IMPACT OF CEREBROVASCULAR MICROEMBOLI ON NEUROLOGICAL OUTCOME IN PATIENTS FOR AORTIC VALVE REPLACEMENT PERFORMED WITH TWO DIFFERENT SURGICAL TECHNIQUES

*Marija Bozhinovska, Matej Jenko, Gordana Taleska Štupica,
Tomislav Klokočovnik, Juš Kšela, Matija Jelenc, Matej Podbregar,
Andrej Fabjan, Maja Šošarič*

Lastni raziskovalni izsledki

POVZETEK

Degenerativna stenoza aortne zaklopke je najpogostejša srčna bolezen v razvitih državah, ki prizadene okoli 4 do 7 % populacije, starejše od 65 let. S staranjem prebivalstva pogostost bolezni narašča in ena izmed možnosti zdravljenja bolnikov s hudo aortno stenozo je kirurška menjava aortne zaklopke z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka. Izvede se lahko s popolno sternotomijo ali minimalno invazivno kirurško tehniko delne sternotomije ali desne torakotomije.

Klinične študije so pokazale številne prednosti minimalno invazivnih tehnik, ki so povezane zlasti z dolžino kirurškega reza. Podatki kažejo, da imajo bolniki zaradi zmanjšane travme manjše brazgotine, boljše kozmetične rezultate, manjšo bolečino, manjše krvavitve, krajši čas na mehanski ventilaciji, krajši čas okrevanja in krajši čas okrevanja v bolnišnici. Z majhnim rezom so povezane tudi pomanjkljivosti, saj je tak rez tehnično zahtevnejši in lahko privede do podaljšanega časa na zunajtelesnem krvnem obtoku. Ker ni neposrednega dostopa do srca, je odzračevanje težje, to pa povzroči povečano tveganje za poškodbo možganov. V tej raziskavi smo ocenjevali potencialne nevrološke zaplete po dveh različnih minimalno invazivnih kirurških tehnikah, ministernotomiji in minitorakotomiji, za zamenjavo aortne zaklopke prek zaznavanja intraoperativnih mikroemboličnih signalov v možganskih arterijah med operacijo. Poleg tega smo ocenjevali kognitivno funkcijo bolnikov z revidiranim kognitivnim preizkusom Addenbrook pred kirurškim posegom in 30 dni po njem.

Ključne besede: kognitivni test, mikroembolični signali, minimalno invazivne operacije, ministernotomija, minitorakotomija, transkranična Dopplerjeva sonografija, zamenjava aortne zaklopke

SUMMARY

Degenerative aortic valve stenosis is the most common valvular cardiac disease in developed countries and affects approximately 4 to 7% of the population older than 65 years of age. With the ageing of the population, the frequency of the disease is increasing, and one of the treatment options for patients with severe aortic stenosis is surgical replacement of the aortic valve using extracorporeal blood circulation. It can be performed with a total sternotomy or with a minimally invasive surgical technique with partial sternotomy or right thoracotomy. Clinical studies have shown many advantages of minimally invasive techniques, which are particularly related to the length of the surgical incision. Data shows that due to reduced trauma, patients have smaller scars, better cosmetic results, and less pain, as well as less bleeding and decreased time on mechanical ventilation, with a shorter recovery period and shorter hospital stay.

There are also disadvantages associated with a small incision, as such incisions are technically more demanding and may lead to prolonged extracorporeal circulation.

Because there is no direct access to the heart, de-aeration is more difficult, and this results in an increased risk of brain injury. In this study, we evaluated potential neurological complications after two different minimally invasive surgical techniques, ministernotomy and minithoracotomy for aortic valve replacement by detecting intraoperative microembolic signals in cerebral arteries during surgery. In addition, we evaluated the cognitive function of patients with the revised Addenbrooke's Cognitive Test before surgery and 30 days after it.

Keywords: aortic valve replacement, cognitive test, micro embolic signals, minimal invasive surgery, mini-sternotomy, mini-thoracotomy, transcranial Doppler

LITERATURA

1. Malaisrie SC, Barnhart GR, Farivar RS, Mehall J, Hummel B, Rodriguez E, Anderson M, Lewis C, Hagrove C, Ailawadi G et al. Current era minimally invasive aortic valve replacement: techniques and practice. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(1): 6–14.
2. Raja S G, Benedetto U, Amrani M. Aortic valve replacement through J-shaped partial upper sternotomy. *J thorac Dis* 2013;(6): S662–8.



BIOKEMIJSKI OZNAČEVALEC MOŽGANSKE POŠKODBE NSE MED KAROTIDNO ENDARTERIEKTOMIJO

BIOMARKER OF CEREBRAL INJURY NSE DURING CAROTID ENDARTERECTOMY

Matej Makovec, Božidar Mrđa, Barbara Štirn

POVZETEK

Cilj: Namen pilotne preiskave je bil ugotoviti, ali bi lahko zvišano serumsko raven NSE (nevronske specifične enolaze) ali znižanje rSO_2 pri karotidni revaskularizaciji s KE (karotidno endarteriektomijo) uporabili za odkrivanje nevrološke nestabilnosti pri bolnikih med KE. Domnevali smo, da bi bile povečane ravni NSE v serumu med KE povezane z nevrološkiimi simptomi po operaciji.

Bolniki in metode: Prospektivno je bilo ovrednotenih 64 KE pri 60 bolnikih, operiranih v lokalni anesteziji (LA) v 18-mesečnem obdobju. Cerebralni oksimeter je bil uporabljen za merjenje cerebralne nasičenosti s kisikom (rSO_2) pred in po klemanju karotidne arterije, spremljali pa smo tudi serumsko koncentracijo NSE. Selektivno vstavljanje začasnega obvoda je bilo opravljeno ob pojavu nevroloških sprememb, ne glede na rSO_2 .

Rezultati: Nevrološki simptomi, ki so se pojavili po klemanju, so bili v korelaciji z manjšim znižanjem serumske ravni NSE ($P = 0,026$) v časovnem okviru 12 ur po posegu. Ugotovljeno je bilo, da je mejna vrednost 13,1-% znižanja NSE optimalna za prepoznavanje bolnikov z nevrološkiimi simptomi. Med upadom rSO_2 in nevrološkiimi simptomi ni bilo korelacije ($P = 0,675$). Pojavili sta se dve (3,1 %) perioperativni možganski kapi.

