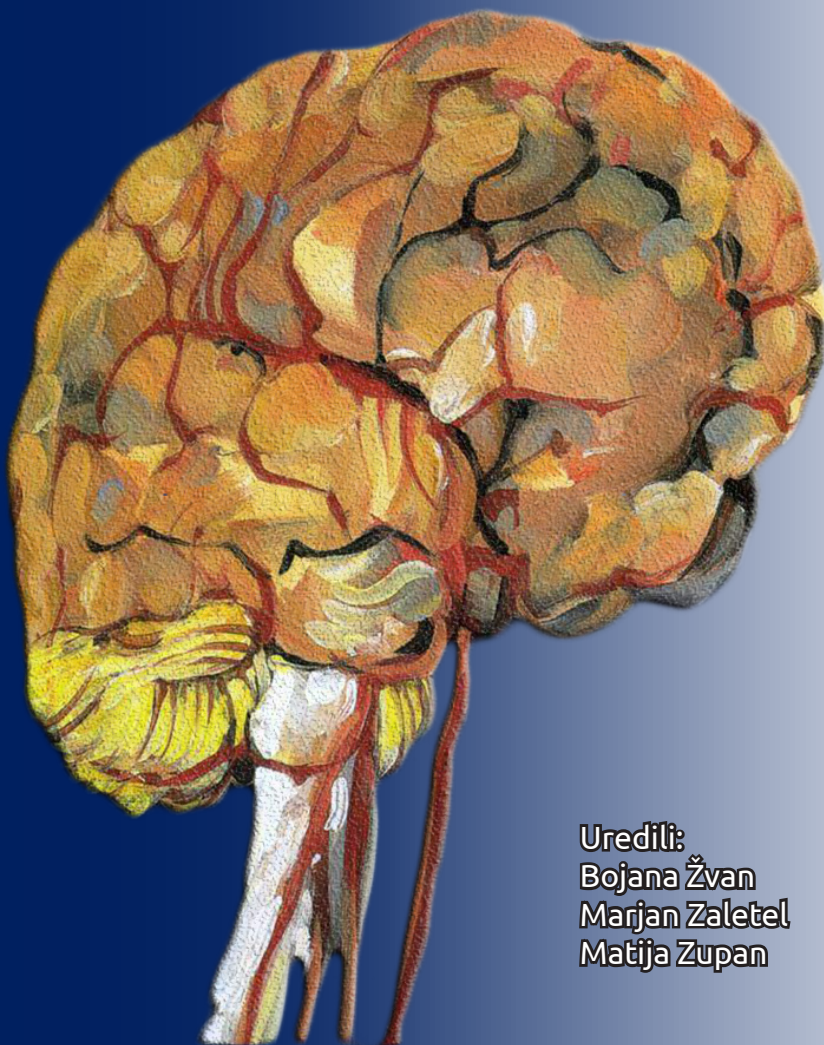


Sekcija za možganskožilne bolezni pri
Slovenskem zdravniškem društvu



Uredili:
Bojana Žvan
Marjan Zaletel
Matija Zupan

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XVI

Sekcija za možganskožilne bolezni pri Slovenskem zdravniškem društvu

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XVI
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 2023

AKUTNA MOŽGANSKA KAP XVI

Izdalo in založilo: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

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

Jezikovni pregled: Jezikovna zadruga Soglasnik

Oblikovanje in priprava za tisk: Gregor Jurgele

Naklada: 250 izvodov

Maloprodajna cena: 10 €

Ljubljana, december 2023

© 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 XVI (srečanje) (2023 ; Ljubljana)

Akutna možganska kap XVI [Elektronski vir] : zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete : Ljubljana, december 2023 / uredili Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan. - E-zbornik. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2023

ISBN 978-961-7168-03-7
COBISS.SI-ID 173713155

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., Zaletel M., Zupan M.	Uvodne misli	13
Žvan B., Zaletel M., Zupan M.	Introductory remarks	15
Rakuša M.	Recenzija učbenika Akutna možganska kap XVI	17
Rakuša M.	Review of the textbook Acute stroke XVI	21
Perko D.	Neenakosti zdravljenja akutne ishemične možganske kapi v Evropi / Inequalities in the treatment of acute ischaemic stroke in Europe	23
Arsovska A.	Prehospital treatment of stroke patients / Predbolnišnična obravnava bolnikov z možgansko kapjo	31
Miklavčič P.	Nevrološka obravnava bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo v urgentni ambulanti / Neurological treatment of acute ischaemic stroke patients in the emergency department	41
Žvan B.	Telereperfuzija pri akutni ishemični možganski kapi – harmonija med razumom in umetnostjo / Telereperfusion in acute ischaemic stroke – harmony between mind and art	51
Zaletel M.	Prednosti in slabosti tenekteplaze pri fibrinolitičnem zdravljenju akutne ishemične možganske kapi / Advantages and disadvantages of teneceplase in the fibrinolytic treatment of acute ischaemic stroke	69
Sičaja G., Marčinko Budinčević A., Jurčina H., Budinčević H.	Haemodynamic ischaemic stroke / Hemodinamična ishemična možganska kap	77
Demarin V., Derke F.	Frail stroke patients / Krhki bolniki z možgansko kapjo	83
Šoštarič Podlesnik M.	Vloga mreže TeleKap pri bolnikih z možgansko vensko trombozo / The role of the TeleKap network in patients with cerebral venous thrombosis	93
Frol S.	Uvajanje ne-vitamin K oralnih antikoagulacijskih zdravil pri starostnikih / Introduction of non-vitamin K oral anticoagulant drugs in the elderly	109
Zupan M.	Vloga edoksabana v sekundarni preventivi možganske kapi / The role of edoxaban in the secondary prevention of stroke	115
Zaletel M.	Vpliv cerebrolizina na nevroplastičnost pri bolnikih z možgansko kapjo / Effect of cerebrolysin on neuroplasticity in stroke patients	129

Švigelj V.	Akutna možganska kap in krvni tlak – zdraviti ali ne / Acute stroke and blood pressure – treat or not	137
Sieghartsleitner S., Sebastián-Romagosa M., Cho W., Ortner R., Guger C.	Brain computer interface treatment for lower limb rehabilitation in stroke patients / Zdravljenje z vmesnikom možgani-računalnik za rehabilitacijo spodnjih okončin pri bolnikih po možganski kapi	151
Sieghartsleitner S., Sebastián-Romagosa M., Cho W., Ortner R., Guger C.	Multiple sclerosis gait rehabilitation with brain-computer interface treatment / Rehabilitacija hoje pri multipli sklerozi z vmesnikom možgani- računalnik	155
Golež A.	Hidroterapija pri bolnikih v subakutni fazi po možganski kapi / Hydrotherapy for subacute stroke patients	159

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

doc. dr. Hrvoje Budinčević, dr. med., FEAN, FESO

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology,
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: hbudinceciv@gmail.com

mag. Woosang Cho

g.tec medical engineering GmbH, Austria, Rehabilitation,
Sierningstraße 14, 4521 Schiedberg, Austria
E-pošta: cho@gtec.at

**prof. dr. Vida Demarin, FAAN, FAHA, FEAN, FESO, FWSO, 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,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Croatia
E-pošta: fillip@mozak.hr

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. Ana Golež, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje
E-pošta: anagolez5@gmail.com

dr. Christoph Guger

g.tec medical engineering GmbH, Austria,
Sierningstraße 14, 4521 Schiedlberg, Austria
in
g.tec medical engineering Spain SL, Spain,
Carrer del Plom 5, 4o-4a, 08038 Barcelona, Spain
E-pošta: guger@gtec.at

Hrvoje Jurlina, dr. med.

Zagreb County Health Center,
Matice Hrvatske 5, 10410 Velika Gorica, Croatia

Anita Marčinko Budinčević, dr. med.

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology,
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia

Petra Miklavčič, dr. med.

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

dr. Rupert Ortner

g.tec medical engineering Spain SL, Spain, Rehabilitation,
Carrer del Plom 5, 4o-4a, 08038 Barcelona, Spain
E-pošta: ortner@gtec.at

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

doc. dr. Martin Rakuša, dr. med.

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

dr. Marc Sebastián-Romagosa

g.tec medical engineering Spain SL, Spain, Rehabilitation,
Carrer del Plom 5, 4o-4a, 08038 Barcelona, Spain
E-pošta: sebastian@gtec.at

Gordana Sičaja, dr. med.

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology,
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia

mag. Sebastian Sieghartsleitner, dipl. inž.

g.tec medical engineering GmbH, Austria, Research and Development,
Sierningstraße 14, 4521 Schiedlberg, Austria
in

Johannes Kepler University, Institute of Computational Perception,
Altenberger Straße 69, 4040 Linz, Austria
E-pošta: sieghartsleitner@gtec.at

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

Dvorec Lanovž, specialistična klinika, d.o.o.,
Čopova ulica 20, 3000 Celje

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

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

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

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

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

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



Pred več 20 leti sem ob neki priložnosti dejala, da bo v prihodnje »vsaka možganska žila dobila svoj kateter« *B. Žvan*. In nedavno je nemogoče postalo realnost.

Akutna možganska kap je najpomembnejša akutna resna bolezen med vsemi boleznimi, kjer je nujen interdisciplinarni pristop, ki zagotavlja najboljše možnosti za preživetje in funkcionalno okrevanje bolnikov.

V zadnjih petih do sedmih letih smo priča izjemnemu napredku reperfuzijskega zdravljenja akutne ishemične možganske kapi, katerega učinek je odvisen od hitrosti zdravljenja, zato za uspešno reperfuzijsko zdravljenje še vedno velja načelo »Čas so možgani«. Pri zdravljenju je nujno najtesnejše sodelovanje med nevrologi, nevrokirurgi, radiologi in drugimi specialisti, uvedba interdisciplinarnega protokola »koda možganska kap« pa lahko skrajša zakasnitve v bolnišnicah za skoraj 30 minut (1).

Najnovejši dokazi iz randomiziranih kliničnih študij in prospektivnih registrov kažejo na pomen endovaskularnega zdravljenja ishemične možganske kapi z uporabo stentov, aspiracijskih katetrov ter trombolitikov in pri izbranih bolnikih karotidne angioplastike (2). Novi pristopi v predbolnišnični in zgodnji bolnišnični obravnavi so mobilne intervencijske ekipe za možgansko kap, ki omogočajo neposreden prehod bolnikov v angiografski laboratorij (2). Še več, v perspektivi bo obravnava bolnikov z ishemično možgansko kapjo verjetno potekala po načelu »vse v enem« z integrirano računalniško tomografijo, angiografijo in umetno inteligenco, kar prinaša razumno možnost, da bodo bolniki z zmerno do hudo akutno ishemično možgansko kapjo preživeli brez trajnih posledic.

Katetrsko trombektomija je danes zlati standard zdravljenja akutne možganske kapi. Ker je reperfuzijsko zdravljenje odvisno od časa in razpoložljivosti naprednih zdravljenj, obstajajo v svetu velike razlike med podeželskimi in mestnimi predeli. Vloga žilnih nevrologov je zagotavljanje diagnostične pomoči pri odkrivanju možganske kapi, njenega vzroka in akutnega zdravljenja v regijah, kjer sodobno napredno zdravljenje še ni na voljo, zato ima telemedicina vse pomembnejšo vlogo pri zagotavljanju »telereperfuzijskega« zdravljenja.

Stopnje IVT leta 2019 so v Sloveniji znašale približno 23,82 % glede na vse letne IMK, v mreži TeleKap okoli 40 % glede na vse obravnavane IMK, medtem ko je znašala stopnja MeR 11,24 % od vseh letnih kapi v istem časovnem obdobju (3). Glede na stopnjo IVT in MeR se lahko primerjamo s prvo tretjino najuspešnejših evropskih držav, dobre rezultate pa nam je zagotovo omogočila nacionalna mreža TeleKap.

Medtem ko je reperfuzijsko zdravljenje danes vrhunec zdravljenja bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo, je mreža Telekap pri tem postala resničnost, ne več iluzija.

Vsaka možganska kap šteje, vsaka možganska kap lahko uniči, vsaka možganska kap je preveč in vsak bolnik z možgansko kapjo si zasluži zaščito in optimalno zdravljenje, ki ga omogoča reperfuzijsko zdravljenje. Uspeh reperfuzijskega zdravljenja lahko ustvari le harmonija med razumom in umetnostjo.

Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan

1. *Manners J, et al. J Neurointerv Surg. 2019;11:1080-4.*
2. *Widimsky P, et al. Eu Heart J. 2023; 44(14): 1205-15.*
3. *Aguiar de Sousa D, et al. Eu Stroke J. 2023; 8(3): 618-28.*

INTRODUCTORY REMARKS



More than 20 years ago, on one occasion, I said that in the future “each brain vessel will get its own catheter” *B. Žvan*. And recently the impossible became a reality.

Acute stroke is the most important acute serious disease among all diseases, where an interdisciplinary approach is necessary to ensure the best chances for survival and functional recovery of patients.

Over the past five to seven years, we have witnessed remarkable progress in the reperfusion treatment of acute ischaemic stroke, the effect of which depends on the speed of treatment. Therefore, the principle “Time is brain” still applies to successful reperfusion treatment. In treatment, the closest cooperation between neurologists, neurosurgeons, radiologists and other specialists is essential, and the introduction of an interdisciplinary protocol “stroke code” can reduce hospital delays by almost 30 minutes (1).

The latest evidence from randomized clinical studies and prospective registries shows the importance of endovascular treatment of ischaemic stroke using stents, aspiration catheters and thrombolytics and, in selected patients, carotid angioplasty with stenting (2). New approaches in pre-hospital and early hospital treatment are mobile stroke intervention teams that allow direct transfer of patients to the angiography suite (2). Moreover, in the future, the treatment of patients with ischaemic stroke is likely to be all-in-one with integrated computed tomography, angiography and artificial intelligence, which brings a reasonable possibility that most patients with moderate to severe acute ischaemic stroke may survive without permanent consequences.

Today, catheter thrombectomy is the gold standard for the treatment of acute ischaemic stroke. Because reperfusion therapy depends on the timing and availability of advanced treatments, there are large differences between rural and urban areas worldwide. The role of vascular neurologists is to provide diagnostic assistance in the detection of stroke, determining its cause and contributing to acute treatment in regions where modern advanced treatment is not yet available, therefore telemedicine plays an increasingly important role in providing “telereperfusion” treatment.

In 2019, IVT rates in Slovenia were 23.82% of all annual strokes and in the TeleKap network around 40% of all treated ischaemic strokes, while the MeR rate was 11.24% of all annual strokes in the same time period (3). According to the rates of IVT and MeR, Slovenia is comparable to the top third of the most successful European countries, and the national TeleKap network has certainly enabled us to achieve good results.

While reperfusion therapy has become the pinnacle of treatment for patients with acute ischaemic stroke today, the telestroke network has become a reality rather than an illusion.

Every stroke counts, every stroke can be devastating, every stroke is too many, and every stroke patient deserves the protection and optimal treatment that reperfusion therapy provides. The success of reperfusion treatment can only be created by harmony between mind and art.

Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan

1. *Manners J, et al. J Neurointerv Surg. 2019;11:1080-4.*
2. *Widimsky P, et al. Eu Heart J. 2023; 44(14): 1205-15.*
3. *Aguiar de Sousa D, et al. Eu Stroke J. 2023; 8(3): 618-28.*

RECENZIJA UČBENIKA AKUTNA MOŽGANSKA KAP XVI



Možganska kap je pogosta nevrološka bolezen, ki v Sloveniji vsak dan prizadene najmanj dva bolnika. Če je še pred dvema desetletjema bolnike z možgansko kapjo spremljal predvsem nihilizem, je danes bistveno drugače. Leta 2003 je postala tromboliza v Sloveniji širše dostopna in začela se je tekma s časom.

Na veliko požrtvovalnost slovenskih zdravnikov je pokazal Perko v svojem prispevku. Čeprav imamo v Sloveniji manj enot za možgansko kap kot v drugih zahodnih državah, opravimo primerljivo število tromboliz in mehanskih rekanalizacij.

Nevrološka obravnava bolnikov z možgansko kapjo se prične še pred prihodom v bolnišnico. Arsovska je opisala postopke, je opisala postopke, kako lahko čim bolj skrajšamo časovni interval od začetka možganske kapi do sprejema v bolnišnico, ter postopke oskrbe bolnika na terenu. Zdravljenje nato nadaljujemo v urgentni (nevrološki) ambulanti, na kar je opozorila Miklavčič. S hitro diagnostiko lahko uspešno triažiramo bolnike in jim omogočimo trombolitično zdravljenje ali mehansko rekanalizacijo. Na Nevrološki kliniki UKC Ljubljana skrbijo za bolnike iz Osrednjeslovenske regije in prek TeleKapi tudi širše. Tako je Žvan v svojem prispevku natančno prikazala uspešnost zdravljenja ishemične možganske kapi v obdobju sedmih let. Število bolnikov in uporaba teleperfuzije sta se v omrežju TeleKap od leta 2015 do leta 2022 progresivno povečala.

Čeprav se omrežje TeleKap najpogosteje uporablja za posvete pri ishemični kapi, se uporabniki na strokovnjake obračajo tudi zaradi drugih možgansko-žilnih bolezni. Eno izmed njih je nujno stanje – tromboza venskih sinusov, ki je bistveno manj pogosta kot ishemična možganska kap. Prepoznavanje bolezni je zahtevno. Šoštarič Podlesnik je v svojem poglavju opisala pomoč pri obravnavi bolnikov, ki jo ponujajo nevrologi prek omrežja TeleKap. Hiter posvet lahko pripomore k ustrezni diagnostiki in terapiji. Podobno je Sičaja s sodelavci opisala diagnostične in terapevtske postopke pri manj znani obliki možganske kapi, ki nastane zaradi hipoperfuzije možganskega tkiva.

Tromboliza z alteplazo je pri nas dobro uveljavljen postopek že več kot dvajset let. Evropske in ameriške smernice predvidevajo tudi trombolizo s tenekteplazo, ki ima podobne učinke kot alteplaza. Zaletel je kot eno izmed prednosti izpostavil dolg razpolovni čas, zaradi česar se lahko uporablja v enem odmerku, kar je še posebej dobrodošlo pri bolnikih, ki so kandidati za mehansko rekanalizacijo.