Zaključek: Ugotovljeno je bilo, da nevromonitoring pri budnih operirancih zagotavlja občutljivo in neposredno oceno perfuzije možganskega tkiva in je specifičen za KE v LA. Čeprav je obstajala ugodna povezava med KE in spremembo NSE v serumu, zaradi paradoksnega znižanja NSE v serumu in pozne statistično pomembne spremembe (12 ur po posegu) spremljanje NSE v serumu z namenom nevromonitoringa ni izvedljivo.

Ključne besede: nevromonitoring, preprečevanje medoperativne možganske kapi, selektivna vstavitev začasnega obvoda, zoženje karotidne arterije

SUMMARY

Background: The aim of this pilot investigation was to see if a raised serum NSE (neuron specific enolase) level or a decrease in rSO_2 following carotid revascularization with CEA might be used to detect neurological instability in

CEA patients. We hypothesized that increased serum NSE levels during CEA would be linked to neurological symptoms after surgery.

Patients and methods: A total of 64 consecutive CEAs in 60 patients operated under LA during an 18-month period were prospectively evaluated. The cerebral oximeter was used to measure cerebral oxygen saturation (rSO_2) before and after cross-clamping, along with serum concentration of NSE. Selective shunting was performed when neurological changes occurred, regardless of rSO_2 .

Results: The neurological symptoms that occurred after clamping correlated with less decrease in the serum level of NSE ($P = .026$) at time frame 12h after the procedure. The cut-off of 13.1% of NSE decrease was determined to be optimal for identifying patients with neurological symptoms. There was no correlation between rSO_2 decline and neurological symptoms ($P = .675$). Two (3.1%) perioperative strokes occurred.

Conclusions: Awake neuromonitoring has been found to provide a sensitive and direct evaluation of brain tissue perfusion and is specific to CEA under LA. Although there was a favourable connection between CEA and a change in serum NSE, due to the paradoxical serum NSE decrease and late statistically significant change (12h after the procedure), serum NSE monitoring was not practicable.

Keywords: carotid stenosis, neuromonitoring, perioperative stroke prevention, selective shunting

LITERATURA

1. Capoccia L, Speziale F, Gazzetti M, Mariani P, Rizzo A, Mansour W, et al. Comparative study on carotid revascularisation (endarterectomy vs stenting) using markers of cellular brain injury, neuropsychometric tests, and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Vasc Surg.* 2010;51(3):584–91.
2. Sahlein DH, Heyer EJ, Rampersad A, Winfree CJ, Solomon RA, Benvenisty AI, et al. Failure of intraoperative jugular bulb S-100B and neuron-specific enolase sampling to predict cognitive injury after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2003;53(6):1243–9.



PODALJŠAN STILOIDNI PROCESUS KOT VZROK DISEKCIJE NOTRANJE KAROTIDNE ARTERIJE

ELONGATED STYLOID PROCESSES AS A CAUSE OF INTERNAL CAROTID DISSECTION

Daša Škrilec Šterman, Zoran Milošević, Dominika Novak Pihler

POVZETEK

Etiologija ishemične možganske kapi pri mlajših pacientih je drugačna kot pri starejši populaciji. Možne vzroke v grobem delimo na arteriopatije, kardiološke, infekcijske, hematološke, metabolne in mitohondrijske bolezni ter zlorabo drog in zdravil. V prispevku predstavljamo podaljšan stiloidni procesus ali Eaglov sindrom kot redek vzrok karotidne disekcije in posledično ishemične možganske kapi. Prevalenca podaljšanih stiloidnih procesusov znaša 4 %, v od 4 do 10 % so simptomatski in predstavljajo možen redek vzrok ishemične možganske kapi, še posebej pri mladih. Podaljšani stiloidni procesusi lahko pritiskajo na okoliške strukture in tako povzročajo heterogeno klinično sliko. Kaže se kot klasična oblika z disfagijo in bolečino ter karotidna oblika, ki se kaže kot bolečina in včasih možganska ishemija. Omenja se tudi jugularna oblika Eaglovega sindroma zaradi pritiska na jugularne vene.

Z našim prispevkom želimo opozoriti na pomembnost redkih, a vendarle znanih vzrokov karotidne disekcije, katere diagnoza je dokaj enostavna, če nanjo pomislimo.

Ključne besede: arteriopatija, disekcija notranje karotidne arterije, Eaglov karotidni sindrom, ishemična možganska kap

SUMMARY

Etiology of ischaemic stroke in younger patients differs in comparison to the older population. Possible causes can be roughly divided into arteriopathies, cardiac, infectious, haematological, metabolic and mitochondrial diseases and substance abuse. Herein, we report elongated styloid processes (Eagle's syndrome) as a rare cause of carotid dissection and, in turn, ischaemic stroke. The prevalence of prolonged styloid processes is 4% and 4-10% of such conditions are symptomatic, representing a rare, but possible cause of ischaemic stroke, especially in younger patients. This condition can press upon neighbouring structures, causing heterogenic signs and symptoms. The classical presentation with dysphagia and pain is possible, as well as the carotid presentation with pain and sometimes cerebral ischaemia. Jugular presentation is also known and is caused by pressure upon jugular veins.

The goal of our report is to emphasize the importance of rare causes for carotid dissection which can be diagnosed relatively easily, if only there is a sufficient awareness of these causes.

Keywords: arteriopathy, carotid dissection, Eagle's carotid syndrome, ischaemic stroke

LITERATURA

1. Badhey A, Jategaonkar A, Anglin Kovacs AJ, Kadakia S, De Deyn PP, Ducic Y, et al. Eagle syndrome: a comprehensive review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017; 159: 34-38.
2. Zamboni, P, Scerrati A, Menegatti E, Galeotti R, Lapparelli M, Traina L, et al. The Eagle jugular syndrome. *BMC Neurol.* 2019; 19: 333.



PRIKAZ PRIMERA: HEMORAGIČNA MOŽGANSKA KAP V NOSEČNOSTI

CASE REPORT: A CASE OF HEMORRHAGIC STROKE IN PREGNANCY

Eva Bojc Šmid, Filip Bregar, Manca Bregar, Andreja Trojner Bregar

POVZETEK

Možganska kap je v svetu eden vodilnih razlogov za smrt in najpomembnejši dejavnik trajne telesne in kognitivne oviranosti. Delimo jo na ishemično ter hemoragično možgansko kap.

Izven nosečnosti je 80–85 odstotkov možganskih kapi ishemičnih, v nosečnosti pa hemoragična možganska kap predstavlja več kot 50 odstotkov možganskih kapi. Pogosto je povezana s preeklampsijo, eklampsijo in hudo arterijsko hipertenzijo.

Predstavljamo primer 37-letne nosečnice s preeklampsijo, pri kateri je prišlo do eklamptičnega napada, po katerem smo opazili desnostransko hemiparezo. Po urgentnem carskem rezu je bila ugotovljena obojestranska frontoparietalna subarahnoidna krvavitev ter intracerebralni hematomi levo frontoparietalno. Sledila je dolgotrajna hospitalizacija, po kateri je prišlo do delnega izboljšanja desnostranske hemipareze in zmožnosti hoje s hoduljo.

Preeklampsija prizadene od tri do osem odstotkov nosečnic. Njena patofiziologija je kompleksna in ne popolnoma znana. Povezana je z endotelijsko disfunkcijo, ki vodi do okvare številnih organov in organskih sistemov. Med drugim pogosteje pride do razvoja možganskega edema in tudi intracerebralnih krvavitev, subarahnoidnih krvavitev in ishemičnih možganskih kapi.

Z upoštevanjem anamnestičnih podatkov nosečnice, merjenjem pretokov uterine arterije in določanjem nekaterih vazoaktivnih faktorjev lahko predvidemo, katere nosečnice so najbolj ogrožene za pojav preeklampsije, in s preventivnimi ukrepi, ob pojavu bolezni pa z zdravljenjem preprečujemo poslabšanje delovanja drugih organov in organskih sistemov ter zapletov.

V opisanem primeru je šlo za nevodeno nosečnost, nosečnica do dneva obravnave ni bila pri ginekologu. Takih primerov dandanes na srečo ne srečamo veliko, pri čemer gre velika zahvala predporodnemu varstvu, ki lahko s prepoznavanjem dejavnikov tveganja, hitrim in učinkovitim ukrepanjem znatno omili hude zaplete v nosečnosti zaradi preeklampsije in tudi dolgoročne srčno-žilne posledice pozneje v življenju tako za mater kot njene otroke.

Ključne besede: eklampsija, HELLP sindrom, hemoragična možganska kap, preeklampsija, predporodno varstvo

SUMMARY

Stroke is one of the leading causes of death and long-term physical and cognitive disability in adults.

Unlike strokes in the general population which are 85% ischaemic, half of maternal strokes are haemorrhagic. Hypertensive disorders of pregnancy, defined as gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, and chronic hypertension with or without superimposed preeclampsia are associated with a higher risk for all stroke types during pregnancy and post-partum period.

We represent the case of a 37-year-old pregnant woman with preeclampsia, who has suffered an eclamptic seizure, after which a right-sided hemiparesis was noted. After an emergency caesarean section, a CT (computer tomography) of the head was performed and intracranial and subarachnoid bleeding discovered. After a long period of hospitalization, a small correction of the right-sided hemiparesis was noticed.

The incidence of preeclampsia in the world is 3-8% of all pregnancies. Its physiology is complex and not well understood. It is connected with endothelial dysfunction which leads to organ dysfunction and failure. It is associated with a higher risk for cerebral oedema as well as all stroke types. Prevention, early recognition and treatment of hypertensive disorders of pregnancy, especially preeclampsia, may be key for primary prevention of maternal stroke.

In our case, the pregnancy was not followed by a medical professional, as the woman had only recently become aware of the pregnancy. Today, we rarely see such severe forms of preeclampsia, for which we have primary healthcare to thank.

Keywords: eclampsia, HELLP syndrome, haemorrhagic stroke, primary care, preeclampsia

LITERATURA

1. Mujezinović F, Fabjan Vodušek V, Kornhauser Cerar L, Miksić M. *Izbrana poglavja iz ginekologije in perinatologije 2: preeklampsija in zastoj plodove rasti in presejalne preiskave v prvem trimesečju nosečnosti in pri novorojenčku*. Maribor: Univerzitetna založba, 2021.
2. Elgendy IY, Bukhari S, Barakat AF, Pepine CJ, Lindley KJ, Miller EC. American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee. Maternal Stroke: A Call for Action. *Circulation* 2021;143(7):727–38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051460. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33587666; PMCID: PMC8049095.



SPECIALNA MASAŽA ZATILJA HUMANUP PRI OSEBAH S CERVIKALNIM SINDROMOM

SPECIAL HUMANUP NECK MASSAGE FOR PEOPLE WITH CERVICAL SYNDROME

Damnjan Damnjanović, Zmag Turk

POVZETEK

Zatilni glavoboli predstavljajo približno 60 % kroničnih glavobolov, povzročenih zaradi sprememb v vratnem delu hrbtenice. Tovrstne glavobole običajno zdravimo s kinezioterapijo in protibolečinsko fizioterapijo. Možen vzrok za nastanek teh glavobolov je tenzijski pritisk obvratnih mišic na nasadišča vretenc, posebej atlasa. Masaža HumanUP je metoda, pri kateri poskušamo z vibracijskim pritiskom spremeniti prikrajšavo in minimalno dislokacijo vretenc. Masaža HumanUP se izvaja z masažnim aparatom, s katerim od eno do tri minute masiramo nasadišča obvretenčnih mišic. Testirali smo 63 kroničnih pacientov z zatilnim glavobolom, ki so že prej absolvirali vse metode fizikalne terapije. Bolečine smo testirali z VAS lestvico, MSQ, MIDAS in HIT-6 vprašalniki, vprašalnikom, sestavljenim iz 36 splošnih vprašanj, in z linearnimi meritvami gibljivosti sklepov vratnega dela hrbtenice. Preiskovance smo vključili v raziskavo, ki traja približno šest mesecev. Pri 87,5 % preiskovancev se je po prvem tretmaju zmanjšala intenziteta bolečin po VAS lestvici za 42 %, po drugem tretmaju za 53 % in po tretjem tretmaju za 77 %. Merjenja antefleksije, retrofleksije in notranje rotacije so pokazala izboljšanje gibljivosti za najmanj 26 % že po prvem tretmaju, za 45 % po drugem in za 55 % po tretjem tretmaju. Predstavljena metoda masaže zatilja HumanUP je nova oblika fizioterapije in obenem razmišljanje o vzrokih vratnih bolečin ter zatilnih glavobolov. Raziskavo bomo nadaljevali in analizirali vzroke nastanka zatilnih glavobolov ter vratnih sindromov.