Zdravniki so lahko ob nastanku akutne možganske kapi v dilemi, ali naj zdravijo zvišan krvni tlak. Čeprav je Švigelj v svojem prispevku pregledal številne

smernice, še vedno ni univerzalnega odgovora. Zdravljenje povišanega tlaka je odvisno od vrste kapi in drugih značilnosti posameznika.

Uspešno zdravljenje možganske kapi se prične s preventivo. Z uporabo nevitamin K oralnih antikoagulantnih (NOAK) zdravil v primarni in sekundarni preventivi ishemične možganske kapi se je zmanjšalo število obolelih. Frol je analizirala podatke za starostnike, ki so se zdravili na Nevrološki kliniki UKC Ljubljana. Čeprav so bili vključeni bolniki bistveno starejši kot v podobnih raziskavah, je bilo zdravljenje učinkovito in večina bolnikov samostojnih pri opravljanju vsakodnevnih aktivnosti. Pri zdravljenju je treba biti pozoren na možne krvavitve iz prebavnega trakta. V drugem poglavju o zdravljenju z NOAK se je Zupan osredotočil na učinkovitost edoksabana.

Za uspešno zdravljenje posledic možganske kapi so pomembni rehabilitacija in zdravila, ki spodbujajo nevroplastičnost. V svojih prispevkih so se Golež, Sieghartsleitner s sod. in Zaletel osredotočili na uporabo hidroterapije, vmesnika možgani-računalnik in cerebrolizina pri zdravljenju posledic po možganski kapi. Z uspešno preventivo in zdravljenjem se je podaljšala življenjska doba, ki prinaša nove zdravstvene izzive. Eden izmed njih je oskrba krhkega bolnika, ki jo v svojem poglavju natančno predstavi Demarin.

V zadnjih dveh desetletjih smo priča velikemu napredku pri razumevanju in zdravljenju ishemične možganske kapi, k čemur so pripomogli tudi domači kongresi v Mariboru in Ljubljani ter številni učbeniki, ki so v tem času nastali.

Avtorji prispevkov si zaslužijo pohvalo za trud in nova poglavja v slovenski nevrologiji. Ob tej priložnosti čestitam urednici, ki je skrbno izbrala in združila poglavja v nov učbenik, ki bo v pomoč zdravnikom in zdravstvenim delavcem ter daje upanje za uspešno zdravljenje naših bolnikov.

doc. dr. Martin Rakuša, dr. med, spec. nevrol., FEAN



doc. dr.

MARTIN RAKUŠA

dr. med., nevrolog

Martin Rakuša je zaposlen na Kliniki za nevrologijo ter je predstojnik Oddelka za znanstveno-raziskovalno delo v UKC Maribor.

Po končani Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani je opravil specializacijo nevrologije. V tem času se je strokovno izpopolnjeval v UKC Ljubljana, UKC Maribor, Klinični bolnici Sestre Milosrdnice Zagreb in na inštitutu Institute of Neurology, Queen Square, London.

Znanstveni magisterij je opravil na Medicinski fakulteti Univerze v Trstu, doktorat pa na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. Za podoktorsko izpopolnjevanje na Kliniki Mayo, Rochester, Minnesota, ZDA je prejel Fulbrightovo štipendijo ameriške zvezne vlade.

Je habilitiran učitelj na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru. Predava in sodeluje pri raziskovalnem delu na Fakulteti za zdravstvene vede, Filozofski fakulteti – Oddelek za psihologijo Univerze v Mariboru in na Univerzi Alma Mater Europea. Je (so)mentor študentom omenjenih fakultet na vseh treh stopnjah študija. Pod njegovim mentorstvom je študentka Medicinske fakultete UM osvojila prvo mesto za raziskovalno delo in prejela zlato dekanovo nagrado.

Leta 2023 mu je Evropska Akademija za Nevrologijo (the European Academy of Neurology) za dosežke in doprinos k razvoju nevrologije podelila naziv »Fellow of the European Academy of Neurology«.

Seznam publikacij je dosegljiv na:

- <https://scholar.google.com/citations?user=XuBRfHUAAAA&hl=en> in
- <https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/20861>

REVIEW OF THE TEXTBOOK ACUTE STROKE XVI



Stroke is a common neurological disease that affects at least two patients every day in Slovenia. A mere two decades ago, stroke patients mainly faced nihilism, whereas today their prospects have improved drastically. In 2003, thrombolysis became widely available in Slovenia, kicking off the race against time.

Calling attention to the great sacrifice of Slovenian doctors is Perko, who addresses this aspect in his article. Although there are fewer stroke units in Slovenia compared to other Western countries, a similar number of thrombolysis and mechanical thrombectomy treatments are performed.

The neurological treatment of patients with stroke commences before their arrival at hospital. Arsovska describes the procedures used to minimise the time interval from the onset of the stroke to hospital admission and treatment of the patient in the field. As pointed out by Miklavčič, the treatment is then continued in the emergency (neurological) clinic. A rapid diagnosis enables us to successfully triage patients and provide them with thrombolysis or mechanical thrombectomy treatment. The Division of Neurology of the University Medical Centre Ljubljana provides treatment to patients from the central Slovenian region and beyond thanks to the TeleStroke network. In her article, Žvan provides a detailed representation of the effectiveness of ischaemic stroke treatment over a period of seven years. The number of patients and the use of teleperfusion increased progressively in the period from 2015 to 2022 within the TeleStroke network.

Although the TeleStroke network is mostly used for consultations in ischaemic strokes, experts are also asked for advice on other cerebrovascular diseases. One of them is an emergency condition called venous sinus thrombosis, which is significantly less common than ischaemic stroke. Identifying the disease is difficult. In her article, Šoštarič Podlesnik describes how neurologists assist with the treatment of patients through the TeleStroke network. A quick consultation can contribute towards proper diagnostics and treatment. Similarly, Sičaja and others describes diagnostic and therapeutic procedures in a less-known form of stroke caused by the hypoperfusion of cerebral tissue.

For more than twenty years, thrombolysis with the use of alteplase has been a well-established procedure in Slovenia. European and American guidelines also include thrombolysis with the use of tenecteplase, which has similar effects to alteplase. According to Zaletel, one of the advantages of tenecteplase is that it has a long half-life. Therefore, it can be used as a single dose, which is especially welcome in patients who are candidates for mechanical thrombectomy treatment.

At the onset of acute stroke, doctors may face a dilemma on whether to treat high blood pressure. Although Švigelj in his article reviews a number of guidelines, there is no universal answer to this question. Hypertension treatment depends on the type of stroke and other characteristics of the patient.

Prevention is key to the successful treatment of stroke. The use of non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) in primary and secondary prevention of ischaemic stroke reduced the number of patients. Frol analysed the data for elderly patients treated at the Division of Neurology of the University Medical Centre Ljubljana. Although the patients included were significantly older compared to those included in similar research studies, the treatment was effective and the majority of patients were independent in performing their daily activities. During treatment, attention should be paid to potential bleeding from the digestive tract. In the second paragraph on the treatment with NOACs, Zupan focuses on the effectiveness of edoxaban.

Rehabilitation and drugs that promote neuroplasticity are vital to the successful treatment of the consequences of stroke. In their articles, Golek, Sieghartsleitner et al. addresses the use of hydrotherapy, the brain-computer interface, and Cerebrolysin in treating the consequences of stroke. Successful stroke prevention and treatment has caused life expectancy to increase, which brings new challenges in the arena of health. One such challenge is the care of frail patients, addressed in detail by Demarin in her article.

Over the past two decades, we have seen great progress in understanding and treating ischaemic stroke. Contributing towards this were local congresses in Maribor and Ljubljana, as well as the numerous textbooks conceived in this period.

The authors of the articles deserve recognition for their efforts and writing new chapters of Slovenian neurology. I would like to take this opportunity to congratulate the editor, who attentively selected and grouped chapters into a new textbook that will provide support to doctors and healthcare professionals and raise hope for the successful treatment of our patients.

Martin Rakuša, MD, consultant neurologist, FEAN



NEENAKOSTI ZDRAVLJENJA AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI V EVROPI

INEQUALITIES IN THE TREATMENT OF ACUTE ISCHAEMIC STROKE IN EUROPE

Denis Perko

POVZETEK

Možganska kap ostaja najpogostejši vzrok smrti in glavni vzrok invalidnosti odraslih v Evropi. Ishemična možganska kap je najpogostejši tip možganske kapi in predstavlja 80 odstotkov vseh primerov možganske kapi. Poglavitni stebri zdravljenja akutne možganske kapi so oskrba v enoti za možgansko kap, uporaba intravenske trombolize in mehanične rekanalizacije. Študije so pokazale znatne razlike v zdravljenju akutne možganske kapi med vzhodnimi in drugimi evropskimi državami. Razlike so bile opazne v številu enot za možgansko kap ter deležu in stopnji opravljenih intravenskih tromboliz in mehaničnih rekanalizacij. Ključen dejavnik je lahko bruto domači proizvod. V teh letih je bil sicer opazen napredek, vendar ne glede na to ostaja še veliko potencialnih bolnikov nezdravljenih. Slovenija se v primerjavi z drugimi evropskimi državami uvršča med uspešnejše pri izvajanju intravenske trombolize in mehanične rekanalizacije. Nekoliko skromnejša je pri številu enot za možgansko kap. Povečanje števila enot za možgansko kap, deleža in stopenj intravenskih tromboliz ter mehaničnih rekanalizacij bi moralo privedi k povečanju stopnje reperfuzijskega zdravljenja.

Ključne besede: enota za možgansko kap, Evropa, intravenska tromboliza, ishemična možganska kap, mehanična rekanalizacija, Slovenija, zdravljenje.

SUMMARY

Stroke remains the second most common cause of death, and the leading cause of adult disability in Europe. It accounts for 80 per cent of all strokes. The main pillars of acute stroke treatment are stroke unit care and the use of intravenous thrombolysis and mechanical recanalization. Studies have shown significant differences in the treatment of acute stroke between Eastern and other European countries. Differences were observed in the number of stroke units and the proportion and rate of intravenous thrombolysis and mechanical recanalization. A key factor may be gross domestic product. However, there has been noticeable progress over the years. Despite this fact, many potential patients remain untreated. Compared to other European countries, Slovenia ranks among the more successful in implementing intravenous thrombolysis and mechanical recanalization. However, it is somewhat more modest in the number of stroke units. An increase in the number of stroke units and the proportion and rates of intravenous thrombolysis and mechanical recanalization should lead to an increase in the rate of reperfusion therapy.

Key words: endovascular treatment, Europe, intravenous thrombolysis, ischaemic stroke, treatment, Slovenia, stroke unit.

UVOD

Možganska kap (MK) kljub napredku v primarni preventivi in akutnem zdravljenju ostaja drugi najpogostejši vzrok smrti in tretji najpogostejši vzrok invalidnosti po svetu (1). Absolutno število MK je med letoma 1990 in 2019 naraslo za 70 odstotkov (2). Leta 2019 je bilo zabeleženih 12,2 milijona primerov MK po svetu. MK v Evropi ostaja drugi najpogostejši vzrok smrti in vodilni vzrok invalidnosti (3). Vsako leto prizadene 1,1 milijona Evropejcev in povzroči 440.000 smrti (4, 5). Pričakuje se, da se bo število umrlih zaradi staranja prebivalstva in povečanja nekaterih dejavnikov tveganja do leta 2035 povečalo za tretjino (6). Umrljivost je odvisna zlasti od kakovosti zdravstvene oskrbe.

Ishemična možganska kap (IMK) je najpogostejši tip možganske kapi. V Evropi predstavlja 80 odstotkov vseh primerov (4). Povezana je z visokimi stroški v zdravstvu in socialni oskrbi (7). Podobno je opaziti pri stroških zaradi izgubljenih delovnih dni in zgodnjih smrti (8). Poglavitni stebri oskrbe MK so obravnava v enoti za možgansko kap (EMK) ter zdravljenje z intravensko trombolizo (IT) in mehanično rekanalizacijo (MeR) (9, 10). Vsi trije stebri zelo učinkovito zmanjšajo umrljivost po MK. Leta 2016 je delovna skupina evropskih združenj, ki predstavljajo strokovnjake s področja MK in organizacij pacientov, zbirala podatke o dostopu do EMK, zdravljenju z IVT in MeR v štiriinštiridesetih evropskih državah (11). Rezultati študije so prikazali velike razlike med evropskimi državami. Deset držav ni imelo vsaj ene EMK na 1.000.000 prebivalcev. Petnajst držav je opravilo IVT pri manj kot 5 odstotkih in MeR pri manj kot 2 odstotkih vseh primerov IMK. Od takrat so bila v številnih evropskih državah vložena velika prizadevanja za povečanje dostopa do zdravljenja MK. Evropska organizacija za možgansko kap (angl. European Stroke Organisation – ESO) in Zveza za možgansko kap za Evropo (angl. Stroke Alliance for Europe – SAFE) sta pričeli izvajati program za implementacijo akcijskega načrta za možgansko kap za Evropo (12, 13) in program ESO-EAST, ki je namenjen izboljšanju oskrbe možganske kapi v vzhodnoevropskih državah (14). Podobna študija je bila izvedena za leti 2019 in 2020 (15). V študiji je sodelovalo šestinštirideset od enainpetdesetih evropskih držav. Podatki so bili pridobljeni iz nacionalnih registrov možganske kapi (dvanajst držav, ena provinca – Katalonija) in zdravstvenih nadzorov vladnih teles (devet držav). Dve državi (Češka, Slovaška) sta bistveno prispevali k mednarodnim registrom možganske kapi. Ti podatki imajo lahko ustrezno nacionalno kritje, tudi v odsotnosti nacionalnih registrov. Druge države so imele omejene registre, npr. nacionalne registre endovaskularnega zdravljenja (Italija), nacionalne ankete ali neposredne stike z nacionalnimi EMK in bolnišnicami, ki so namenjene obravnavi MK.

ŠTEVILO EMK, BOLNIŠNIC Z IVT IN CENTROV MER

Podatke o številu EMK je v letu 2019 posredovalo štiriinštirideset evropskih držav. Celotno število vseh EMK je bilo 2156, kar je pomenilo 3,68 EMK na 1.000.000 prebivalcev. Opaziti je bilo znatne razlike med evropskimi državami. Sedem držav je imelo manj kot en EMK na 1.000.000 prebivalcev, štiri več kot 100 EMK na 1.000.000 prebivalcev. Po študijskih podatkih naj bi imela Slovenija štiriindvajset EMK, vendar imamo le tri bolnišnice z EMK (UKC Ljubljana, UKC Maribor, SB Celje). Navedbe študije so napačne. Pravilna stopnja EMK je namesto 11,55 na 1.000.000 prebivalcev 1,42 na 1.000.000 prebivalcev.

V letu 2019 se je IVT izvajala v 2468 bolnišnicah, kar je pomenilo 4,04 bolnišnice z IVT na 1.000.000 prebivalcev. Tri države so imele več kot 8 bolnišnic z IVT na 1.000.000 prebivalcev (Islandija, Črna gora in Norveška). IVT se je v Sloveniji izvajala v dvanajstih bolnišnicah (UKC Ljubljana, UKC Maribor, SB Celje, SB Slovenj Gradec, SB Nova Gorica, SB Izola, SB Brežice, SB Ptuj, SB Murska Sobota, SB Novo mesto, SB Jesenice, občasno SB Trbovlje), kar je bilo 5,77 bolnišnice na 1.000.000 prebivalcev.

MeR je bila izvedena v 646 centrih MK, kar znaša 1,03 centra MK na 1.000.000 prebivalcev. Pet držav je imelo več kot 2 centra MK na 1.000.000 prebivalcev (Nemčija, Litva, Estonija, Malta, Islandija). Šestindvajset držav je imelo manj kot 1 center na 1.000.000 prebivalcev. V Sloveniji se MeR izvaja v UKC Ljubljana in UKC Maribor, kar je 0,96 centra MK na 1.000.000 prebivalcev.

Podatki v letu 2020 so bili podobnim tistim v letu 2019 s ponovno napačno navedbo števila EMK v Sloveniji.

STOPNJE IN DELEŽI IVT V LETIH 2019 IN 2020

Podatke za leto 2019 je posredovalo dvainštirideset držav. IVT se ni izvajala le na Kosovu. Trinajst držav je podatke posredovalo iz nacionalnih registrov. Preostale države so podatke posredovale iz državnih virov ali EMK-evidenc. Število vseh IVT je bilo 164.011, kar je znašalo 21,03 IVT na 100.000 prebivalcev (17,14 odstotka vseh letnih IMK). Najvišja incidenčna stopnja je bila 79,19 IVT na 100.000 prebivalcev (Latvija), največji delež pa 52,66 odstotka vseh letnih IMK (Estonija). Štirinajst držav je imelo manj kot 10 IVT na 100.000 prebivalcev, šest držav je imelo več kot 40 IVT na 100.000 prebivalcev. Šest držav je imelo delež IVT 30 odstotkov ali več.

Slovenija je opravila 625 IVT, kar je znašalo 30,07 IVT na 100.000 prebivalcev (23,82 odstotka vseh letnih IMK).

Podatke za leto 2020 je posredovalo osemtrideset držav. Incidenčna stopnja je bila 20,96 IVT na 100.000 prebivalcev (16,59 odstotka vseh letnih IMK). Najvišja incidenčna stopnja je bila 86,05 IVT na 100.000 prebivalcev (Latvija),

največji delež 62,44 odstotka vseh letnih IMK (Estonija). Slovenija je opravila 586 IVT, kar je znašalo 28,19 IVT na 100.000 prebivalcev (22,33 odstotka vseh letnih IMK).

Povprečni delež izvajanja IVT pri vseh IMK v dvainštiridesetih državah je med letoma 2019 in 2020 znašal približno 17 odstotkov. Tudi povprečna stopnja IVT je ostalo nespremenjena (21,0 na 100.000 prebivalcev).

Opazila se je povezava med bruto domačim proizvodom (BDP) na prebivalca in incidenčno stopnjo IVT. V državah z nižjim BDP (Albanija, Armenija, BiH, Gruzija, Kosovo, Črna gora, Severna Makedonija, Moldavija, Srbija, Turčija, Uzbekistan) je bila incidenčna stopnja v letu 2019 4,42 IVT na 100.000 prebivalcev, kar je veliko manj kot v državah z višjim BDP (26,91 IVT na 100.000 prebivalcev).

Ocenjena srednja vrednost stopnje IVT triinštiridesetih držav v letu 2016 je bila 14,2 na 100.000 prebivalcev, v letu 2019 pa 21,0 na 100.000 prebivalcev, vendar za dvainštirideset držav. Izpostaviti je treba, da sta Albanija in Gruzija takrat šele pričeli izvajati IVT. Opazil se je tudi znatni porast v absolutnem številu letnih IVT v številnih evropskih državah, zlasti v Bolgariji, Hrvaški, Poljski, Latviji, Luksemburgu, Romuniji, Srbiji, Slovaški, Turčiji in Ukrajini.

STOPNJE IN DELEŽI MER V LETIH 2019 IN 2020

Podatke za leto 2019 je posredovalo dvainštirideset držav. Štirinajst držav je podatke posredovalo iz nacionalnih registrov. Preostale države so podatke posredovale iz državnih virov ali EMK evidenc. Število vseh MeR je bilo 58.023, kar je znašalo 7,87 MeR na 100.000 prebivalcev (6,91 odstotka vseh letnih IMK). Najvišja incidenčna stopnja je bila 20,16 na 100.000 prebivalcev (Nemčija), največji delež 21,78 odstotka vseh letnih IMK (Švica). Enajst držav je imelo incidenčno stopnjo manjšo od 1,5 MeR na 100.000 prebivalcev, dve državi več kot 20 MeR na 100.000 prebivalcev. Enajst držav je opravilo MeR pri manj kot pri 1 odstotku vseh letnih IMK, medtem ko so tri države opravile MeR pri več kot 16 odstotkih vseh letnih IMK. Slovenija je opravila 295 MeR, kar je znašalo 14,19 MeR na 100.000 prebivalcev (11,24 odstotka vseh letnih IMK).

Podatke za leto 2020 je posredovalo enainštirideset držav. Incidenčna stopnja je bila 8,14 na 100.000 prebivalcev (7,09 odstotka vseh letnih IMK). Najvišja je bila 22,26 na 100.000 prebivalcev (Litva), največji delež 19,54 odstotka vseh letnih IMK (Švica). Slovenija je opravila 206 MeR, kar je znašalo 9,91 MeR na 100.000 prebivalcev (7,85 odstotka vseh letnih IMK).

Povprečni delež MeR je bil okrog 7 odstotkov, povprečna stopnja pa 7,9 na 100.000 prebivalcev v letu 2019 in 8,1 na 100.000 prebivalcev v letu 2020. V večini držav ni bilo večjih razlik v deležih in stopnjah med letoma 2019 in 2020. To je morda bilo povezano z vplivom pandemije covid-19 v letu 2020.

Povečanje izvajanja MeR v več državah in širitev indikacij zdravljenja bi morala privedi k povečanju stopnje reperfuzijskega zdravljenja v naslednjih letih.

Opazila se je povezava med BDP na prebivalca in incidenčno stopnjo v vsaki izmed enainštiridesetih držav. Države z nižjim BDP so imele v povprečju 1,39 MeR na 100.000 prebivalcev, medtem ko so imele države z višjim BDP 10,16 MeR na 100.000 prebivalcev.

V primerjavi z letom 2016 je bil opazen porast stopnje MeR, z 3,7 na 7,9 na 100.000 prebivalcev, vendar je sedem od dvainštiridesetih držav imelo stopnjo MeR nižjo od 5 na 100.000 prebivalcev. Opozoriti je še treba, da so imele v letu 2016 le tri države stopnjo MeR nad 10 na 100.000 prebivalcev, v letu 2019 16 na 100.000 prebivalcev in 2020 14 na 100.000 prebivalcev. Še več, absolutno število zdravljenj se je v tem obdobju več kot podvojilo v osemnajstih državah.

OCENA ŠTEVILA MOREBITNIH DODATNIH REPERFUZIJSKIH ZDRAVLJENJ V LETIH 2019 IN 2020

V letu 2019 so tri države opravile IVT pri več kot 40 odstotkih vseh letnih IMK. Če bi preostalih dvainštirideset držav opravilo IVT v enakem deležu kot te tri države, bi IVT prejelo še 312.346 oseb. Tri države so opravile MeR pri več kot 16 odstotkih vseh letnih IMK. Če bi preostalih osemintrideset držav opravilo MeR v enakem deležu kot te tri države, bi MeR prejela še 82.101 oseba.

SKLEPNE MISLI

Ponovno so se pokazale razlike pri zdravljenju MK med evropskimi državami, zlasti pri zagotavljanju obravnave v EMK, zdravljenja z IVT in MeR. Številne države, zlasti tiste z nižjim BDP, imajo znatno nižje število EMK ter opravljenih IVT in MeR kot države z višjim BDP. Pomanjkanje podatkov o zagotavljanju IVT in MeR ter dostopnosti do strokovnjakov s področja možganske kapi je bilo opaznejše pri državah z nižjim BDP. Tudi število EMK in MeR centrov na državo se je znatno razlikovalo med evropskimi državami. Vendar so podatki študije za leti 2019 in 2020 v primerjavi s študijo v letu 2016 prikazali povečanje zagotovitve zdravljenja MK v večini evropskih držav, tako na področju IVT kot MeR. Poudariti je treba, da oceno incidenčnih stopenj IMK, ki so v letu 2016 prejele reperfuzijsko zdravljenje, ovirajo spremembe v ocenah globalnega bremena bolezni. Ocenjeno število prvih IMK v letu 2019 je bilo za večino evropskih držav manjše v primerjavi z letom 2016, kar pomeni višje stopnje zdravljenja, tudi za države s podobnim absolutnim letnim številom zdravljenja. Ker ni podatkov o ponavljajočih se IMK, so lahko poleg tega te stopnje precenjene.

Dokazi o velikih razlikah med evropskimi državami kažejo, da veliko potencialno primernih bolnikov ostane nezdravljenih. Ocenjeno je, da bi lahko bilo v letu

2019 več kot 312.000 dodatnih bolnikov zdravljenih z IVT in več kot 82.000 bi jih lahko prejelo MeR, vendar so to še vedno precej konservativne ocene, saj je možno, da je mogoče tudi v državah z največjim deležem in stopnjo opravljenih IVT in MeR povečati delež in stopnjo, vsaj s skrajšanjem časa od pojava simptomov do sprejema bolnika.

Slovenija se v primerjavi z drugimi evropskimi državami uvršča med uspešnejše pri izvajanju intravenske trombolize in mehanične rekanalizacije. Nekoliko skromnejša je pri številu enot za možgansko kap.

Kljub izboljšanju deležev zdravljenja v zadnjih letih obstajajo še vedno velike razlike v zdravljenju MK med posameznimi državami evropske regije. Veliko držav ima še vedno majhno število EMK in majhne deleže IVT ter MeR, kar kaže, da veliko potencialnih bolnikov ostane brez zdravljenja. Skupaj z evropskim akcijskim načrtom za MK bi lahko ti podatki spodbudili vlade, izvajalce zdravstvenega varstva in znanstveno srenjo za razvoj nacionalnih načrtov izboljšanja dostopnosti in učinkovitosti zdravljenja MK s končnim ciljem zmanjšati umrljivost in obolevnost, kar velja tudi za Slovenijo.

LITERATURA

1. *Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization, 2012 [Cited 2023 Oct 30]. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/*
2. *European Heart Network. European cardiovascular disease statistics. Brussels: European Heart Network, 2017 [Cited 2023 Oct 30]. Available at: <https://ehnheart.org/news-events/news/press-releases/european-cardiovascular-disease-statistics-5th-edition-published/>.*
3. *Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network, 2017 [Cited 2023, October 30]. Available at: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.*
4. *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–e98.*
5. *OECD. Mortality from heart disease and stroke. In: Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle. Paris: OECD Publishing, 2016: p.199.*
6. *OECD/The King's Fund. Is cardiovascular disease slowing improvements in life expectancy? OECD and the kind's fund workshop proceedings. Paris: OECD Publishing, 2020: p.78.*
7. *Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. Eur J Neurol. 2012; 19: 155–62.*
8. *Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, et al. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. Eur Stroke J. 2020; 5: 17–25.*
9. *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. J Lancet. 2014; 384: 1929–35.*
10. *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). Eur Stroke J. 2019; 4: 6–12.*

11. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J.* 2019; 4: 13–28.
12. Norrving B, Barrick J, Davalos A, et al. Action plan for stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J.* 2018; 3: 309–36.
13. European Stroke Organisation. Stroke Action Plan for Europe. Stroke Action Plan. <https://eso-stroke.org/projects/stroke-action-plan/> (n.d., accessed 2 January 2023).
14. Mikulík R, Caso V, Bornstein NM, et al. Enhancing and accelerating stroke treatment in Eastern European region: Methods and achievement of the ESO EAST program. *Eur Stroke J.* 2020; 5: 204–12.
15. Aguiar de Sousa D, Wilkie A, Norrving B, et al. Delivery of acute ischaemic stroke treatments in the European region in 2019 and 2020. *Eu Stroke J.* 2023; 8(3): 618–28.



dr.

DENIS PERKO

dr. med., nevrolog

Datum in kraj rojstva:

- 14. oktober 1978 v Šempetru pri Gorici

Članstvo:

- Zdravniška zbornica Slovenije (od leta 2005)

Izobrazba:

- Dodiplomska:
 - 22. junij 2005: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani: doktor medicine
- Podiplomska:
 - 10. marec 2011: doktor nevroloških znanosti
 - 21. maj 2013: ZZS: opravljen specialistični izpit, pridobitev naziva specialist nevrologije

Veščine:

- Ultrazvočne preiskave vratnih in možganskih arterij
- Recenzent mednarodno priznanih strokovnih revij na področju nevrologije in avtor več izvirnih, preglednih in strokovnih člankov
- Aktivna udeležba na raznih strokovnih srečanjih

Zaposlitev:

- SB Nova Gorica (20 %)
- NIJZ (80 %)

PREHOSPITAL TREATMENT OF STROKE PATIENTS

PREDBOLNIŠNIČNA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z MOŽGANSKO KAPJO

Anita Arsovska

SUMMARY

Acute stroke is a medical emergency that needs to be treated as early as possible. Intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy have been established as treatments for acute ischaemic stroke that improve neurological functions and reduce morbidity and mortality. Since these treatments are time-dependent, appropriate prehospital urgent management of stroke patients might increase the number of patients receiving intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. Prehospital treatment occurs in the time interval between the onset of stroke and hospital admission. The structured approach ensures the success of the acute stroke therapy. It includes fast identification of stroke symptoms, time of the incident, comorbidities, concomitant medication, surgical interventions and optimal documentation of patient history. Several validated tests are available for standard stroke screening, such as the FAST test (face–arm–speech–test). All patients require a peripheral venous catheter. Should signs of hypoxaemia appear, the treatment consists of 4 L/min nasal oxygen. The patient should receive cardiovascular stabilization before transport. Hypertension should be treated if blood pressure exceeds 220 mm Hg systolic or 120 mm Hg diastolic. Electrolyte solutions or normal saline are indicated in arterial hypotension RR systolic below 120 mm Hg. In hypoglycaemia below 60 mg/dL (<3.3 mmol/L) the administration of 30 mL 20% to 40% glucose IV is recommended. In hyperglycaemic patients—above 200 mg/dL (>11 mmol/L)—an adequate liquid intake is of particular importance. No antithrombotic or platelet aggregation inhibitors must be administered until the results of cerebral imaging have differentiated between an ischaemic infarction and cerebral haemorrhage.

Key words: acute stroke, prehospital treatment.

POVZETEK

Akutna možganska kap je nujno medicinsko stanje, ki ga je treba zdraviti čim prej. Intravenska tromboliza in mehanska trombektomija sta bili uveljavljeni kot načina zdravljenja akutne ishemične možganske kapi, ki izboljšata nevrološke funkcije ter zmanjšata obolevnost in umrljivost. Ker sta ta načina zdravljenja časovno odvisna, lahko ustrezno predbolnišnično urgentno zdravljenje bolnikov z možgansko kapjo poveča število bolnikov, ki prejmejo intravensko trombolizo in mehansko trombektomijo. Predbolnišnično zdravljenje poteka v časovnem intervalu med začetkom možganske kapi in sprejemom v bolnišnico. Strukturiran pristop zagotavlja uspešnost terapije akutne možganske kapi.

Vključuje hitro prepoznavanje simptomov možganske kapi, časa dogodka, komorbidnosti, sočasnih zdravil ter kirurških posegov in optimalno dokumentiranje anamneze bolnika. Za standardno presejanje možganske kapi je na voljo več testov, kot je test GROM (test govora-roke-obraza). Vsi bolniki potrebujejo periferni venski kateter. Če se pojavijo znaki hipoksije, apliciramo kisik 4 l/min prek nosnega katetra. Pacienta moramo pred transportom srčno-žilno stabilizirati. Zdraviti moramo povečan krvni tlak, če sistolični krvni tlak preseže 220 mmHg ali diastolični 120 mmHg. Rastopine elektrolitov ali fiziološka raztopina so indicirane pri arterijski hipotenziji, ko je sistolični krvni tlak pod 120 mmHg. Pri hipoglikemiji pod 3,3 mmol/l priporočamo 30 ml 20- do 40-odstotne glukoze intravensko. Pri hiperglikemičnih bolnikih – nad 11 mmol/L je zadosten vnos tekočine še posebej pomemben. Dokler rezultati slikanja možganov ne pokažejo, ali gre za ishemični infarkt ali možgansko krvavitev, ni dovoljeno dajati nobenih antitrombotikov ali zaviralcev agregacije trombocitov.

Ključne besede: akutna možganska kap, predbolnišnična obravnava.

INTRODUCTION

Acute stroke is a medical emergency that needs to be treated as early as possible. Intravenous thrombolysis (IVT) and mechanical thrombectomy (MT) have been established as treatments for acute ischaemic stroke (AIS) that improve neurological functions and reduce morbidity and mortality (1). Since these treatments are time-dependent, appropriate prehospital urgent management of stroke patients might increase the number of patients receiving IVT and EVT (2). The prehospital treatment occurs in the time interval between the onset of stroke and hospital admission. The structured approach ensures the success of the acute stroke therapy. It includes fast identification of stroke symptoms, time of the incident, comorbidities, concomitant medication, surgical interventions and optimal documentation of patient history.

PREHOSPITAL PROCEDURES

Kessler et al. have described the usual procedures that are carried out in the prehospital phase (3). Both ambulance call centre staff and the primary care team must be trained to determine whether the reported event represents a stroke with a high urgency for hospitalization. Stroke patients must be transported to a stroke unit without delay. It is obligatory to ask when the symptoms started, or when the patient was last seen well. The less time that has passed since the onset of symptoms, the greater the potential therapeutic benefit and improved prognosis, as well as more urgent need for hospitalization. Emergency staff should note the onset of symptoms and their development and also register potential contraindications to thrombolysis. This will facilitate the decision-making process of the specialist at the stroke

unit regarding thrombolysis. Several validated tests are available for standard stroke screening, which can also be used by non-medical personnel. In Europe the FAST test (face–arm–speech–test) is widely used. All patients require a peripheral venous catheter. If it is possible, the catheter should not be placed in the paretic arm, so as to avoid impaired fluid distribution and increased complications in the case of extravasation in the paretic extremity. If signs of hypoxaemia appear (clinical signs or peripheral oxygen saturation of <95%), then the treatment consists of 4 L/min nasal oxygen (target value >95% IV for prehospital application). The patient should receive cardiovascular stabilization before transport. Hypertension should be treated if blood pressure exceeds 220 mm Hg systolic or 120 mm Hg diastolic. Electrolyte solutions or normal saline are indicated in arterial hypotension RR systolic below 120 mm Hg, keeping in mind possible contraindications (severe heart failure). In hypoglycaemia below 60 mg/dL (<3.3 mmol/L) the administration of 30 mL 20% to 40% glucose IV is recommended. In hyperglycaemic patients—above 200 mg/dL (>11mmol/L)—adequate liquid intake is of particular importance. No antithrombotic or platelet aggregation inhibitors must be administered until the results of cerebral imaging have differentiated between an ischaemic and haemorrhagic stroke.

CLINICAL GUIDELINES

In 2018, the European Academy of Neurology and European Stroke Organization published a consensus statement and practical guidance for prehospital management of stroke (4). They recommend educational campaigns to increase the awareness of immediately calling emergency medical services, despite the very low quality of evidence. Moderate quality evidence was found to support strong recommendations for the training of emergency medical personnel in recognizing the symptoms of a stroke and in implementation of a prehospital ‘stroke code’ including highest priority dispatch, prehospital notification and rapid transfer to the closest ‘stroke-ready’ centre. Insufficient evidence was found to recommend a prehospital stroke scale to predict large vessel occlusion. Despite the very low quality of evidence, restoring normoxaemia in patients with hypoxia is recommended, and blood pressure lowering drugs and treatment of hyperglycaemia with insulin should be avoided.

In 2020, the Taiwan Society of Emergency Medicine and Taiwan Stroke Society performed an updated review and discussion for the local guidelines (5). These guidelines consist of 12 parts, including a public education programme, evaluation and management in the emergency medical system, the emergency medical system, assessment of stroke care capability of the hospital by independent parties, hospital stroke team, telemedicine, organization and multifaceted integration, improvement of quality of care process of stroke system, initial clinical and imaging evaluations after arriving at hospital, imaging

evaluation for indications of intravenous thrombolysis, imaging evaluation for indications of endovascular thrombectomy, and other diagnostics.

Recommendations for a Public Education Programme: Government agencies should work with relevant medical societies and professionals to implement public education programmes, which highlight stroke symptoms and the need to seek immediate medical attention (for example, dial 119). These education programmes should cover different geographical regions (including outlying islands and rural areas), ethnic groups, age and gender. The public education programmes should be individually designed for the public, physicians, other healthcare providers, emergency medical personnel, and other subjects of different nature to increase the proportion of stroke literacy and the use of the emergency medical system. When a suspected stroke occurs, it is recommended that the patient or his/her surrounding persons dial 119 immediately to activate the emergency medical system and dispatch of an ambulance to take the patient to the hospital as soon as possible.

Recommendations for Evaluation and Management in the Emergency Medical System: It is recommended that on-scene first-aid providers and the emergency medical system dispatcher recognize stroke patients using stroke assessment tools, and the emergency medical system dispatcher should dispatch an ambulance to the scene as the highest priority. The emergency medical personnel are recommended to notify the receiving hospital that a suspected stroke patient is en route so that the hospital can initiate relevant measures and resources before the patient arrives.