Ključne besede: cervikalni sindromi, fizioterapija zatilja, zatilni glavoboli

SUMMARY

Occipital headaches represent approximately 60% of chronic headaches caused by changes in the cervical spine. These headaches are usually treated with kinesiotherapy and analgesic physiotherapy. A possible cause for these headaches is the tension pressure of the neck muscles on the vertebral joints, especially the atlas joint. HumanUP massage is a method where we try to change the deprivation and minimal dislocation of the vertebrae with vibration pressure. HumanUP massage is performed with a special massage tool, which we use to massage spinal muscle implantation approximately every one to three minutes. We tested 63 patients with chronic occipital headache who had previously attempted all other methods of physical therapy. Pain was tested using the VAS scale, MSQ, MIDAS, HIT-6 tests and a questionnaire

consisting of 36 general questions and measurements of linear cervical spine joint mobility. These patients were included in the study that lasted for approximately six months. In 87.5% of patients, the VAS scale after the first treatment was reduced by 42%; after the second treatment, by 53%, and by 77% after the third treatment. Measurements of anteflexion, retroflexion, and internal rotation showed improvements in mobility by at least 26% after the first treatment, 45% after the second, and 55% after the third treatment. The presented HumanUP massage method is a new form of physiotherapy and thinking about the development of neck pain and occipital headaches. We will continue the research and analyze the causes of occipital headaches and neck syndromes.

Keywords: cervical syndrome, neck headaches, neck physiotherapy

LITERATURA

1. Avsec M, Zupan M. Glavobol. V: Strnad VP, Baznik Š, ur. Zbornik: 5. letnik / Šola urgence 2017, Zreče, Slovenija, 1. in 2. december 2017, Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino, Projekt Šola urgence: pp. 16–23.
2. Turk Z, Plaskan L. Manual management of cervicogenic headache. V: ISPRM: abstracts. 4th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, June 10-14, 2007, Seoul, Korea: ISPRM, p. 193.

SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

AbbVie Biofarmacevtska družba d. o. o.

Boehringer Ingelheim RCV, podružnica Ljubljana

Eli Lilly farmacevtska družba, d. o. o.

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. Podružnica v Sloveniji

Novo Nordisk d. o. o.

Medica d. o. o.

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

Wörwag Pharma, podružnica v Sloveniji

Eliquis®
apiksaban



- boljše preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije v primerjavi z varfarinom,¹
- zmanjšano pojavnost večjih krvavitev v primerjavi z varfarinom.¹

PP-ELI-SVN-0027
Datum priprave: december 2022
Samo za strokovno javnost.

MNOGO OBRAZOV MIGRENE

ENA PREPROSTA REŠITEV

Vydura® 75 mg
peroralni liofilizat
rimegepant

Zdravilo **VYDURA** – prvo in edino zdravilo za **ZDRAVLJENJE** in **PREPREČEVANJE** migrenskih napadov¹

Zdravilo VYDURA je indicirano za:

- akutno zdravljenje migrene z avro ali brez nje pri odraslih,
- preventivno zdravljenje epizodične migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske napade na mesec.



Deluje hitro, v eni uri!^{1,2}

Pomembno izboljšanje:

- deleža bolnikov s stanjem brez bolečine po 2 urah,^{1*}
- deleža bolnikov z olajšanjem bolečine po 60 minutah.^{2*}



Trajno olajša bolečino do 48 ur²

Pomembno izboljšanje deleža bolnikov, ki so dosegli stanje brez trdovratne bolečine od 2 do 48 ur.^{2*}



Zmanjša število mesečnih migrenskih dni³

Pomembno manjše povprečno število mesečnih migrenskih dni od 9. do konca 12. tedna.^{3*}



Profil neželenih učinkov podoben placebo²

Navzea je bila najpogostejši neželeni učinek tako pri akutnem zdravljenju (1,2 %) kot pri preprečevanju migrene (1,4 %). Preobčutljivost na zdravilo VYDURA so opazili pri manj kot 1 % preiskovancev.¹



Uporaba zdravila VYDURA je enostavna.