Emergency Medical System Recommendations: Healthcare facilities are recommended to assemble a cross-disciplinary stroke care team according to the Classification on Emergency Medical Capability of the Hospital and divided into (1) healthcare institutions that provide initial care including IVT therapy, and (2) hospitals that provide EVT and comprehensive periprocedural care. The establishment of stroke triage regulations and standard protocols by central and local government, along with healthcare authorities, relevant medical societies and professionals, is recommended to ensure rapid recognition and evaluation of stroke patients with the usage of effective stroke indicators. Patients with suspected acute stroke shall be transported to a hospital that can provide IVT treatment as soon as possible, and the eligibility of the subsequent EVT treatment should be also evaluated.

Recommendations for Assessment of the Stroke Care Capability of the Hospital by Independent Parties: Independent parties may evaluate the quality of stroke treatment in healthcare facilities according to the Classification on Emergency Medical Capability of the Hospital and relevant regulations.

Recommendations for the Hospital Stroke Team: Establish an acute stroke team consisting of physicians, nurses, case managers, radiology and laboratory personnel, and an organized in-hospital standard protocol to urgently evaluate

patients with suspected stroke. Stroke patients should be subjected to a careful clinical assessment, including neurological examination and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) assessment. Implement multicomponent quality improvement actions, including emergency department education and establishment of an inter-departmental team with neurological expertise, to improve the quality and quantity of IVT therapy. Establish and monitor the goal of door-to-needle time for IVT administration (the recommended goal is within 60 minutes).

Recommendations for Telemedicine: For areas lacking radiological experts, it is recommended to use the teleradiology system approved by the healthcare authorities to provide real-time brain imaging interpretation services for patients with suspicion of acute stroke. Telemedicine can be implemented according to the regulations of the Ministry of Health and Welfare and after the approval of the healthcare authorities, and should be supported by each member of the medical team. Telemedicine and teleradiology interpretation of acute stroke patients can improve the accuracy of the decision-making of IVT therapy and guide inter-hospital transfer for EVT.

Recommendations for Organization and Multifaceted Integration: Standard protocols and procedures of inter-hospital transfer should be established to ensure safe and effective care for stroke patients. EVT should be conducted in healthcare facilities certified by the Accreditation of Emergent Medical Ability of the Hospital, including rapid executions of cerebral angiography, certified neurointerventional specialists, and a comprehensive peri-procedural care team. Healthcare institutions that provide initial care (including IVT therapy) may consider developing an examination procedure that can perform emergent and noninvasive intracranial angiography to determine patients who are suitable for transfer for an evaluation and treatment of EVT. This procedure may be helpful in shortening the time to EVT. Government agencies and insurance institutions should implement appropriate reimbursement regulations for the care and professional expenses needed for acute stroke patients to achieve an ideal outcome.

Improvement of the Quality of Care Process of Stroke System Recommendation: Healthcare institutions should organize a cross-disciplinary quality improvement committee to review and monitor the quality benchmarks, indicators, evidence-based implementation of stroke care, and patient outcomes, which will help improve the quality of care.

Recommendations for Initial Clinical and Imaging Evaluation After Arriving at the Hospital: The clinical use of a stroke severity scoring scale is recommended, and NIHSS is preferred. All patients with suspected AIS should receive emergency brain imaging evaluation. Before the patient receives IVT, a non-contrast computed tomography (CT) scan of the brain is effective to rule out intracranial haemorrhage.

Recommendations for Imaging Evaluation for Indications of IVT: Since the efficacy of IVT is related to the start time of treatment, treatment should be started as soon as possible for patients with indications and should not be delayed by performing additional multimodal neuroimaging, such as CT perfusion and magnetic resonance perfusion. For patients with AIS whose stroke symptoms are first noted upon awakening from sleep or have an unknown time of stroke onset but exceeding 4.5 hours from the last time known to be normal, finding an imaging mismatch between diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery of magnetic resonance imaging in the region of brain ischaemia is helpful for IVT. For patients with AIS whose symptoms occurred between 4.5 and 9.0 hours after stroke onset or those on awakening with stroke (if within 9 hours from the midpoint of sleep), use of CT perfusion to identify patients who had hypoperfused but salvageable brain tissue is helpful for patients to receive IVT.

Recommendations for Imaging Evaluation for Indications of EVT: For patients who are eligible for EVT, noninvasive intracranial arterial angiography, such as CT angiography or magnetic resonance angiography, should be performed as the initial imaging evaluation. For patients who are suspected LVO and eligible for EVT and without a history of renal function impairment, it is reasonable to perform CT angiography before obtaining the serum creatinine result. For patients who are potentially indicated for EVT, in addition to intracranial vascular examinations, it is reasonable to perform extracranial carotid and cervical vertebral angiography, which can provide useful information on whether patients are suitable for treatment and endovascular treatment plan. It may be reasonable to consider the condition of collateral circulation to determine whether certain patients are suitable for EVT. For patients with LVO in the anterior circulation presenting 6–24 hours from the last time known to be normal, it is recommended to use CT perfusion imaging or magnetic resonance diffusion-weighted imaging and/or perfusion imaging in assisting the selection of patients suitable for EVT. However, this recommendation is made only if the patients meet the eligibility criteria of either the DAWN or DEFUSE 3 trial.

Recommendations for Other Diagnostics: For all patients, blood glucose testing must be performed before starting IVT. A baseline electrocardiogram is recommended for patients with AIS, but it should not delay the start of IVT. A baseline troponin test is recommended for patients with AIS, but it should not delay the start of IVT or EVT. In the absence of evidence of acute lung, heart and pulmonary vascular disease, it is uncertain whether a chest X-ray image is useful in the hyperacute phase of the stroke. If this test is performed, it should not delay the start of IVT.

OPTIMIZED PREHOSPITAL TREATMENT

Due to the continuous technological advances and the availability of novel stroke therapies, interest has arisen in shifting advanced acute care from hospitals to the prehospital setting (6). Key objectives of advanced prehospital stroke care may include: early targeted treatments in the prehospital setting (such as IVT for AIS) and advanced prehospital diagnostics such as prehospital large vessel occlusion (LVO) and intracranial haemorrhage detection, to help inform patient triage and potentially reduce subsequent workload in emergency departments. Major challenges are conducting clinical trials in the prehospital setting to provide sufficient evidence for emergency interventions, as well as ambulance design, infrastructure, emergency medical service personnel training and workload, and cost barriers. They can be overcome with the use of new technologies such as telemedicine, mobile stroke units and portable diagnostic devices, and customized software applications. Smart storage space management may help surmount these challenges and establish efficient, targeted care strategies that are achievable in the prehospital setting.

The recently published ELECTRA-STROKE study aimed to evaluate the diagnostic accuracy of dry electrode electroencephalography (EEG) for detection of large vessel occlusion (LVO) stroke in the prehospital setting (7). Adult patients were eligible if they had suspected stroke and symptom onset <24 hours. Primary endpoint was the diagnostic accuracy of the theta/alpha frequency ratio for LVO-a stroke (intracranial ICA, A1, M1 or proximal M2 occlusion) among patients with EEG data of sufficient quality expressed as the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Secondary endpoints were diagnostic accuracies of other EEG features quantifying frequency band power and the pairwise derived Brain Symmetry Index. A total of 311 patients were included, of which 211 had EEG data with sufficient quality for analysis. Median EEG duration time was 151 seconds. Six (3%) patients had an LVO-a stroke, 109/212 (51%) a non-LVO-a ischemic stroke, 32/212 (15%) a transient ischaemic attack, 8/212 (4%) a hemorrhagic stroke, and 57/212 (27%) a stroke mimic. AUC for the theta/alpha ratio was 0.80 (95% CI 0.58-1.00). Of the secondary endpoints, the pairwise derived Brain Symmetry Index in the delta frequency band had highest diagnostic accuracy (AUC 0.91 [95% CI 0.73-1.00]; sensitivity 80% [95% CI 38%-96%]; specificity 93% [95% CI 88%-96%]; positive likelihood ratio 11.0 [95% CI 5.5-21.7]). The authors conclude that dry electrode EEG has potential to detect LVO-a stroke among patients with suspected stroke in the prehospital setting (level of evidence Class II).

MOBILE STROKE UNITS (MSUS) IN THE PREHOSPITAL MANAGEMENT

MSUs are ambulances equipped with a CT scanner, point-of-care lab, telemedicine and are staffed with a stroke specialized medical team. The European Stroke Organization (ESO) published guidelines that provided an up-to-date evidence-based recommendation to assist decision-makers in their

choice on using MSUs for prehospital management of suspected stroke, which includes patients with AIS, intracranial haemorrhage (ICH) and stroke mimics (8). The experts found moderate evidence for suggesting MSU management for patients with suspected stroke. The patient group diagnosed with AIS shows an improvement of functional outcomes at 90 days, reduced onset to treatment times and increased proportion receiving IVT within 60 min from onset. MSU management might be beneficial for patients with ICH as MSU management was associated with a higher proportion of ICH patients being primarily transported to tertiary care stroke centres. No safety concerns (all-cause mortality, proportion of stroke mimics treated with IVT, symptomatic intracranial bleeding and major extracranial bleeding) could be identified for all patients managed with a MSU compared to conventional care. These guidelines suggest MSU management to improve prehospital management of suspected stroke patients.

CONCLUSION

The advances of prehospital stroke treatment are making the existing stroke treatments more effective and contribute to improved outcomes in stroke patients.

REFERENCES

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333(24): 1581–7.
2. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J. American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46: 3020–35.
3. Kessler C, Khaw AV, Nabavi DG, et al. Standardized Prehospital Treatment of Stroke *DtschArzteblInt.* 2011; 108(36): 585–91.
4. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford GA, et al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *Eu J Neurol.* 2018; 25(3): 425–33.
5. Hsieh MJ, Chen YJ, Tang SC, et al. 2020 Guideline for Prehospital Management, Emergency Evaluation and Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the Taiwan Society of Emergency Medicine and Taiwan Stroke Society. *J Acute Med.* 2021; 11(1): 12–7.
6. Fladt J, Ospel JM, Singh N, et al. Optimizing Patient-Centered Stroke Care and Research in the Prehospital Setting. *Stroke.* 2023; 54(9): 2453–60.
7. Van Stigt MN, Groenendijk EA, Van Meenen LC, et al. Prehospital Detection of Large Vessel Occlusion Stroke with Electroencephalography: Results of the ELECTRA-stroke study. *Neurology.* 2023; 10.
8. Walter S, Audebert HJ, Katsanos AH, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on mobile stroke units for prehospital stroke management. *Eu Stroke J.* 2022; 7(1): XXVII-LIX.



prof. dr.

ANITA ARSOVSKA

dr. med., FESO

Professor Anita Arsovska, MD, PhD, is Head of the Department of Urgent Neurology at the University Clinic of Neurology and Professor of Neurology at the University Ss Cyril and Methodius, Faculty of Medicine in Skopje, North Macedonia. Her main interest involves stroke management, neurosonology, and neuroimaging. Prof. Arsovska is a Full Member of the European Academy of Neurology, Fellow of the European Stroke Organisation and a board member of the World Stroke Organization. She is President of the Macedonian Stroke Association, Associate Commissioning Editor of World Stroke Academy, and former Vice-President of Stroke Alliance for Europe. Prof. Arsovska is involved in the ESO-EAST and Angels projects. She has also participated in the Stroke Action Plan for Europe as part of the acute stroke management working group and is one of the national coordinators for implementation of SAP-E in North Macedonia. Prof. Arsovska is very active in promoting stroke prevention and raising stroke awareness, organising numerous public campaigns and scientific meetings and supporting the European and the World Stroke Day.



NEVROLOŠKA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z AKUTNO ISHEMIČNO MOŽGANSKO KAPJO V URGENTNI AMBULANTI

NEUROLOGICAL TREATMENT OF ACUTE ISCHAEMIC STROKE PATIENTS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Petra Miklavčič

POVZETEK

Akutna možganska kap je še zmeraj vodilni vzrok invalidnosti in tretji vzrok smrtnosti v razvitem svetu, takoj za srčno-žilnimi in malignimi boleznimi. Akutno možgansko kap je danes možno preprečiti in ozdraviti. Vse več je dokazov o učinkoviti primarni in sekundarni preventivi, pa tudi o učinkovitem zdravljenju z intravensko trombolizo in mehanično revaskularizacijo v primeru akutne zapore velike arterije, zato je pomembno zavedanje, da je pri bolniku z akutno možgansko kapjo potrebno takojšnje ukrepanje, ker predstavlja nujno stanje, prav tako pa je treba poudariti koncept »čas so možgani«.

V urgentni nevrološki ambulanti na Nevrološki kliniki v Ljubljani obravnavamo vse bolnike z akutno možgansko kapjo v Osrednjeslovenski regiji in širše, ki so prek nacionalne mreže TeleKap premeščeni v našo ustanovo za nadaljnje zdravljenje.

Ključne besede: akutna možganska kap, intravenska tromboliza, mehanična revaskularizacija, TeleKap.

SUMMARY

Acute stroke is still the leading cause of disability and the third leading cause of death in the developed world, immediately after cardiovascular and malignant diseases. Acute stroke is preventable and treatable today. There is increasing evidence of effective primary and secondary prevention, as well as effective treatment with intravenous thrombolysis and mechanical revascularization in cases of acute large artery blockage. Therefore, it is important to be aware that immediate action is necessary in a patient with an acute stroke, which represents an emergency. The concept of "time is brain" needs to be emphasized.

In the emergency neurological department at the neurological clinic in Ljubljana, we treat all patients with acute stroke in the central Slovenian region and beyond who are transferred to our institution for further treatment via the national TeleKap network.

Key words: acute stroke, intravenous thrombolysis, mechanical revascularization, TeleKap.

UVOD

Ishemična možganska kap (IMK) predstavlja 87 % vseh akutnih možganskih kapi. Vzroki IMK so lahko bolezni velikih arterij, bolezen malih žil, kardioembolizmi in ostali redki vzroki. Ishemična možganska kap je opredeljena kot infarkt možganov, hrbtenjače ali retine.

Večina IMK je posledica tromboembolije, kjer najpogostejši vzrok embolije predstavljajo aterosklerotično spremenjene velike arterije in kardiološka obolenja.

Tranzitorna ishemična ataka (TIA), ki je lahko opozorilni znak IMK, nastane, kadar je pretok skozi možgane začasno oviran in se ponovno vzpostavi, preden povzroči trajno okvaro možganovine, zato je toliko pomembnejša zgodnja usmerjena diagnostika.

Dejavniki tveganja za ishemično možgansko kap so arterijska hipertenzija, kajenje, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, atrijska fibrilacija, starost, hiperkoagulabilna stanja, maligna bolezen, obstruktivna apneja v spanju, odprto ovalno okno in drugi (1, 2).

OBRAVNAVA BOLNIKOV V URGENTNI NEVROLOŠKI AMBULANTI

Anamneza, nevrolški status in laboratorijske preiskave

Ob prihodu v urgentno nevrolško ambulanto je treba najprej oceniti, ali je bolnik življenjsko ogrožen, in oceniti prehodnost dihalnih poti, potrebo po zdravljenju s kisikom, merjenje krvnega tlaka in spremljanje delovanja srca z elektrokardiografijo (EKG). Nato je pomembna dobra komunikacija s terensko ekipo nujne medicinske pomoči, ki nam preda bolnika in pove, kdaj so pri bolniku nastali simptomi, ali gre za možgansko kap ob prebujanju in kdaj so bolnika nazadnje videli brez simptomov. Hkrati se ob predaji že odvzame kri za laboratorijske izvide in izvedeta hitri test protrombinskega časa (PČ) ter meritev mednarodno normaliziranega razmerja (International Normalized Ratio – INR).

Prav tako je pomemben podatek o prejemanju antikoagulantne terapije ter premorbidnem stanju bolnika.

Nato se pri bolniku oceni nevrolški status in izključi posnemovalce možganske kapi, kot so hipoglikemija, migrenski glavobol, funkcionalna motnja, ekspanzivni proces in epileptični napad.

V nadaljevanju je treba oceniti, ali gre za potencialno prizadetost sprednje ali zadnje možganske cirkulacije.

Najpogostejši simptomi in znaki možganske kapi, ki zajema sprednjo cirkulacijo, so:

- afazija,
- neglekt,
- motnja vida,
- hemipareza/hemiplegija,
- hemisenzibilitetni izpad in
- dizartrija.

Najpogostejši simptomi in znaki akutne možganske kapi v posteriorni cirkulaciji pa so:

- vrtoglavica,
- motnja zavesti,
- ataksija,
- dvojni vid,
- dizartrija,
- hemipareza ter
- križani izpad senzibilitete na obrazu in udih.

Za oceno prizadetosti pri akutni možganski kapi najpogosteje uporabljamo mednarodno lestvico za oceno nevrološke prizadetosti – NIHSS (National Institute Health Stroke Scale) (3).

Slikovna diagnostika

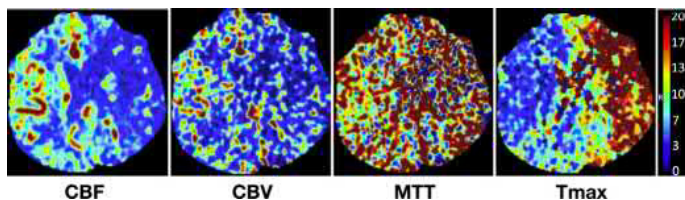
Pri bolnikih, ki so kandidati za reperfuzijsko zdravljenje, opravimo multimodalno diagnostiko CT (Computed tomography – računalniška tomografija), ki zajema CT-preiskavo možganov, CT-perfuzijsko slikanje (CTP) in CT-angiografijo (CTA) aorto-cervikalnih ter možganskih arterij. V redkih primerih opravimo magnetnoresonančno (MR) preiskavo možganov s poudarkom na FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery – obnovitev inverzije z oslabitvijo tekočine) in DWI (*Diffusion-weighted imaging* – difuzijsko obteženo slikanje) sekvencah.

S CT-preiskavo možganov najprej izključimo možgansko krvavitev in identificiramo tudi zgodnje znake akutne ishemiije, kot sta zabrisana meja med sivo in belo možganovino ter znak hiperdenzne medije, ki predstavlja akutni tromb znotraj omenjene arterije.