Zdravite in preprečujte z enim 75-mg peroralnim liofilizatom zdravila VYDURA.¹¹

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

VYDURA 75 mg peroralni liofilizat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava in oblika zdravila: En peroralni liofilizat vsebuje rimegepantjev sulfat, ki ustreza 75 mg rimegepanta. **Indikacije:** Akutno zdravljenje migrene z avro ali brez nje pri odraslih; preventivno zdravljenje epizodične migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske napade na mesec. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Akutno zdravljenje migrene: Priporočeni odmerjek je 75 mg po potrebi, enkrat na dan. **Profilaksa migrene:** Priporočeni odmerjek je 75 mg vsak drugi dan. Največji dnevni odmerjek je 75 mg. Lahko se jemlje s hrano ali brez nje. **Sočasna zdravila:** Ob dajanju sočasno z zmernimi zaviralci CYP3A4, se morajo izogibati naslednjemu odmerku rimegepanta znotraj 48 ur. **Posebne skupine bolnikov:** **Okvara ledvic:** Med pogosto uporabo pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost. Raziskav pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju in pri bolnikih na dializi niso opravili. Uporabi pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju se je treba izogibati. **Okvara jeter:** Uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) se je treba izogibati. **Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost pri pediatrskih bolnikih nista bili dokazani. **Način uporabe:** Peroralni liofilizat je treba položiti na jezik ali pod jezik. V ustih bo razpadel in se lahko zameže brez tekočine. Bolnikom je treba svetovati, naj odpirajo pretisni omot s suhimimi rokami, in jih za popolna navodila napotiti na navodila za uporabo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovini ali katerikoli pomožni snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Preobčutljivostne reakcije, vključno z dispepsijo in izpuščajem, so se pojavile pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z rimegepantom v kliničnih študijah. Preobčutljivostne reakcije, vključno z resno preobčutljivostjo, se lahko pojavijo več dni po uporabi. Če nastopi preobčutljivostna reakcija, je treba rimegepant ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravilo ni priporočljivo: pri bolnikih s hudo okvaro jeter, pri bolnikih z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju (CLcr < 15 ml/min), za sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4, za sočasno uporabo z močnimi ali zmerimi induktorji CYP3A4. Glavobol zaradi čezmernega uživanja zdravil (MOH - Medication overuse headache): Čezmerno jemanje katerikoli vrste zdravil za glavobole jih lahko poslabša. Če vemo ali domnevamo, da se to dogaja, moramo poiskati zdravniški nasvet in prenehati jemati zdravilo. Na diagnozo MOH moramo posumiti pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub rednemu jemanju zdravil za akutni glavobol (ali zaradi njega). **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Rimegepant je substrat izločevalnih prenašalcev CYP3A4, P-gp in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein). Zaviralci CYP3A4: Zaviralci CYP3A4 zvišajo plazemsko koncentracijo rimegepanta. Sočasno dajanje z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. klaritromicinom, itrakonazolom, ritonavirjem) ni priporočljivo. Sočasno dajanje z zdravili, ki zmerno zvišajo CYP3A4 (npr. diltiazem, eritromicin, flukonazol), lahko zveča izpostavljenost rimegepantu. Dodatnemu odmerku znotraj 48 ur po prvem odmerku se je treba izogibati. Induktorji CYP3A4: Induktorji CYP3A4 znižujejo plazemsko koncentracijo rimegepanta. Sočasno dajanje z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. fenobarbital, rifampicin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*) ali zmerimi induktorji CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, modafinil) ni priporočljivo. Učinek indukcije CYP3A4 lahko traja do 2 tedna po ukinitvi močnega ali zmernega induktorja CYP3A4. **Samo zaviralci P-gp in BCRP:** Zaviralci izločevalnih prenašalcev P-gp in BCRP lahko zvišajo plazemsko koncentracijo rimegepanta. Dodatnemu odmerku znotraj 48 ur po prvem odmerku se je treba izogibati. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Podatki o uporabi pri nosečnicah so omejeni. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi bolje izogibati. Pretehtati je treba razvojne in zdravstvene koristi dojenja z materino klinično potrebo po zdravilu in vsemi možnimi neželenimi učinki na dojena otroka zaradi rimegepanta ali zaradi matereine osnovne bolezni. Študije na živalih niso pokazale klinično pomembnega vpliva na plodnost samcev in samic. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinek je bila navzea pri akutnem zdravljenju in pri profilaksi migrene. Večina učinka je bila po izraženi blaga ali zmerne. Preobčutljivost, vključno z dispepsijo in hudim izpuščajem, se je pojavila pri manj kot 1 % zdravljenih bolnikov. **Način in režim izdaje:** Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Biohaven Pharmaceutical Ireland DAC, 6th Floor, South Bank House, Barrow Street, Dublin D04 TR29, Irsko. **Datum zadnje revizije besedila:** 03.06.2022. **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

*Stanje brez bolečine dve uri po uporabi zdravila VYDURA je doseglo 21,2 % bolnikov, po uporabi placeba pa 10,9 % bolnikov.¹ *Olajšanje bolečine se je po 60 minutah pojavilo pri 36,8 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo VYDURA, in pri 31,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo.² *Olajšanje bolečine se je do 48 ur ohranilo pri 42,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo VYDURA in pri 25,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo.² *Število mesečnih migrenskih dni (MMD) se je pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo VYDURA, zmanjšalo za 4,3 in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, za 3,5.³ *Akutno zdravljenje: po potrebi in največ enkrat na dan. Preventivno zdravljenje: vsak drugi dan. Največji dnevni odmerjek je 75 mg rimegepanta.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila VYDURA. 3. 6. 2022. 2. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10200):737-745. 3. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021;397(10268):51-60.

Zmanjšajmo breme aterosklerotične
bolezni srca in žilja z novo smerjo
nadzora nad h-LDL.^{1, 2, 3}

 **LEQVIO®**
inklisiran

DVA RAZLOGA, DA IMAM RAD LEQVIO® (inklisiran)

Dva odmerka
na leto.^{1*}

Učinkovito
in dolgotrajno
znižanje h-LDL.¹⁺

NA VOLJO OD
17. 2. 2022

*Začetnemu odmerku zdravila LEQVIO® sledi ponovni odmerek čez 3 mesece in nato odmerek vsakih 6 mesecev.¹

⁺Holesterol LDL (h-LDL) je ostal znižan skozi celotno obdobje 6-mesečnega intervala odmerjanja.¹

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, tel.: 01 300 75 50

Datum priprave materiala: februar 2022
Samo za strokovno javnost.

SI-2022-LEQ-048

2 ODMERKA NA LETO^{1*}

- Zdravilo aplicira zdravstveni delavec.¹
- Izobraževanje bolnika o odmerjanju zdravila ni potrebno.¹
- Namenjeno subkutanemu injiciranju.¹
- V obliki raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi.¹
- Shranjevanje zdravila v hladilniku ni potrebno.¹



Pri apliciranju zdravila v vaši ambulanti boste zagotovo vedeli, da so bolniki prejeli odmerek za nadaljnjih 6 mesecev.