Na CTP ocenimo velikost ireverzibilnih sprememb možganovine ter velikost morebitne penumbre, vendar povezava s končnim volumnom infarkta ni vedno zanesljiva. Ocena penumbre je ključna za izbor kandidatov za zdravljenje z intravensko trombolizo ali mehanično revaskularizacijo. Pri CTP so pomembni trije glavni parametri, in sicer CBF (cerebral blood flow – pretok krvi na enoto tkiva), CBV (cerebral blood volume – volumen krvi na enoto tkiva) in TTP (time to peak – čas do maksimalnega signala). Pri ireverzibilnih

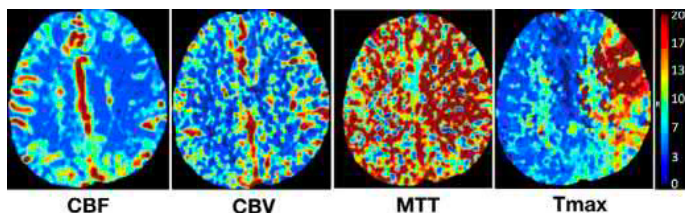
spremembah možganovine sta vrednosti CBF in CBV močno znižani, TTP pa močno podaljšan (slika 1).

Pri ishemični penumbri je vidno neujemanje med znižanim CBF v jedru infarkta in normalnim CBV ter podaljšanim TTP. Ti bolniki so idealni kandidati za reperfuzijsko zdravljenje (slika 2) (4). Hkrati je treba opozoriti tudi na bolnike, ki imajo lakunarno IMK, zaradi česar običajno ni vidnega izpada perfuzije na CTP, ter na bolnike z IMK v zadnji cirkulaciji, ki na standardnih protokolih ni zajeta v CTP.



Slika 1. Okluzija M1 segmenta leve srednje možganske arterije (SMA) brez penumbre.

CBF (cerebral blood flow – pretok krvi na enoto tkiva); CBV (cerebral blood volume – volumen krvi na enoto tkiva); TTP (time to peak – čas do maksimalnega signala); Tmax – maksimalni čas.



Slika 2. IMK v povirju leve SMA s penumbra.

IMK – ishemična možganska kap; CBF (cerebral blood flow – pretok krvi na enoto tkiva); CBV (cerebral blood volume – volumen krvi na enoto tkiva); TTP (time to peak – čas do maksimalnega signala); Tmax – maksimalni čas.

CTA opravimo z aplikacijo jodnega kontrastnega sredstva, zajema pa arkus aorte kavdalno in kranialno vse do vrha Willisovega kroga. Tako lahko identificiramo polnitvene defekte oziroma trombe v možganskih ali vratnih arterijah. Poleg velikosti tromba lahko ocenimo tudi kolateralni krvni obtok, ki igra ključno vlogo pri izbiri kandidatov za mehanično revaskularizacijo, in razširjenost aterosklerotičnega obolenja arterij.

Zdravljenje ishemične možganske kapi

Zdravljenje z intravensko trombolizo

Najučinkovitejše zdravljenje IMK je reperfuzija ishemične možganovine z rekanalizacijo zaprte arterije. Reperfuzijsko zdravljenje zmanjša velikost končnega infarkta s povrnitvijo toka krvi v območje ogroženega tkiva pred nastopom infarkta, s čimer izboljša klinični izid.

Rekanalizacijo pri akutni IMK je mogoče doseči z intravensko trombolizo (IVT) s tkivnim rekombinantnim aktivatorjem plazminogena (rtPA), če je bolnik pripeljan v bolnišnico znotraj časovnega okna 4,5 ure in ni kontraindikacij (tabela 1) ter opozorilni dejavniki pretehtajo v korist bolnika (tabela 2) (5–7).

Tabela 1. Kontraindikacije za intravensko trombolizo (IVT)

KONTRAINDIKACIJE ZA IVT
Možganska krvavitev na CT glave
Obsežna hipodenznost na CT glave
IMK ali težka poškodba glave znotraj treh mesecev
Možganska krvavitev v preteklosti
Intraakcialna intrakranialna neoplazma
Gastrointestinalni (GIT) karcinom
Krvavitev iz GIT znotraj 21 dni
Intrakranialna ali intraspinalna operacija znotraj treh mesecev
RR \geq 185/110 mmHg
Aktivna notranja krvavitev
Prezentacija konsistentna z infekcijskim endokarditisom
IMK s sumom na disekcijo arkusa aorte
Trombociti $<$ 100 000/mm ³
INR $>$ 1,7 ali PČ $>$ 15 s ali APTČ $>$ 40 s
Terapevtski odmerek nizkomolekularnega heparina znotraj 24 ur
Antikoagulantna terapija znotraj 48 ur (dabigatran izjema → idarucizumab)

Tabela 2. Opozorilni dejavniki

OPOZORILNI DEJAVNIKI
Manjši nevrološki izpad ali rapidno izboljšanje simptomatike
Krvni sladkor $<$ 2,8 mmol/l
Težka poškodba znotraj 14 dni
Velika operacija znotraj 14 dni
Anamneza GIT krvavitve ali krvavitve iz genitourinarnega trakta
Prezentacija z epileptičnim napadom in postiktični izpad
Nosečnost
Arterijska punkcija znotraj 7 dni
\geq 10 mm neoskrbljena nerupturirana možganska anevrizma/žilna malformacija

Standardni odmerek rtPA je 0,9 mg/kg telesne teže (največji odmerek znaša 90 mg ne glede na telesno težo). V začetku intravensko apliciramo 10 % bolusa rtPA znotraj 1 minute, ostanek pa bolnik prejeme v enourni infuziji. Po aplikaciji se bolnika namesti v enoto za možgansko kap, kjer se skrbno nadzoruje krvni

tlak, ki mora biti v območju $< 185/105$ mmHg za preprečitev hemoragične transformacije, in kjer se nadzoruje bolnikovo stanje 24 ur.

Prav tako so študije v zadnjih letih dokazale korist zdravljenja IMK z IVT pri bolnikih, ki imajo znan čas nastanka simptomov v časovnem oknu med 4,5 in 9 ur ter imajo na perfuzijskem slikanju ugotovljen izpad perfuzije. V študijo EPHITET so vključili bolnike znotraj treh do šestih ur, ki so imeli na MR-preiskavi dokazan PWI (Perfusion-weighted imaging)/DWI izpad perfuzije in so prejeli zdravljenje z alteplazo, kjer so dokazali, da so imeli bolniki, zdravljeni z alteplazo, manjši končni infarkt možganovine in boljšo reperfuzijo v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. V študijo ECAS-4 so bili vključeni bolniki z ishemično možgansko kapjo ob prebujanju ali bolniki z nastankom simptomov med 4,5 in 9 ur, ki so imeli prav tako izpad perfuzije na MR-preiskavi. Vključitvena merila za zdravljenje z alteplazo so bili volumen jedra infarkta < 100 ml, volumen absolutne lezije na perfuziji > 20 ml in razmerje med neujemanjem perfuzije ter jedrom infarkta $> 1,2$. V študijo EXTEND so prav tako vključili bolnike, zdravljene z alteplazo med 4,5 in 9 ur, ki so imeli na CT- ali MR-preiskavi izpad perfuzije z vključitvenimi merili: volumen jedra infarkta < 70 ml, volumen absolutne lezije na perfuziji > 10 ml in razmerje med neujemanjem perfuzije in jedrom infarkta $> 1,2$ (5).

Zdravljenje z mehanično revaskularizacijo

Rekanalizacijo zaprte arterije je pri akutni IMK možno doseči tudi z intraarterijsko trombolizo in mehanično revaskularizacijo (MeR). Potencialni bolniki za MeR so predvsem tisti, pri katerih ne pride v poštev intravensko zdravljenje, npr. ko je preteklo več kot 4,5 ure od nastopa IMK ali čas nastopa IMK ni poznan, kot npr. pri IMK ob prebujanju. Nadalje je MeR ustrezna izbira zdravljenja za bolnike, pri katerih IVT ni ali verjetno ne bo učinkovita. Med bolniki, pri katerih je manj verjetno, da se bodo odzvali na intravensko zdravljenje, so tisti z okluzijo velike arterije, še posebno če je strdek daljši kot 8 mm. V letu 2015 je bilo objavljenih pet randomiziranih študij o MeR (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT in EXTEND IA), ki so prepričljivo izboljšale izid zdravljenja bolnikov s proksimalno zaporo arterije v sprednji cirkulaciji (8). Tako je MeR postala standardna oblika zdravljenja v urgentni nevrolški ambulanti. Bolniki v Republiki Sloveniji imajo na voljo zdravljenje z MeR v terciarnih ustanovah UKC Ljubljana in UKC Maribor, bolniki iz regionalnih bolnišnic pa so vključeni v nacionalni projekt TeleKap, ki jim omogoča premestitev ustreznih bolnikov v terciarni center. Če ni kontraindikacij, ti bolniki prejmejo tudi premostitveno terapijo z IVT.

MeR je pri takšnih bolnikih učinkovita do šest ur od nastanka simptomov, metaanaliza študij pa kaže, da se lahko v primeru dobrega kolateralnega pretoka in ohranjene možganovine za MeR odločimo tudi do 12 ur od nastanka IMK. Še več, v študiji DAWN so pokazali pomen zdravljenja z MeR tudi do 24 ur po nastanku simptomov (9, 10).

Seveda je za MeR treba izbrati ustrezne kandidate, ki imajo opravljeno polimodalno CT- ali MR-diagnostiko z ustreznim izpadom perfuzije, dobrim kolateralnim pretokom, zaporo velike arterije v sprednji cirkulaciji, kot so notranja karotidna arterija, M1 segment srednje možganske arterije in začetni del M2 segmenta srednje možganske arterije, ali zaporo bazilarne arterije v zadnji cirkulaciji. Znotrajžilna MeR je poseg intervencijske nevro radiologije in poteka v pogojih splošne anestezije bolnika. Za zdravljenje z MeR ni absolutne starostne omejitve, so pa visoka biološka starost in pomembne komorbidnosti omejujoč dejavnik. Nastopijo lahko namreč težave pri splošni anesteziji (npr. kardiopulmonalne omejitve), prizadeti pa sta lahko tudi zmožnost okrevanja in rehabilitacije po posegu.

Zdravljenje z antiagregacijsko terapijo

Bolniki, ki niso kandidati za zdravljenje z intravensko trombolizo ali mehanično revaskularizacijo, v urgentni nevrološki ambulanti prejmejo antiagregacijsko terapijo z acetilsalicilno kislino (ASA) ali klopido grelom.

Pri bolnikih z manjšo IMK, ki imajo oceno po NIHSS 0–3, in z visokotvegano tranzitorno ishemično atako z oceno po ABCD² lestvici ³ 4 običajno uvedemo dvojno antiagregacijsko terapijo z ASA in klopido grelom za obdobje 21 dni, ki mu sledi monoterapija, če ni indikacije za uvedbo antikoagulantnega zdravljenja (11, 12). Prav tako ob tem uvedemo hipolipemik glede na lipidogram in stopnjo zožitve vratne ali možganske arterije.

ZAKLJUČEK

Rekanalizacija z reperfuzijo predstavlja najučinkovitejšo metodo zdravljenja akutne IMK in je urgentno stanje. Reperfuzijsko zdravljenje je možno doseči z IVT ali MeR. Za optimalno oskrbo bolnika z akutno MK je potreben dobro delujoč zdravstveni sistem, ki vključuje prehospitralne enote, urgentne centre, nevrologe, radiologe in možnost posveta z vaskularnimi nevrologi v nacionalni mreži TeleKap (nacionalna mreža za zdravljenje akutne možganske kapi s pomočjo telemedicine).

LITERATURA

1. Saini V, Guada L, Yavagal DR. *Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. Neurology. 2021; 97(20 Suppl 2): S6–S16.*
2. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, et al. *Ischaemic stroke. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5: 70.*
3. *NIH Stroke Scale. [Cited 2023 Oct 30]. Available at: https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH_Stroke_Scale_508C.pdf.*

4. Micieli A, Joundi R, Khosravani H, et al. Chapter 7 - Stroke imaging: CT perfusion. Micieli A, Joundi R, Khosravani H, et al, eds. *The Code Stroke Handbook*, Academic Press, 2020: 151–63.
5. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. *European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke*. *Eur Stroke J*. 2021; (1): I–LXII.
6. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. *Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*. 2016; 47: 581.
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. *Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*. 2019; 50: e344.
8. Andrew Micieli, Raed Joundi, Houman Khosravani, et al. Chapter 9 - Acute ischemic stroke treatment: Endovascular therapy, Eds: Andrew Micieli A, Joundi R, Khosravani H, et al. *The Code Stroke Handbook*, Academic Press, 2020: 183–91.
9. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. *Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis*. *JAMA*. 2016; 316(12): 1279–89.
10. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. *Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct*. *N Engl J Med*. 2018; 378: 11–21.
11. Yilong W, Pan Y, Zhao X, et al. *Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes*. *Circulation*. 2015; 132: 40–6.
12. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. *Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor, Stroke (POINT) Trial: Rationale and design*. *International Journal of Stroke*. 2013; 8(6): 479–83.



PETRA MIKLAVČIČ

dr. med., nevrologinja

Leta 2006 sem pridobila naziv doktorice medicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. Leta 2015 sem postala specialistka nevrologije. V letih 2008 in 2009 sem bila zaposlena na Kliničnem oddelku za nevropedrijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL) in na Kliničnem oddelku za endokrinologijo Interne klinike UKCL. Od leta 2015 do leta 2016 sem bila zaposlena na delovnem mestu specialistke nevrologije na Nevrološkem oddelku Splošne bolnišnice Novo mesto, od leta 2016 pa sem zaposlena kot specialistka nevrologije na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo (KO VNINT) UKCL.

Aktivno sem sodelovala na dogodkih 52nd INPC 2012 (Spontaneous lobar intracerebral hemorrhage due to brain AVM), 20th European stroke conference 2011(Convexity venous subarachnoid hemorrhage following multiple thrombosis of cerebral venous sinuses due to Leiden mutation of factor V), Manage pain Moscow 2012 (Lumbalgia management with atypical antipsychotics), Dr. Janez Faganel Memorial Lectures and Symposia 2010 (Bilateral horizontal gaze paresis of unknown origin), simpoziju AMK VIII 2013 (Zapleti pri SAK in izid s prikazom naših rezultatov zdravljenja), AMK IX 2014 (Možganska krvavitev bolnikov, zdravljenih z novimi protikoagulacijskimi zdravili), AMK X 2015 (Primer bolnice z IMK kot prvo predstavitevjo Takayasu arteritisa), strokovnem srečanju Glavobol, vrtoglavica in nevropatična bolečina s kliničnimi primeri 2013 (Glavobol pri kronični disekciji vratnih arterij zaradi sistemske bolezni veziva). Objavila sem članek Cyclosporine A induced dystonia-parkinsonism. Journal of Neurological Sciences. 2017 Apr 15;375: 68–70. Predavala sem tudi na 2. mednarodnem simpoziju žilne nevrologije 2018 (Ali bolnik z lakunarno ishemično možgansko kapjo potrebuje kardiološko obravnavo?), 3. mednarodnem simpoziju žilne nevrologije 2019 (Obravnava simptomske možganske anevrizme – izkušnje iz UKCL in Register bolnikov z možgansko kapjo v UKCL), 4. mednarodnem simpoziju žilne nevrologije 2020 (Endovaskularno ali mikronevrokirurško zdravljenje anevrizme srednje možganske arterije – izkušnje nevrokirurškega zdravljenja anevrizem v UKCL) in 5. mednarodnem simpoziju žilne nevrologije 2022 (Poklicna rehabilitacija bolnikov po možganski kapi).

TELEREPERFUZIJA PRI AKUTNI ISHEMIČNI MOŽGANSKI KAPI – HARMONIJA MED RAZUMOM IN UMETNOSTJO

TELEREPERFUSION IN IN ACUTE ISCHAEMIC STROKE – HARMONY BETWEEN MIND AND ART

Bojana Žvan

POVZETEK

Možganska kap je eden vodilnih vzrokov smrti in invalidnosti po vsem svetu. Z razvojem novih zdravljenj, vključno z intravensko trombolizo (IVT) in mehansko revaskularizacijo (MeR), so se klinični rezultati izboljšali, vendar pa je reperfuzijsko zdravljenje odvisno od časa, prav tako pa obstaja velika razlika med podeželskimi in mestnimi deli sveta glede razpoložljivosti naprednih zdravljenj. Slovenija je pretežno podeželska država z dvema milijonoma prebivalcev in površino 20.273 km². Gostota prebivalstva je zelo različna – od več kot 1.000/km² v glavnem mestu Ljubljana do le 5/km² v nekaterih alpskih regijah. V Sloveniji je bila nacionalna stopnja IVT pred letom 2015 ocenjena na < 3 %, MeR pa se je tedaj šele začela uveljavljati.

Glede na razmeroma majhno površino Slovenije smo vzpostavili telemedicinski sistem za obravnavo možganske kapi, ki pokriva celotno državo po načelu sistema »center« in »partnerji«. Glavni cilj naše mreže je bil povečati uporabo IVT in MeR v Sloveniji s pomočjo telemedicine.

Bistven pomen tega projekta je stalno progresivno povečevanje absolutnega števila pacientov z ishemično možgansko kapjo, zdravljenih z IVT in MeR v omrežju TeleKap. Poleg tega smo ugotovili statistično pomembno progresivno povečanje absolutnega števila bolnikov z akutno možgansko kapjo. Analiza je pokazala pomembno povezavo med telekonzultacijami in uporabo IVT ter MeR.

Stopnje IVT leta 2019 so v Sloveniji znašale 23,82 % glede na vse letne IMK, v mreži TeleKap okoli 40 % glede na vse obravnavane IMK, medtem ko je znašala stopnja MeR 11,24 % vseh letnih kapi v istem časovnem obdobju. Glede na stopnjo IVT in MeR se lahko primerjamo s prvo tretjino najuspešnejših evropskih držav, dobre rezultate pa nam je zagotovo omogočila nacionalna mreža TeleKap.

Telereperfuzijsko zdravljenje akutne možganske kapi je danes postalo vrhunec zdravljenja bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo. Z globalnega vidika je TeleKap postala resničnost pri zdravljenju bolnikov z možganskožilnimi boleznimi po vsem svetu, ne več iluzija. Vsaka možganska kap šteje, vsaka možganska kap lahko uniči, vsaka možganska kap je preveč in vsak bolnik z možgansko kapjo si zasluži zaščito in optimalno zdravljenje, ki ga omogoča



reperfuzijsko zdravljenje. Uspeh reperfuzijskega zdravljenja lahko ustvari le harmonija med razumom in umetnostjo.

Ključne besede: intravenska tromboliza, ishemična možganska kap, mehanska revaskularizacija, telereperfuzijska.

SUMMARY

Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. With the development of new treatments, including intravenous thrombolysis (IVT) and mechanical recascularization (MeR), clinical outcomes have improved. However, these reperfusion treatments are time-dependent and there is a large disparity between rural and urban parts of the world in the availability of advanced treatments. Slovenia is a predominantly rural country with two million inhabitants and an area of 20,273 km². Population density varies widely, from more than 1,000/km² in Ljubljana, the capital, to as little as 5/km² in some Alpine regions. In Slovenia, the national rate of IVT before 2015 was estimated at <3%, while MeR was just beginning to be implemented at that time.

Given the relatively small size of Slovenia, we have established a nationwide telemedicine system for stroke care that covers the entire country according to the principle of the hub and spoke system. The main goal of our network was to increase the use of IVT and MeR in Slovenia by using telemedicine.

A constant, progressive increase in the absolute number of IVT patients in the telestroke (TeleKap) network is essential. In addition, we found a statistically significant progressive increase in the absolute number of acute stroke patients.

In 2019, IVT rates in Slovenia were 23.82% of all annual strokes and in the TeleKap network around 40% of all considered IMKs, while the MeR rate was 11.24% of all annual strokes in the same period. According to the level of IVT and MeR, we can compare ourselves with the top third of the most successful European countries, and the national TeleKap network has certainly enabled us to achieve good results.

Telereperfusion treatment of acute stroke has become the pinnacle of treatment for patients with acute ischaemic stroke. From a global perspective, telestroke has become a reality in the treatment of cerebrovascular disease patients worldwide, and not just an illusion. Every stroke matters, every stroke can be devastating, every stroke is one too many, every stroke patient deserves protection and optimal treatment, such as reperfusion therapy.

The success of reperfusion treatment can only be created by harmony between mind and art.

Key words: intravenous thrombolysis, ischaemic stroke, mechanical revascularization, teleperfusion.

UVOD

Možganska kap (MK) lahko uniči bolnike in njihove družine. Tudi manjše kognitivne motnje lahko povzročijo pomembne negativne posledice na kakovost njihovega življenja. Poleg tega pomeni MK ogromen strošek za družbo na račun stroškov zdravstvene oskrbe, stroškov zdravil, stroškov bolnišnične oskrbe, stroškov oskrbe v enoti za možgansko kap ali celo intenzivno zdravljenje, stroškov zaradi časa bivanja v bolnišnici, slikovnih in laboratorijskih preiskav, zdravniške obravnave in konzultacij, bolnišnične rehabilitacije, ponovnih sprejemov, rehabilitacije v specializiranih ustanovah, ambulantne oskrbe, domov za starejše in drugih stroškov, povezanih z oskrbo in poznimi posledicami kapi.

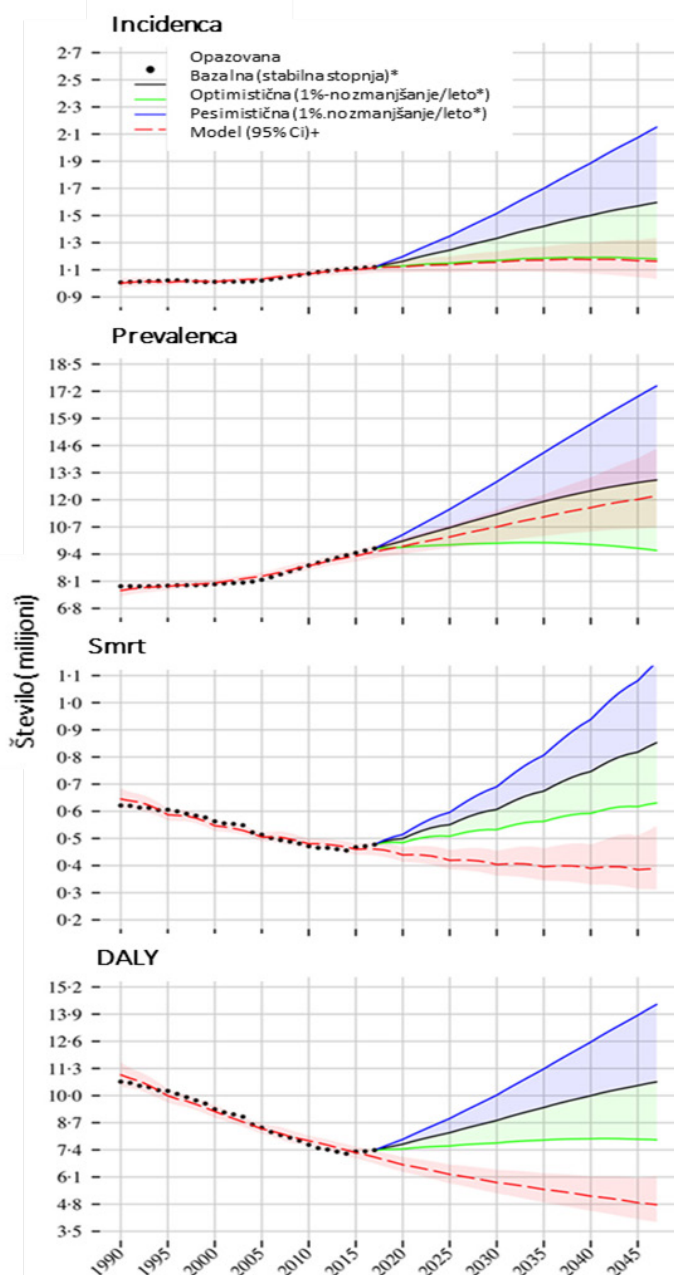
EPIDEMIOLOGIJA

V Evropski uniji (EU) je MK drugi najpogostejši vzrok smrti in vodilni vzrok invalidnosti odraslih (1). Vsako leto prizadene $\approx 1,1$ milijona prebivalcev Evrope (2) in povzroči 440.000 smrti (3).

Leta 2017 so bili stroški, povezani z MK, ocenjeni na 45 milijard evrov, vključno z neposrednimi in posrednimi stroški zagotavljanja oskrbe in izgube produktivnosti (1). Ker prebivalstvo še naprej narašča in se stara, se pričakuje, da se bodo število MK, njene dolgoročne posledice in stroški dramatično povečali (4).

V eni izmed študij obremenjenosti zaradi MK v prihodnosti za vse EU-države v letih 1990–2017 so za izračun stroškov MK uporabili bruto domači proizvod na prebivalca (BDP), da bi sklepali o incidenci MK, njeni razširjenosti, smrti in invalidnosti prilagojenih letih življenja (DALY – disability-adjusted life year). Leta 2017 je v EU prebivalo ≈ 509 milijonov ljudi. Ocenjuje se, da je bila incidenca MK 1,12 milijona, prevalenca 9,53 milijona, 0,46 milijona je bilo smrti zaradi MK in 7,06 milijona izgubljenih DALY. Rezultati študije so pokazali, da naj bi število prebivalcev do leta 2047 ostalo razmeroma stabilno, vendar bo zabeleženih dodatnih 40.000 novih primerov MK (3-% povečanje), prevalenca pa se bo povečala na 2,58 milijona MK (27-% povečanje). To je posledica napovedanih sprememb v starostni strukturi prebivalstva, predvsem pa povečanja števila prebivalcev, starih ≥ 70 let, pri katerih je tveganje za MK največje (23 % prebivalstva v letu 2047 v primerjavi s 14 % v letu 2017). Nasprotno se pričakuje, da se bodo padajoči trendi smrtnosti in DALY med letoma 1990 in 2017 nadaljevali do leta 2047, kar bo povzročilo ≈ 80.000 manj smrti (17-% zmanjšanje) in 2,31 milijona manj DALY (33-% zmanjšanje). Po drugi strani predvidevajo, da se bodo tudi starostno prilagojene stopnje za

štiri epidemiološke ukrepe zmanjšale: 26 % za incidenco, 9 % za prevalenco in 55 % za umrljivost in izgubljene DALY (5).



Slika 1. Trendi in krivulje incidence možganske kapi v prihodnje, razširjenosti, smrti in invalidnosti prilagojenih let življenja (DALY) v Evropski uniji od leta 1990 do leta 2047
*Glede na opazovane stopnje iz leta 2017; kot je opisano v poglavju Metode (5).

Projekcija bremena MK za prihodnost je pomembna za srednjeročno in dolgoročno načrtovanje, organizacijo storitev in preventivo MK.

REVASKULARIZACIJSKO ZDRAVLJENJE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

Medtem ko je izboljšana organizacija bolnišnične obravnave bolnikov z akutno IMK privedla do pomembnega zmanjšanja časa od vrat do igle in od vrat do vboda pri zdravljenju z MeR, se telemedicinske mreže vedno pogosteje uporabljajo zaradi medbolnišničnih premestitev iz bolnišnic, ki nimajo na voljo nevrovaskularnega strokovnega znanja s 24-urnim delovnim časom (6).

Pri bolnikih z akutno ishemično MK (AIMK) je učinkovitost intravenske trombolize (IVT) (7) in mehanske trombektomije (MT) (8) močno odvisna od časa (»prihrani minuto, prihrani dan«) (9–11). Uvedba reperfuzijskih terapij je postala glavna tarča pri zdravljenju akutne IMK po vsem svetu (12), ker se je zdravljenje izkazalo za edino uspešno. Problem seveda ostaja optimalna organizacija za skrajšanje zamude od začetka IMK do pričetka reperfuzijskega zdravljenja.

TELEMEDICINA PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z MOŽGANSKO KAPJO

Dokazane so bile neenakosti zaradi različnih lokacij in različnih časov pri obravnavi bolnikov z MK. Da bi premagali neenakosti oz. dostop do specialistične oskrbe zaradi MK, so se pričeli uveljavljati telemedicinski sistemi, ki uporabljajo računalniško tehnologijo za zagotavljanje specialistične obravnave bolnikov na daljavo, ki omogoča klinično oceno v realnem času. Telemedicina se je izkazala za varno, učinkovito, izvedljivo in sprejemljivo za obvladovanje akutne IMK. Pokazalo se je, da zmanjšuje geografske razlike in poveča diagnostično natančnost ter zagotavlja reperfuzijsko zdravljenje (IVT in MeR) večjemu številu bolnikov (13, 14).

Telemedicina danes zagotavlja na dokazih temelječe zdravljenje MK, vključno z IVT in MeR, ter omogoča učinkovitejše zdravljenje širši populaciji kot pred njeno ero. Danes lahko z uporabo telemedicine specialist, žilni nevrolog v nekaj minutah po prihodu bolnika v oddaljeno bolnišnico pregleda bolnika s sumom na MK po načelu »čas so možgani« in odredi takojšnje ustrezno zdravljenje (15–17). Zaradi učinkovitosti se število omrežij TeleKapi v svetu in tudi v Evropi hitro širi. Poleg tega so nedavne študije pokazale izvedljivost uporabe pametnih telefonov za oddaljene klinične preglede in radiološko oceno bolnikov z MK (18, 19). TeleKap je danes možno koristno uporabljati tudi v predbolnišnični obravnavi bolnikov z MK in v fazi prevoza bolnikov ter v urgentnih ambulantah. Teleprehospitalne urgentne zdravnike že uporabljajo v izbranih razmerah, da bi zmanjšali potrebo po urgentnih zdravnikih na licu mesta (20).

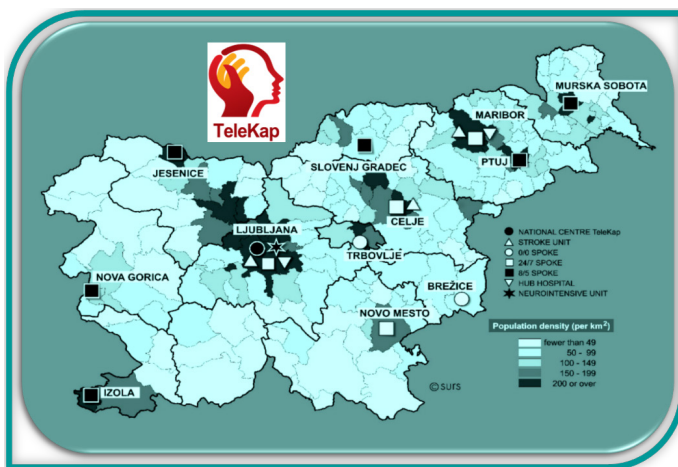
Dokaz uspešne uvedbe telemedicine je tudi slovenska mreža TeleKap, ki je pričela delovati konec leta 2014 (14, 17).

IZIDI ZDRAVLJENJA V SLOVENSKI MREŽI TELEKAP

Slovenija je pretežno podeželska država z dvema milijonov prebivalcev in s površino 20.273 km². Gostota prebivalstva je zelo različna in se giblje od več kot 1.000/km² v glavnem mestu Ljubljana do le 5/km² na nekaterih alpskih območjih (slika 2) (14).

Intravenska tromboliza je bila v Sloveniji pred letom 2014 premalo uporabljano revaskularizacijsko zdravljenje bolnikov z akutno IMK (< 3 %) (14). Izvajala se je le v štirih bolnišnicah, ki so imele zagotovljeno sedemdnevno 24-urno neprekinjeno nevrološko službo, šest bolnišnic je zagotavljalo nevrologa le v rednem delovnem času, dve bolnišnici pa z nevrologom nista razpolagali na licu mesta.

Da bi premagali to oviro, smo septembra leta 2014 vzpostavili nacionalno mrežo za zdravljenje MK in jo poimenovali TeleKap. Mreža TeleKap je decentralizirani model zdravljenja MK na daljavo z enim konzultacijskim centrom in 12 mrežnimi bolnišnicami, ki pokrivajo celotno državo (slika 2). Cilj mreže TeleKap je bil izboljšanje revaskularizacijskega zdravljenja z IVT in pozneje MeR v celotni državi.

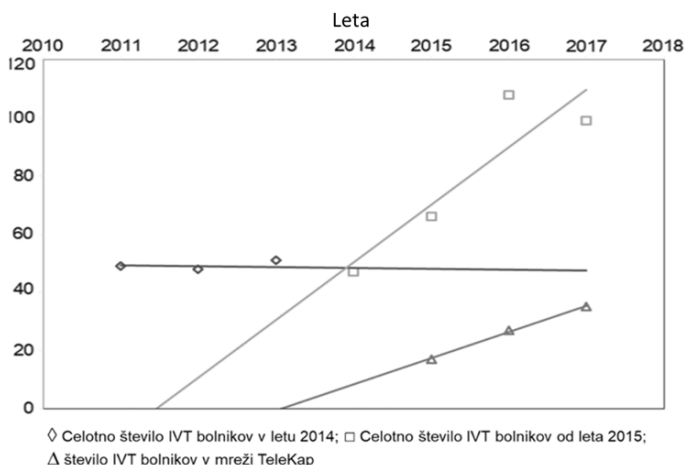


Slika 2. Slovenska mreža TeleKap (prirejeno z dovoljenjem www.stat.si) (14, 17).

National Centre TeleKap – nacionalna mreža TeleKap; Stroke unit – enota za možgansko kap; Spoke – oddaljena bolnišnica v mreži; Hub hospital – osrednja bolnišnica; Neurointensive unit – nevrointenzivna enota; Population density (per km²) – gostota prebivalstva (na km²).

Preverjanje učinkovitosti mreže TeleKap

V okviru začetnega preverjanja učinkovitosti mreže smo izvedli retrospektivno opazovalno študijo, ki je primerjala število bolnikov z akutno IMK in uporabo IVT v prvih treh zaporednih letih. V obdobju prvih treh let opazovanja je prejelo IVT 38,6 % bolnikov z akutno IMK. Glavna ugotovitev naše raziskave je bila stalno, progresivno povečevanje absolutnega števila pacientov, zdravljenih z IVT, v omrežju TeleKap in statistično značilno progresivno povečevanje absolutnega števila bolnikov z akutno IMK. Analiza je pokazala tudi pomembno razmerje med telekonzultacijo in uporabo IVT. TeleKap je izboljšala uporabo IVT ne glede na nevrološko strokovno znanje na kraju samem, saj se je opirala na znanje vaskularnega nevrologa v konzultacijskem centru.



Slika 3. Prikaz mrežne bolnišnice Celje, kjer opazujemo hiter dvig trenda absolutnega števila bolnikov, zdravljenih z IVT, od leta 2015 dalje ($p = 0,02$) v primerjavi s številom IVT-bolnikov pred letom 2015, ko je trend miroval ($p = 0,38$) (14).

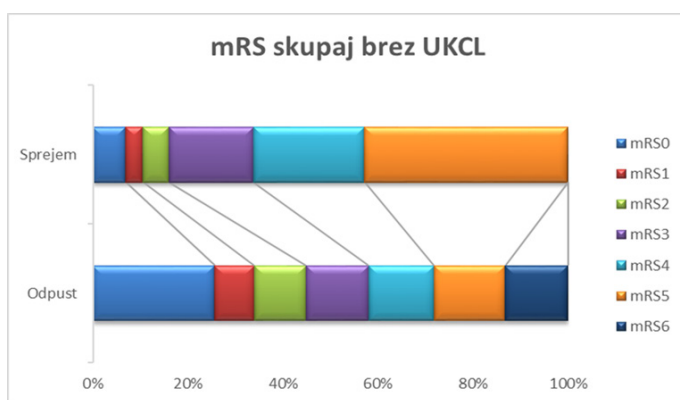
V študiji smo zaključili, da se je mreža TeleKap v prvih treh letih delovanja izkazala za učinkovit organizacijski model za povečevanje reperfuzijskega zdravljenja akutne IMK in bi lahko služila kot model oskrbe bolnikov z MK za druge podobne države (14).