LEQVIO®
inklisiran

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA LEQVIO®

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

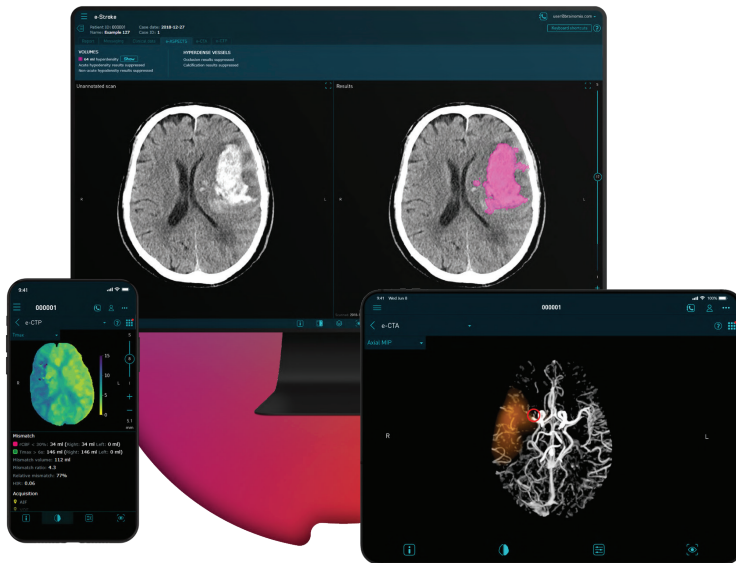
Ime zdravila: Leqvio 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi **Sestava:** Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje natrijev inklisiranat v količini, ki ustreza 284 mg inklisirana v 1,5 ml raztopine. En mililitr vsebuje natrijev inklisiranat v količini, ki ustreza 189 mg inklisirana. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Leqvio je indicirano za odrasle s primarno hiperholesterolemijo (heterozigotno družinsko in nedružinsko) ali mešano dislipidemijo kot dodatno zdravljenje ob dieti: v kombinaciji s statinom ali s statinom ali s statinom skupaj z drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov pri bolnikih, ki ne morejo doseči ciljne vrednosti holesterola LDL, ob uporabi najvišjega odmerka statina, ki ga prenašajo, ali - samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov ali pri katerih so statini kontraindicirani. **Odmerjanje:** Odmerjanje: Priporočeni začetni odmerek inklisirana je 284 mg z eno subkutano injekcijo. Začetnemu odmerku sledi ponovni odmerek čez 3 mesece in nato odmerek vsakih 6 mesecev. **Zamujeni odmerki:** Če je načrtovani odmerek zamujen za manj kot 3 mesece, je treba z odmerjanjem inklisirana nadaljevati po bolnikovem prvotnem razporedu. Če je načrtovani odmerek zamujen za več kot 3 mesece, je treba začeti z novim razporedom odmerjanja od začetka: inklisiran je treba spet prejeti z začetnim odmerkom, ponovno čez 3 mesece in nato vsakih 6 mesecev. **Prehod z zdravljenja z monoklonskim protitelesom, ki zavira PCSK9:** Inkisiran je mogoče prejeti takoj po zadnjem odmerku monoklonskega protitelesa, ki zavira PCSK9. Za ohranjanje zmanjšane vrednosti holesterola LDL je priporočeno začeti odmerjanje inklisirana v roku 2 tednov po prejemu zadnjega odmerka monoklonskega protitelesa, ki zavira PCSK9. **Posebne skupine bolnikov:** Pri starejših bolnikih (starih 65 ali več) odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni na voljo nobenih podatkov. Pri uporabi inklisirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic in pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo odmerka ni treba prilagajati. Na voljo je le malo izkušenj pri uporabi inklisirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Pri uporabi inklisirana pri teh bolnikih je potrebna previdnost. Varnost in učinkovitost inklisirana pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **Način uporabe:** subkutana uporaba. Inkisiran je namenjen subkutanemu injiciranju v predel trebuha, drugi možni mesti injiciranja pa sta nadlakti in stegno. Injekcij se ne sme dajati v predele z aktivno prizadetostjo kože, kot so sončne opekline, kožni izpuščaji, vnetje ali okužbe kože. Posamezen odmerek 284 mg je treba aplicirati z eno napolnjeno injekcijsko brizgo. Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Inkisiran sme dati samo zdravstveni delavec. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Hemodializa: vpliva hemodialize na farmakokinetiko inklisirana niso proučevali. Glede na to, da se inkisiran izloča skozi ledvice, se hemodialize pri bolniku ne sme izvajati najmanj 72 ur po odmerjanju inklisirana. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". **Nosečnost in dojenje:** Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi inklisirana bolje izogibati. Ni znano, ali se inkisiran izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z inklisiranom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Podatkov o vplivu inklisirana na plodnost pri ljudeh ni. Zdravilo Leqvio nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Inkisiran ni substrat običajnih prenašalcev zdravil in čeprav študije *in vitro* niso bile izvedene, ni pričakovati, da je substrat citokroma P450. Inkisiran ni niti zaviralec niti induktor encimov citokroma P450 ali običajnih prenašalcev zdravil. Zato pri inklisiranu ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili. Glede na razpoložljive podatke ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z atorvastatinom, rosuvastatinom ali z drugimi statini. **Neželeni učinki:** edini neželeni učinki, povezani z uporabo inklisirana, so bili neželeni učinki na mestu injiciranja (pogosti). Vsi ti neželeni učinki so bili blagi ali zmerno izraženi in prehodni ter so izvenili brez posledic. Pri bolnikih, ki so prejeli inklisiran, so bili najpogostejši neželeni učinki na mestu injiciranja: reakcija na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja in izpuščaj na mestu injiciranja. Med starejšimi bolniki (starih 65 let in več) in mlajšimi na splošno niso opazili razlik glede varnosti zdravila. Pri bolnikih s pozitivnim rezultatom testiranja na protitelesa proti inklisiranu niso opazili klinično pomembnih razlik glede klinične učinkovitosti, varnosti ali farmakodinamičnega profila inklisirana. **Laboratorijske vrednosti:** v kliničnih študijah faze III je pri bolnikih, ki so prejeli inklisiran, pogostejše prišlo do zvišanja ravni jetrnih aminotransferaz v serumu nad zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Navedena zvišanja niso preselila klinično pomembno prazno vrednost 3 kratnika ZMN, bila so asimptomatska in niso bila povezana z neželenimi učinki ali drugimi znaki jetrne disfunkcije. **Način in režim izdajanja:** ZZ. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum priprave skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** februar 2021.

Reference:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Leqvio® 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi, datum zadnje revizije besedila: marec 2022.
2. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur. Heart J. 41, 111–188 (2020).
3. Ray KK, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507–1519.