Izidi bolnikov z akutno IMK z revaskularizacijskim zdravljenjem

Leta 2020 smo preverjali izide bolnikov z akutno IMK, pri katerih smo uporabili revaskularizacijsko zdravljenje, IVT in MeR v mreži TeleKap. Primerjali smo izide zdravljenja ob sprejemu in odpustu iz bolnišnice. Za oceno funkcionalnega stanja bolnikov po IMK ob sprejemu in odpustu smo uporabili modificirano Rankinovo lestvico (21, 22). Pri analizi izidov glede na mRs ob odpustu iz mrežnih bolnišnic smo upoštevali ocene mRs 0, 1 in 2 za dober izid, 3 za zmerno prizadetost, 4 in 5 za resno prizadetost, ocena 6 pa je pomenila usoden izid.

V analizi smo upoštevali bolnike, ki so bili zdravljeni izključno v mreži TeleKap, kar pomeni brez obeh Univerzitetnih kliničnih centrov (UKC), in sicer UKC Ljubljana in UKC Maribor, ter deloma dveh mrežnih bolnišnic, Splošna bolnišnica (SB) Celje in Novo mesto. Navedene bolnišnice imajo organizirano 24-urno neprekinjeno nevrološko zdravstveno oskrbo, zato konzultirajo TeleKap le pri zapletenih primerih. Občasno uporabljajo svetovanje centra TeleKap tudi specializanti nevrologije in nevaskularni nevrologi iz obeh UKC.

V mreži TeleKap je bilo leta 2020 z IVT zdravljenih 234 (40 %) bolnikov od skupaj 586 bolnikov, zdravljenih v celotni državi. Dober izhod zdravljenja z IVT ob odpustu iz bolnišnic je doseglo slabih 50 % bolnikov, zmeren izid je doseglo 10 % bolnikov (mRs 3), slabih 30 % bolnikov je ostalo resno funkcionalno prizadetih (mRs 4 in 5), 15 % bolnikov pa je umrlo (slika 4).

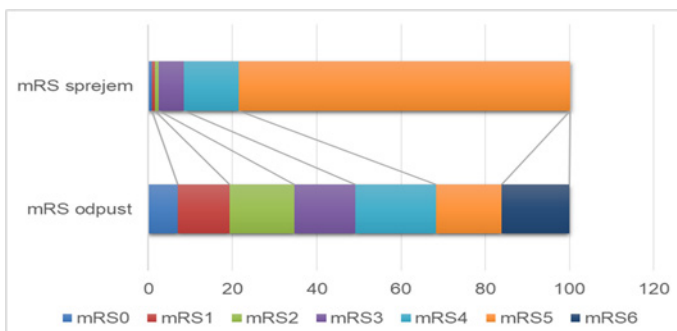


Slika 4. Izidi zdravljenja z IVT glede na mRs ob sprejemu in odpustu iz mrežnih bolnišnic (baza podatkov TeleKap, 23).

N – absolutno število bolnikov, zdravljenih z intravensko trombolizo (IVT) v mreži TeleKap brez obeh Univerzitetnih kliničnih centrov; mRS – modificirana Rankinova lestvica; mRS 0, 1 in 2 – dober izid; mRS 3 – zmeren izid; mRS 4 in 5 – slab izid; mRS 6 – smrtni izid.

Z MeR je bilo v mreži TeleKap leta 2020 zdravljenih 55 (27 %) od skupaj 206 bolnikov, zdravljenih v celotni državi. V analizi smo upoštevali bolnike, ki so bili zdravljeni izključno v mreži TeleKap. Dober izhod zdravljenja (mRs 0, 1 in 2) z MeR ob odpustu iz bolnišnic je doseglo slabih 40 % bolnikov, zmeren izid 15 % bolnikov (mRs 3), slabih 40 % bolnikov je ostalo resno funkcionalno prizadetih (mRs 4 in 5), 15 % bolnikov pa je umrlo (slika 5).

Naši rezultati so primerljivi z rezultati multicentrične randomizirane klinične študije znotrajžilnega zdravljenja akutne IMK – MR CLEAN (A multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands) (24).

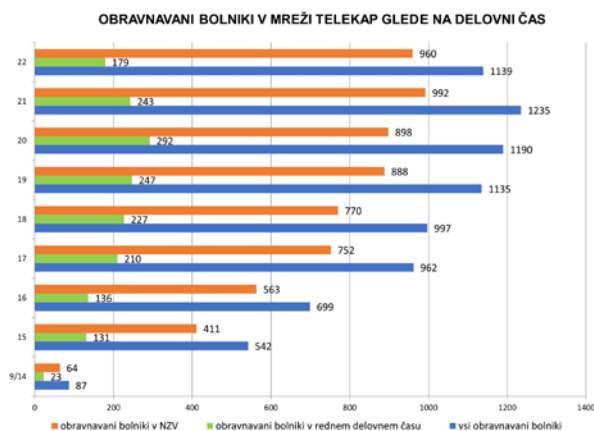


Slika 5. Izidi zdravljenja z MeR glede na mRS ob sprejemu in odpustu iz mrežnih bolnišnic za leto 2020 (baza podatkov TeleKap, 23).

N – absolutno število bolnikov, zdravljenih z mehansko revaskularizacijo (MeR) v mreži TlwKap; mRS – modificirana Rankinova lestvica; mRS 0, 1 in 2 – dober izid; mRS 3 – zmeren izid; mRS 4 in 5 – slab izid; mRS 6 – smrtni izid.

Obravnavanje bolnikov v mreži TeleKap od 15. septembra 2014 do konca leta 2022

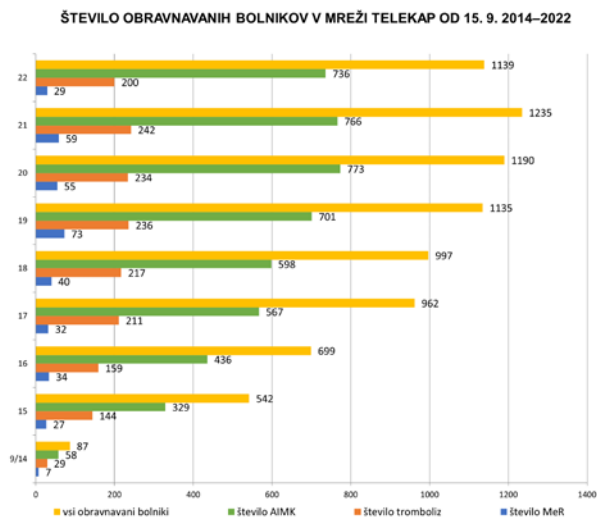
Do konca leta 2022 je bilo skupno število vseh obravnavanih bolnikov v mreži TeleKap 7986. V rednem delovnem času smo obravnavali 1688 (21 %) bolnikov, v času NZV pa 6298 (79 %) bolnikov. To pomeni, da je bila večina obravnava opravljena izven rednega delovnega časa, med NZV (slika 6).



Slika 6. Graf vseh obravnavanih bolnikov v mreži TeleKap, bolnikov, zdravljenih v rednem delovnem času (RDČ) in v neprekinjenem zdravstvenem varstvu (NZV) (baza podatkov TeleKap).

V mreži TeleKap smo do konca leta 2022 obravnavali 7986 bolnikov, absolutno število bolnikov z akutno IMK je znašalo 4964, število bolnikov, zdravljenih z IVT, pa 1672 (34 %).

Z MeR smo v mreži zdravili 356, kar znaša 7 % vseh bolnikov z akutno IMK (slika 7).



Slika 7. Histogram vseh obravnavanih bolnikov v mreži TeleKap, bolnikov z ishemično možgansko kapjo (IMK) in intravensko trombolizo (IVT) (baza podatkov TeleKap).

Iz histograma je razviden trend naraščanja števila bolnikov, ki smo jih obravnavali v mreži TeleKap, prav tako števila akutnih IMK, IVT in MeR, le v letu 2022 se je začel trend brez znanega razloga zniževati. Razlog bi lahko morda pripisali večji aktivnosti mariborskega UKC, ki izvaja konzultacije za IVT in opravlja MeR za mrežne bolnišnice v vzhodni Sloveniji.

USPEH – HARMONIJA MED RAZUMOM IN UMETNOSTJO

Glavna stebra zdravljenja akutne IMK sta oskrba populacije z enotami za možgansko kap (EMK) (25, 26) in reperfuzijsko zdravljenje, kot sta IVT (27) in Mer (8). Ti trije načini zdravljenja so trenutno najučinkovitejši pri zmanjševanju umrljivosti in obolevnosti zaradi IMK.

Evropska organizacija za možgansko kap (European Stroke Organisation – ESO) in Zveza za možgansko kap za Evropo (Stroke Alliance for Europe – SAFE) sta pričeli izvajati program za implementacijo akcijskega načrta za možgansko kap za Evropo (28, 29) in program ESO-EAST, ki je namenjen izboljšanju oskrbe možganske kapi v vzhodnoevropskih državah (30).

Leta 2016 je delovna skupina ESO, ki so jo sestavljali strokovnjaki s področja možganske kapi, s pomočjo organizacij bolnikov zbrala podatke o dostopu bolnikov do oskrbe v EMK ter zdravljenja z IVT in EVT v 44 evropskih državah (31). Rezultati te študije so potrdili velike razlike v obravnavi IMK v Evropi. Deset

držav ni imelo niti ene EMK, v 15 državah je bila stopnja IVT pod 5 % na milijon prebivalcev in celotnega deleža bolnikov z akutno IMK, zdravljenje z MeR pa je prejelo manj kot 2 % bolnikov.

Od tedaj so si v več evropskih državah močno prizadevali, da bi izboljšali zdravljenje akutne IMK. V ponovni analizi stanja obravnave IMK v Evropi za leti 2019 in 2020 je delovna skupina zbrala in primerjala nacionalne podatke o dostopu do oskrbe akutne IMK v EMK ter zdravljenja bolnikov z akutno IMK z IVT in MeR. Prav tako so želeli oceniti, koliko bolnikov z akutno IMK bi lahko zdravili z IVT in EVT, če bi v vseh državah upoštevali trenutne najvišje možnosti zdravljenja (32).

Intravenska tromboliza (IVT) pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo v letih 2019 in 2020 (32)

Podatki o številu izvedenih IVT v letu 2019 so bili zbrani za 42 evropskih držav. V eni državi IVT ni bila na voljo. Število IVT so povzeli iz nacionalnega registra v 13 državah, v preostalih državah so podatke zbrali iz državnih virov ali jih neposredno pridobili iz bolnišničnih registrov EMK. V letu 2019 je bilo izvedenih 164.011 IVT, to pomeni 21,03 IVT na 100.000 prebivalcev (17,14 % vseh letnih IMK). Najvišja incidenčna stopnja je znašala 79,19 % na 100.000 prebivalcev, najvišji delež pa 52,66 % vseh letnih IMK. V 14 državah je bila ocena letnega števila zdravljenj z IVT manj kot 10 na 100.000 prebivalcev, v 6 državah pa je bila stopnja IVT večja kot 40 na 100.000 prebivalcev. Šest držav je imelo delež IVT 30 % ali več.

V Sloveniji smo v 12 bolnišnicah v letu 2019 opravili 625 IVT, kar je znašalo 30,07 IVT na 100.000 prebivalcev (23,82 % vseh letnih IMK) (sliki 8 in 9) (23, 32).

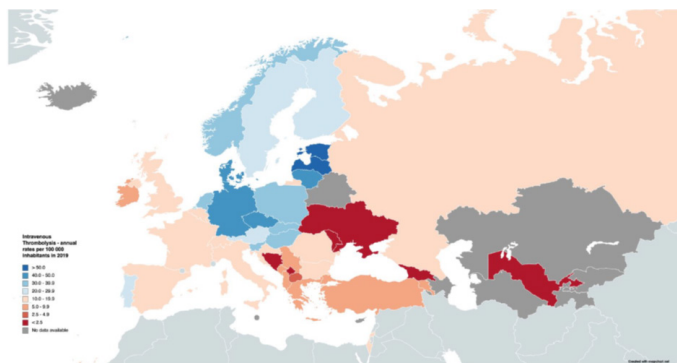
Podatke za IVT je za leto 2020 posredovalo 38 držav. Incidenčna stopnja na 100.000 prebivalcev je znašala 20,96 IVT (16,59 % vseh letnih IMK) z najvišjo incidenčno stopnjo 86,05 IVT na 100.000 prebivalcev in največjim deležem 62,44 % vseh letnih IMK.

V Sloveniji smo v letu 2020 izvedli 586 IVT, kar je znašalo 28,19 IVT na 100.000 prebivalcev (22,33 % vseh letnih IMK).

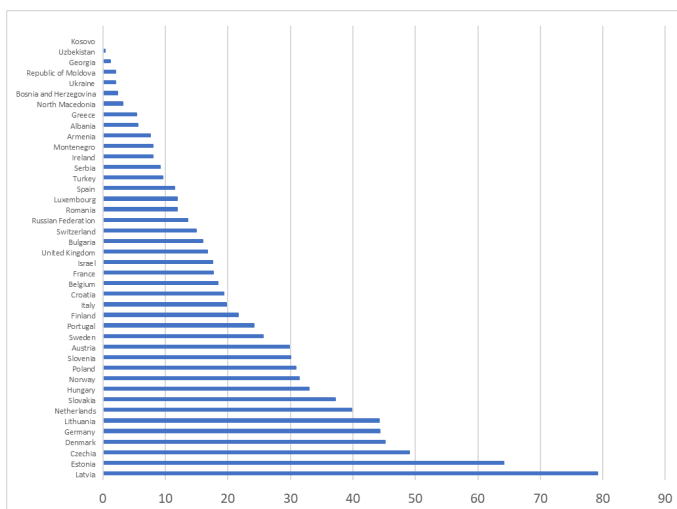
Povprečni delež zdravljenja z IVT pri vseh bolnikih z IMK v 42 državah je bil med letoma 2019 in 2020 približno 17 %. Nespremenjena je ostala tudi povprečna stopnja IVT (21,0 na 100.000 prebivalcev).

Opazovali so tudi trend povezave med bruto domačim proizvodom (BDP) na prebivalca in letno incidenčno stopnjo IVT. V državah z nižjim BDP je bila incidenčna stopnja IVT 4,42 na 100.000 prebivalcev, v državah z višjim BDP pa 26,91 IVT na 100.000 prebivalcev v letu 2019.

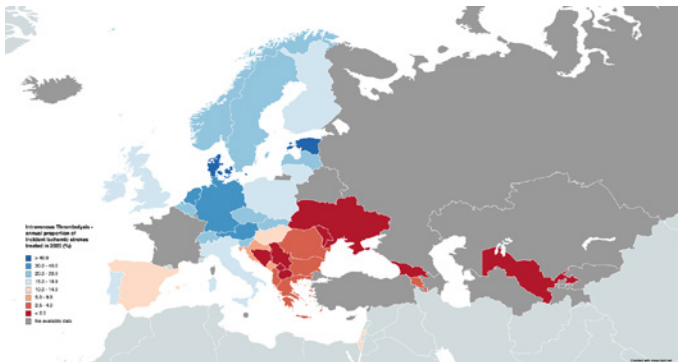
Ocenjena srednja vrednost stopnje IVT v 43 evropskih (EU) državah v letu 2016 je bila 14,2 na 100.000 prebivalcev, v letu 2019 pa za 42 EU-držav 21,0 na 100.000 prebivalcev. Dve državi sta v tem času šele pričeli izvajati IVT. V številnih EU-državah so v letih 2019 in 2020 opazovali pomemben porast absolutnega števila letnih IVT.



Slika 8. Ocene letne stopnje bolnikov, ki so prejeli intravensko trombolizo, na 100.000 prebivalcev v 42 državah iz evropske regije v letu 2019 (23, 32).



Slika 9. Letne stopnje opravljenih intravenskih tromboliz (IVT) na 100.000 prebivalcev v 42 državah iz evropske regije v letu 2019 (23, 32).



Slika 10. Ocene letne stopnje bolnikov, ki so prejeli intravensko trombolizo (IVT), na 100 000 prebivalcev v 38 državah iz evropske regije v letu 2020 (23, 32).

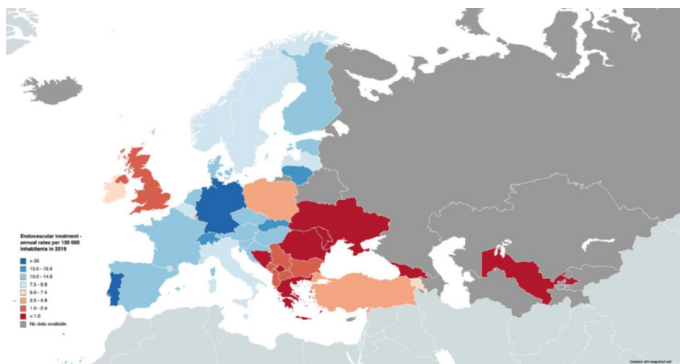
Mehanska revaskularizacija (MeR) pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo v letih 2019 in 2020 (32)

V letu 2019 je posredovalo podatke za MeR 42 EU-držav, 14 držav iz nacionalnih registrov, preostale države pa iz nacionalnih virov ali evidenc EMK. Skupno so v EU-državah leta 2019 opravili 58.023 MeR, povprečno 7,87 MeR na 100.000 prebivalcev (6,91 % glede na letno incidenco vseh IMK). Najvišja incidenčna stopnja je bila 20,16 na 100.000 prebivalcev, največji delež pa je bil 21,78 % vseh letnih IMK. V 11 državah so beležili incidenčno stopnjo, ki je bila manjša kot 1,5 MeR na 100.000 prebivalcev, v 2 državah pa več kot 20 MeR na 100.000 prebivalcev. Enajst držav je opravilo MeR pri manj kot 1 % vseh letnih IMK, tri države pa so izvedle MeR pri več kot 16 % vseh letnih IMK.

V Sloveniji smo izvedli 295 MeR, to je 14,19 MeR na 100.000 prebivalcev (11,24 % vseh letnih IMK).

Podatke za leto 2020 je posredovalo 41 držav. Incidenčna stopnja je znašala 8,14 na 100.000 prebivalcev (7,09 odstotka vseh letnih IMK), najvišja je bila 22,26 na 100.000 prebivalcev, največji delež pa 19,54 odstotka vseh letnih IMK. V Sloveniji smo opravili 206 MeR, kar je znašalo 9,91 MeR na 100.000 prebivalcev, to je 7,85 % vseh letnih IMK (slika 11). Povprečni delež MeR v državah EU je bil okrog 7 %, povprečna stopnja pa 7,9 na 100.000 prebivalcev v letu 2019 in 8,1 na 100.000 prebivalcev v letu 2020. V večini držav ni bilo večjih razlik v deležih in stopnjah med letoma 2019 in 2020. To je bilo najverjetneje povezano z vplivom pandemije covid-19 v letu 2020.