e-Stroke

The Most Comprehensive Stroke Imaging Solution



**Transforming Your Stroke
Network**

**Faster Treatment, Greater Functional
Independence**

e-Stroke Mobile App
**Connecting Networks to Facilitate
Faster Treatment**

AI-Enabled Support for Fast & Consistent Treatment Decisions

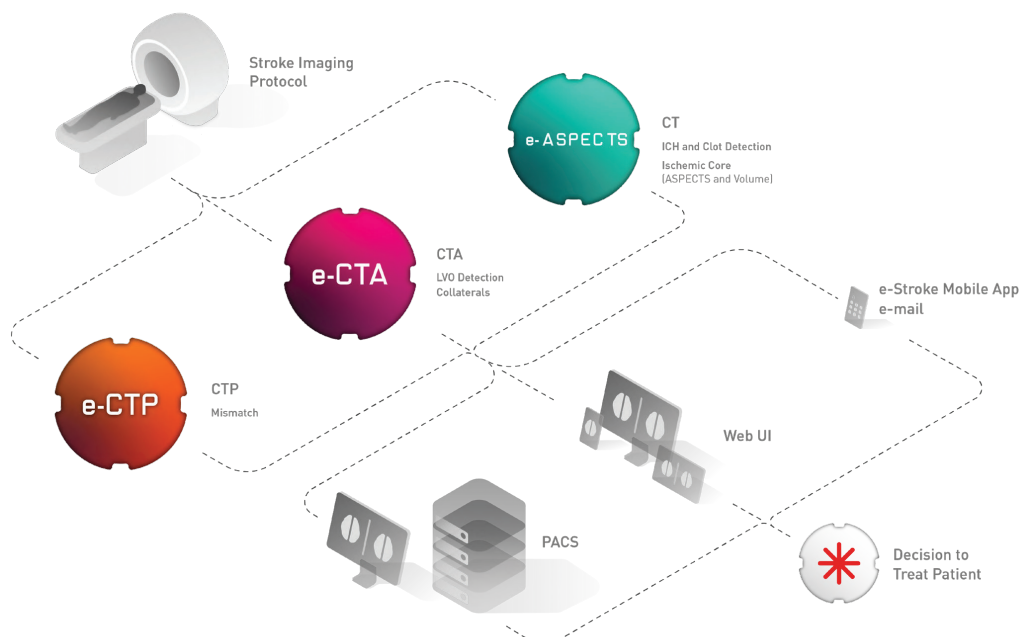
e-ASPECTS can detect and measure both **Large Vessel Occlusion (LVO)** and **hyperdense volumes** (which may indicate bleeding), automatically assess **infarct volume** and assess **ASPECTS score** in **non-contrast CT images**, with **overlaid heatmaps** for visual aid.

e-CTA standardizes the assessment of collaterals, with **automatic LVO detection** in CTA scans, allowing **graphical visualization** of **CTA acquisition timing**.

e-CTP automatically estimates **core** and **penumbra** volumes, in addition to **mismatch ratio** and **HIR** from CT Perfusion images, generating high-quality visual outputs for faster, objective and more confident interpretation.

Advanced **CTA multi-planar reconstructions** with coronal, sagittal and axial viewing functionality can support interventional planning.

Delivering Full Stroke Network Solutions



ZAUPAJTE ZDRAVILU BOTOX®

(prašek za raztopino za injiciranje,
botulinski toksin tipa A)

PREIZKUŠENEMU IN PREVERJENEMU
ZDRAVILU ZA KRONIČNO MIGRENO

“ Ali sem imela napad migrene
ali pa sem živela v strahu
pred njim. Zdaj je "normalno"
zame dobilo nov pomen. ”

- Anja*, oseba s kronično migreno

Zdravilo BOTOX (prašek za raztopino za injiciranje, botulinski toksin tipa A) je indicirano za ublažitev simptomov kronične migrene pri odraslih, ki izpolnjujejo merila (glavoboli ≥ 15 dni na mesec, od katerih je najmanj 8 dni migrenskih), pri bolnikih, ki se ne odzivajo ustrezno na profilaktična zdravila proti migreni ali jih ne prenašajo.¹

*Anja je lik, predstavljen le v ilustrativne namene. Njene lastnosti temeljijo na značilnih bolnikih s kronično migreno.

Datum priprave: november 2022

SI-BCM-220002

Pripravilo podjetje AbbVie.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

abbvie

BOTOX®

BOTOX 50 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje
BOTOX 100 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje
BOTOX 200 Allerganovih enot prašek za raztopino za injiciranje





Thiogamma® 600

tioktinska kislina

Thiogamma®
Telesu lasten, najmočnejši antioksidant.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Thiogamma® 600 mg filmsko obložene tablete (**tioktinska kislina**)

Terapevtske indikacije: Simptomatsko zdravljenje nenavadnih občutij v koži (paresteziji) pri diabetični nevropatiji.

Zdravilo Thiogamma 600 mg tablete je indicirano pri odraslih bolnikih. **Odmernik in način uporabe:** Dnevni odmerek je 600 mg tioktinske kisline, ki jo vzamemo kot enkratni odmerek približno 30 minut pred prvim obrokom. Sočasno jemanje filmsko obloženih tablet s hrano lahko poslabša absorpcijo tioktinske kisline. Pediatrična populacija: zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj pri otrocih in mladostnikih se zdravilo Thiogamma 600 mg pri tej starostni skupini ne sme uporabljati. Starejši bolniki: Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov ni potrebno. Bolniki z okvarami ledvic: Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno. Bolniki z okvarami jeter: Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter so izkušnje omejene. Zato je treba pri teh bolnikih zdravilo Thiogamma 600 mg uporabljati previdno.

Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino tioktinska kislina ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Cisplatin: Izguba učinkovitosti cisplatina pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Thiogamma 600 mg. Tioktinska kislina je kelator kovinskih ionov in se zato ne sme uporabljati sočasno s spojinami, ki vsebujejo kovinske ione (npr. pripravki z železom, magnezijem ter mlečnimi izdelki zaradi vsebnosti kalcija). Če se celotni dnevni odmerek zdravila Thiogamma 600 mg zaužije 30 minut pred zajtrkom, se lahko pripravke z železom ali magnezijem zaužije pozneje ob kosilu ali večerji. Okrepi se lahko učinek insulina in drugih peroralnih antiadiabetikov na zniževanja glukoze v krvi. Zato je treba skrbno nadzorovati ravni krvnega sladkorja, zlasti na začetku zdravljenja s tioktinsko kislino. Za preprečevanje simptomov hipoglikemije je morda v posameznih primerih potrebno zmanjšati odmerek insulina ali odmerek peroralnih antiadiabetikov. Uživanje alkohola med zdravljenjem: Redno uživanje alkohola predstavlja pomemben dejavnik tveganja za razvoj in napredovanje nevropatične klinične slike in lahko negativno vpliva na uspeh zdravljenja z zdravilom Thiogamma 600 mg. Bolnikom z diabetično nevropatijo se zato svetuje, da se natančno, kolikor je le mogoče, izogibajo uživanju alkohola. To se nanaša tudi na obdobja, ko bolnik ne jemlje zdravila. **Plođnost, nosečnost in dojenje:** Ustrezni podatki iz eksperimentalnih in kliničnih študij o učinku tioktinske kisline na plođnost pri ljudeh ni. Ustrezni podatki o uporabi tioktinske kisline pri nosečnicah ni. Študije toksičnosti so bile izvedene samo na živalih. V študijah niso opazili vpliva tioktinske kisline na plođnost samic ali zgodnji razvoj ploda, prav tako študije niso pokazale, da bi imelo zdravilo škodljive učinke na plod. Možni učinki za človeka niso znani. Zaradi pomanjkanja podatkov pri človeku se zdravilo Thiogamma 600 mg filmsko obložene tablete ne sme uporabljati med nosečnostjo. Ni znano, ali se tioktinska kislina izloča v materino mleko. Iz previdnostnih razlogov se zdravilo Thiogamma 600 mg med dojenjem ne uporablja. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo Thiogamma 600 mg nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** neznana pogostnost: koprivnica, ekcem ali anafilaktični šok, neznana pogostnost: Zaradi izboljšane izrabe glukoze lahko v posameznih primerih pride do padca ravni krvnega sladkorja, pri čemer se lahko pojavijo hipoglikemiji podobni simptomi kot vročlica, znojenje, glavobol in motnje vidnega zaznavanja, zelo redki: želodčno-črevesne težave: bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in črevesju, izpuščaji, pogosti: omotica, navzea. **Imetnik dovoljenja za promet:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Calwer Strasse 7, 71034 Böblingen, Nemčija. **Datum zadnje revizije besedila:** 24. 1. 2019.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo na sedežu podjetja.

Informacija pripravljena: januar 2021

Podrobnejše informacije na voljo pri:
Wörwag Pharma, Podružnica v Sloveniji,
Cesta na Brdo 100, 1000 Ljubljana,
tel.: 01 257 15 88

info@woerwagpharma.si
www.woerwagpharma.si

BRp - Izdaja zdravila je
brez recepta v lekarnah

REŠI ŽIVLJENJE BOLNIKOM Z MOŽGANSKO KAPJO! PREPOZNAJ ZNAKE GROM

POKLIČI 112



G

GOVOR

Neustrezen,
zaticajoč, slabo
razumljiv govor.



R

ROKA

Šibka
roka
ali noga.



O

OBRAZ

Na obrazu
povešen
ustni kot.



M

MINUTE

Vsaka
minuta
šteje!

**OB KATEREMKOLI ZNAKU TAKOJ POKLIČI 112.
SPOROČI, DA SUMIŠ NA MOŽGANSKO KAP.**

www.GROMminute.si



Boehringer
Ingelheim

Boehringer Ingelheim RCV
Podružnica Ljubljana
Šlandrova 4b, Ljubljana – Črnuče

PC-SL-100419
Datum priprave informacije: februar 2021

KAMELA, KI JE
POSTALA MASTERCHEF

ŽENSKA, KI IMA MESEC
BREZ MIGRENSKEGA GLAVOBOLA



LE ENO OD TEGA JE MOGOČE Z ZDRAVILOM EMGALITY® ▼

- Specifično **razvit za inhibicijo CGRP** za preprečevanje migrene¹
- Signifikantno **več mesečnih dni brez migrenskega glavobola** vs placebo v raziskavah EVOLVE-1, EVOLVE-2 in REGAIN¹⁻⁴
- Signifikantno **zmanjšanje števila dni z migrenskim glavobolom** že v 1. tednu vs. placebo¹
- **Varnost in prenosljivost** prikazana v 3 s placebom nadzorovanih raziskavah faze 3 (več kot 2500 bolnikov)¹
- Statistično **značilno izboljšanje kvalitete življenja**⁵
- Na voljo v **enostavnem avtoinjektorju brez lateksa z odmerjanjem enkrat na mesec**^{1, 6}

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

Emgality 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Kakovostna in količinska sestava: En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 120 mg galkanezumaba v 1 ml. Galkanezumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protiteleso. **Terapevtska indikacija:** Zdravilo Emgality je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje morajo uvedti zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem migrene. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 120 mg galkanezumaba, ki se injicira subkutano enkrat mesečno, z začetnim polnilnim odmerkom 240 mg. Bolnike je treba poučiti, da naj si pozabljeni odmerek čim prej injicirajo in nato nadaljujejo odmerjanje enkrat mesečno. Korist zdravljenja je treba oceniti v treh mesecih od začetka zdravljenja. Nato je potrebo po nadaljevanju zdravljenja priporočljivo redno vrednotiti. Galkanezumab ni primeren za uporabo pri otrocih, mlajših od 6 let, za preprečevanje migrene. **Način uporabe:** subkutana uporaba. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno s primeri anafilaksije, angioedema in urtikarije. Resne preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo v enem dnevu po dajanju galkanezumaba, vendar so poročali tudi o primerih z zapoznelimi pojavom (v razponu od več kot 1 dan do 4 tedne po dajanju). V nekaterih primerih so bile preobčutljivostne reakcije dolgotrajne. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba dajanje galkanezumaba nemudoma prekiniti in uvedi ustrezno zdravljenje. Bolnike je treba seznaniti z možnostjo zapoznelega pojava preobčutljivostne reakcije in jim naročiti, naj se obrnejo na zdravnika. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Na podlagi lastnosti galkanezumaba ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: bolečina na mestu injiciranja, reakcije na mestu injiciranja. **Pogosti:** vrtoglavica, obstipacija, pruritus, izpuščaj. **Občasni:** urtikarija. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Nizozemska. **Datum pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom:** 14. november 2018. **Datum zadnje revizije besedila:** 15.7.2022. Režim izdaje zdravila: Rp/Spec – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference: 1. Zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Emgality. 2. Stauffer VL et al. JAMA Neurol. 2018;75(9):1080-1088. 3. Skljarevski V et al. Cephalalgia. 2018;38(8):1442-1454. 4. Detke HC, et al. Neurology. 2018;91(24):e2211-e2221. 5. Ford JH et al. Poster presented at: 60th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society 2018. 6. Stauffer VL et al. Patient Prefer Adherence. 2018;12:1785-1795.

POMEMBNO OBVESTILO

To gradivo je namenjeno **samo za strokovno javnost**. Predpisovanje in izdaja zdravila Emgality je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Emgality preberite celotni in zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Emgality.



Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05
PP-GZ-SI-0220, 29.8.2022, Samo za strokovno javnost.

Emgality®
galkanezumab injekcija