Prav tako kot za IVT so tudi za MeR ugotovili povezavo med BDP na prebivalca in incidenčno stopnjo v vsaki izmed 41 držav. Države z nižjim BDP so v povprečju izvedle 1,39 MeR na 100.000 prebivalcev, medtem ko so države z višjim BDP izvedle 10,16 MeR na 100.000 prebivalcev.



Slika 11. Ocene letne stopnje bolnikov, ki so prejeli endovaskularno zdravljenje (MeR), na 100.000 prebivalcev v 42 državah iz evropske regije v letu 2019 (23, 32).

SKLEPNO RAZMIŠLJANJE

V primerjavi z letom 2016 opažamo v EU-državah, vključno s Slovenijo, pomemben porast stopnje MeR s 3,7 na 7,9 na 100.000 prebivalcev. V letu 2016 so imele le tri države stopnjo MeR nad 10 na 100.000 prebivalcev, v letu 2019 16 na 100.000 prebivalcev in v letu 2020 14 EU-držav na 100.000 prebivalcev. Tudi absolutno število zdravljenj z MeR se je v tem obdobju v 18 državah več kot podvojilo (32).

Rezultati različnih študij v Sloveniji in Evropi so pokazali (14, 23, 31, 32), da je teleperfuzijsko zdravljenje dalo več bolnikom z akutno IMK možnost zdravljenja z IVT in MeR ter tudi z dobrimi izidi bolezni.

Stopnje IVT leta 2019 so v Sloveniji znašale 23,82 % glede na vse letne IMK, v mreži TeleKap okoli 40 % glede na vse obravnavane IMK, medtem ko je znašala stopnja MeR 11,24 % vseh letnih kapi v istem časovnem obdobju. Glede na stopnjo IVT in MeR se lahko primerjamo s prvo tretjino najuspešnejših evropskih držav, dobre rezultate pa nam je zagotovno omogočila nacionalna mreža TeleKap.

Z globalnega vidika je telereperfuzija postala resničnost pri zdravljenju bolnikov z možganskožilnimi boleznimi po vsem svetu in v Sloveniji, ne več iluzija.

Vsaka možganska kap šteje, vsaka možganska kap lahko uniči, vsaka možganska kap je preveč in vsak bolnik z možgansko kapjo si zasluži zaščito in optimalno zdravljenje, ki ga omogoča reperfuzijsko zdravljenje. Uspeh reperfuzijskega zdravljenja lahko ustvari le harmonija med razumom in umetnostjo.

LITERATURA

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. *Stroke*. 2020; 51(8): 2418–27.
2. Béjot Y, Bailly H, Durier J, et al. *Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century*. *Presse Med*. 2016; 4512 pt 2e391–e398.
3. OECD. *In: Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle*. Paris: OECD Publishing; 2016. *Mortality from heart disease and stroke*. 2016 [Cited 2023, October 31]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7382540/#R3>.
4. Bennett DA, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, et al.; *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 Study Stroke Expert Group* The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study. *Glob Heart*. 2014; 9: 107–12.
5. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, et al. *Stroke*. 2020; 51(8): 2418–27.
6. Turc G, Hadziahmetovic M, Walter S, et al. *Comparison of mobile stroke unit with usual care for acute ischemic stroke management: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Neurol*. 2022; 79(3): 281–90.
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. 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)*. *Eur Stroke J*. 2019; 4: 6–12.
9. Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, et al.. *Stroke thrombolysis: save a minute, save a day*. *Stroke*. 2014; 45(4): 1053–58. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002910.
10. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al.; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group . *Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials*. *Lancet*. 2010; 375(9727): 1695–703.
11. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al.; HERMES Collaborators . *Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis*. *JAMA*. 2016; 316(12): 1279–88.
12. Norrving B, Barrick J, Davalos A, et al.. *Action plan for stroke in Europe 2018–2030*. *Eur Stroke J*. 2018; 3(4): 309–36. doi: 10.1177/2396987318808719
13. Birns J, Roots A, Bhalla A. *Role of telemedicine in the management of acute ischemic stroke*. *Clin Pract*. 2013; 10(2): 189–200.
14. 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.
15. Demaerschalk BM, Miley ML, Kiernan TE, et al. *Stroke telemedicine*. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84: 53–64.
16. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, et al. *Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany*. *Stroke*. 2006; 37: 1822–27.
17. Žvan B. *Sistem TeleKap - koristi in nova upanja za bolnike z možgansko kapjo v Sloveniji*. In: Frlan N, Klopčič L, eds. *VIII. Zbornik / VIII. konferenca slovenskih zdravnikov iz sveta in Slovenije, 6-7. junij 2013*. Ljubljana: Svetovni slovenski kongres = Slovenian World Congress, 2013: 88–91.
18. Anderson ER, Smith B, Ido M, et al. *Remote assessment of stroke using the iPhone 4*. *J. Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011; *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Oct 20. [Epub ahead of print] PMID:22018507.

19. Demaerschalk BM, Vargas JE, Channer DD, et al. Smartphone teleradiology application is successfully incorporated into a telestroke network environment. *Stroke*. 2012; 43: 3098–101.
20. Jobé C, Carron PN, Métrailler P, et al. Introduction of telemedicine in a prehospital emergency care setting: a pilot study. *International J Telemedicine Applications*. 2023; ID 1171401: p. 8 [Cited 2023 November 1]. Available at: <https://doi.org/10.1155/2023/1171401>.
21. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957; 2: 200–215.
22. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified Rankin Scale and its use in future stroke trials. *Stroke*. 2017; 48: 2007–2012.
23. Žvan B. Ali je slovenska mreža TeleKap učinkovita? In: Rakuša M, ed. 5. slovenski nevrološki kongres. Zreče: Združenje nevrologov Slovenije, 2022; April 8–9: 15–6.
24. Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, et al. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *JAMA Neurol*. 2016; 73(2): 190–6.
25. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al. The effect of a stroke unit: reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay, and cost. *Stroke*. 1995; 26: 1178–82.
26. Indredavik B, Bakke F, Slørdahl SA, et al. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke*. 1999; 30: 1524–27.
27. 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. *J Lancet*. 2014; 384: 1929–35.
28. Norrving B, Barrick J, Davalos A, et al. Action plan for stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J*. 2018; 3: 309–36.
29. European Stroke Organisation. Stroke Action Plan for Europe. *Stroke Action Plan*. 2023 [cited 2023 November 11]. Available at: <https://eso-stroke.org/projects/stroke-action-plan/>.
30. Mikulík R, Caso V, Bornstein NM, et al. Enhancing and accelerating stroke treatment in Eastern European region: Methods and achievement of the ESO EAST program. *Eur Stroke J*. 2020; 5: 204–12.
31. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J*. 2019; 4: 13–28.
32. Aguiar de Sousa D, Wilkie A, Norrving B, et al. Delivery of acute ischaemic stroke treatments in the European region in 2019 and 2020. *Eu Stroke J*. 2023; 8(3): 618–28.



prim. prof. dr.

BOJANA ŽVAN

dr. med., višja svetnica, FESO, nevrologinja

Redna profesorica na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani, avtorica nacionalne telemedicinske mreže – TeleKap, soustvarjalca žilne nevrologije v Sloveniji.

Izobrazba: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani (MF UL), specializacija iz nevrologije v Ljubljani, podiplomski magistrski študij Univerza v Zagrebu, Hrvaška in doktorska disertacija MF UL.

Izobraževanje in gostujoča profesorica: Švedska (Univerza v Lundu), Hrvaška (Univerzitetna klinika Sestre Milosrdnice v Zagrebu), Srbija (Medicinska fakulteta Beograd), Nemčija (Univerzitetna bolnišnica Essen), Pensilvanija (Univerza Penn Philadelphia) in Teksas (Medicinska šola Houston in Medicinski center St. Luke v Houstonu) v ZDA.

Nazivi: primarijka, višja svetnica, slovenska znanstvenica leta 2009.

Strokovno delo: Na UKC Ljubljana (UKCL) je uvedla nevrosonološke metode, sodelovala pri uvedbi karotidne angioplastike s stentiranjem. Ustanovila je enoto za možgansko kap (EMK) na UKCL. Avtorica telemedicinske nacionalne mreže za zdravljenje možganske kapi – TeleKap.

Znanstvenoraziskovalno, pedagoško in strokovno delo: 349 znanstvenih člankov, 109 pedagoških člankov in knjig ter 316 strokovnih člankov in knjig. Organizirala je 36 strokovnih srečanj z mednarodno udeležbo na temo možganske kapi in glavobola.

Multicentrične klinične študije: PERFORM, PROMPT, Top-Slo-05, ICSS, MAGELLAN, QUICK, RESPECT-ESUS, PERFORMANCE I, PERFORMANCE II.

Vodstvene funkcije: predstojnica Univerzitetne nevrološke klinike – UKC Ljubljana (2006), predstojnica Kliničnega oddelka za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo na Nevrološki kliniki UKCL (2007–2015).

Funkcije: 10 let je bila predsednica Združenja nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu (SZD). Je predsednica Sekcije za možganskožilne bolezni pri SZD in podpredsednica Sekcije za glavobol – Združenje nevrologov pri SZD, vodja Slovenske šole za nevrosonologijo pri Sekciji za MŽB SZD, strokovna

vodja laičnega Društva za preprečevanje možganskih in žilnih bolezniCV ter soustanoviteljica slovenskega Združenja za migreno in članica Društva za zdravje naroda. Je redna članica Evropskega odbora za telemedicino, Evropske organizacije za možgansko kap (ESO) in Kontroverznosti v nevrologiji (CONy).



PREDNOSTI IN SLABOSTI TENEKTEPLAZE PRI FIBRINOLITIČNEM ZDRAVLJENJU AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF TENECTEPLASE IN THE FIBRINOLYTIC TREATMENT OF ACUTE ISCHAEMIC STROKE

Marjan Zaletel

POVZETEK

Intravensko zdravljenje akutne ishemične možganske kapi (IMK) z alteplazo je standardiziran postopek, ki se uporablja v vsakdanji klinični praksi. Zdravljenje s tenekteplazo ponuja prednosti pri zdravljenju akutne IMK. Značilnosti tenekteplaze so večja specifičnost za fibrin, večja odpornost proti zaviralcu aktivacije plazminogena in daljša razpolovna doba v primerjavi z alteplazo. Tenekteplaza je gensko spremenjen mutant, tkivni aktivator plazminogena (tPA), ki je pokazal večjo stopnjo rekanalizacije kot alteplaza pri akutnem miokardnem infarktu in manjše tveganje za hemoragične dogodke. Zaradi dolgega razpolovnega časa se uporablja v enem odmerku, ki je običajno 0,25 mg/kg. Večina raziskav je pokazala, da tenekteplaza ni inferiorna v primerjavi z alteplazo. Ameriške in evropske smernice za zdravljenje IMK predvidevajo uporabo tenekteplaze. Pri kandidatih za mehansko trombektomijo je priporočeno premostitveno zdravljenje s tenekteplazo.

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap, alteplaza, intravenska tromboliza, mehanska trombektomija, tenekteplaza.

SUMMARY

Intravenous treatment of acute ischaemic stroke (AIS) with alteplase is a standardized procedure used in daily clinical practice. Treatment with tenecteplase offers advantages in the treatment of acute myocardial infarction. Characteristics of tenecteplase are greater specificity for fibrin, greater resistance to plasminogen activator inhibitor, and a longer half-life compared to alteplase. Tenecteplase is a genetic engineered mutant of tissue plasminogen activator (tPA) that has shown a higher rate of recanalization than alteplase in acute myocardial infarction and a lower risk of haemorrhagic events. Due to its long half-life, it is used in a single dose, which is usually 0.25mg/kg. Most studies have shown that tenecteplase is non-inferior to alteplase. American and European guidelines for the treatment of AIS recommend the use of tenecteplase. Also, bridging treatment with tenecteplase is recommended in candidates for mechanical thrombectomy.

Key words: acute ischaemic stroke, alteplase, intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy, tenecteplase.

UVOD

Priporočila za obravnavo bolnikov z akutno ishemično možgansko kapjo (IMK) predvidevajo zdravljenje z alteplazo (rt-PA). Pred tem je pomembno ugotoviti primernost bolnika za zdravljenje (1). Zdravljenje akutne IMK s tenekteplazo v primerjavi z alteplazo ponuja prednosti zaradi večje specifičnosti za fibrin, večje odpornost proti zaviralcu aktivacije plazminogena (PAI-1) in daljše razpolovne dobe. Tenekteplaza torej omogoča zmanjšanje tveganja za krvavitve, večjo učinkovitost trombolize in uporabo trombolitika v enem, bolus odmerku. Odobrena je za zdravljenje srčnega infarkta s ST-elevacijo s ciljem zmanjšanja umrljivosti. Ostale izjemne uporabe so intravenska tromboliza pri akutni IMK, pljučna embolija in čiščenje centralnega venskega katetra. Najuporabnejši indikaciji sta zagotovo zdravljenje akutnega srčnega infarkta in akutne IMK.

Mehanizem delovanja tenekteplaze

Tenekteplaza je z biološkim inženiringom pridobljena varianta alteplaze. Predstavlja z rekombinantno DNK pridobljeno različico v telesu obstoječega tkivnega aktivatorja plazminogena (tPA). Zdravilo je pridobljeno z zamenjavo aminokislin na treh mestih. Znano je, da je telesni tPA serinska proteaza, ki se nahaja v endoteliju. Tenekteplaza se veže za fibrin krvnega strdka, tromba. Deluje v endogeni fibrinolitični koagulacijski kaskadi in selektivno katalizira celjenje plazminogena v plazmin. Aktivirani plazmin razgrajuje fibrin, kar povzroči raztapljanje tromba in rekanalizacijo ter normaliziranje krvnega pretoka. Tenekteplaza ima dolg razpolovni čas, zato se uporablja v enem intravenskem bolusu (2). Posledica slabe fibrinske selektivnosti alteplaze so čezmerne krvavitve, zato lahko okvara krvno-možganske pregrade povzroči možganski edem in hemoragično transformacijo (3). Alteplaza povzroči več škode v trombolitičnem sistemu in poveča tveganje za znotrajmožgansko krvavitev. Alteplaza zavira agregacijo trombocitov in vpliva na koagulacijo, kar prispeva k povečanju tveganja za krvavitev. Tenekteplaza je imela večji delež rekanalizacij in manjše tveganje za krvavitve pri akutnem srečnem infarktu (4). Ker tenekteplazo dajemo v enem odmerku, je primernejša za primere, kjer bolnika napotijo v referenčni center, kot je pri nas sistem TeleKap.

Upravljanje tenekteplaze

Tenekteplaza je na voljo v obliki liofiliziranega praška v 50-mg viali. Pripravljena je ločeno od vial, ki vsebuje 10 ml sterilne vode. Koncentracija tenekteplaze v raztopini je 5 mg/ml. Raztopino je treba hraniti pri 2 do 8 stopnjah Celzija in jo uporabiti v osmih urah po pripravi. Tenekteplaza se aplicira v 5 sekund trajajočem intravenskem bolusu, v odmerku 0,25 mg/kg, v največjem odmerku 50 mg. Razpolovni čas tenekteplaze je od 20 do 25 minut. Raziskava STREAM je pokazala manjšo pojavnost znotrajmožganske krvavitve pri bolnikih, starih

več kot 75 let, ki so prejeli odmerek 0,25 mg/kg, v primerjavi s standardnim odmerkom 0,5 mg/kg (5).

UPORABA TENEKTEPLAZE PRI AKUTNI ISHEMIČNI MOŽGANSKI KAPI

Številne RTC- (randomizirane s placebom kontrolirane) študije so primerjale tenekteplazo in alteplazo pri akutni ishemični možganski kapi (IMK). Študija EXTEND-1A TNK je ugotovila boljšo reperfuzijo v primerjavi z alteplazo pri lezijah z nizkim bremenom krvnih strdkov (6). Študija je pokazala nepomembno večji delež bolnikov s mRS 0 in 1, mediana po 90 dneh pa je bila pomembna. Raziskava NOR-TEST2, kjer so bolniki prejeli odmerek 0,4 mg/kg, ni uspela dokazati inferiornosti s standardnim odmerkom alteplaze (7). Delež bolnikov s funkcionalnim izhodom mRS 0 in 1 je bil podoben med skupinama z alteplazo in tenekteplazo. Možni razlogi so velik delež posnemovalk možganske kapi, majhna študijska skupina in nizka bazalna vrednost NIHSS. Raziskava ATTEST je primerjala odmerek 0,25 mg/kg s standardnim odmerkom alteplaze in ni ugotovila razlik v končnem izhodu (8). Raziskava TAAIS je primerjala odmerek tenekteplaze pri okluziji srednje možganske arterije. V članku so zaključili, da sta bila največji delež in nevrološko izboljšanje prisotna v kohorti, ki je prejela odmerek 0,25 mg/kg (9). V tej skupini je bil tudi večji delež bolnikov z 0 in 1 po modificirani Rankinovi lestvici (mRS) in 90 dneh po možganski kapi. Poudariti je treba, da je to edina raziskava, ki je pokazala superiornost tenekteplaze. Učinkovitost odmerka 0,25 mg/kg podpira metaanaliza petih kontroliranih raziskav, ki so ugotovile večjo učinkovitost in nižji delež simptomatskih znotrajmožganskih krvavitev pri odmerku 0,25 mg/kg v primerjavi z odmerkom 1 mg/kg in 0,4 mg/kg (10, 11). Nedavna raziskava Act v Kanadi, ki je študija odprtega tipa, je primerjala odmerek tenekteplaze 0,25 mg/kg in alteplazo. Pokazali so, da tenekteplaza ni inferiorna glede na alteplazo (12). Tudi metaanaliza je pokazala, da je tenekteplaza pri bolnikih z akutno IMK enako varna in učinkovita kot alteplaza, v nekaterih primerih pa bi lahko bila celo koristnejša kot alteplaza. Omenjena študija sicer vsebuje omejitve, zato bi bilo treba za potrditev rezultatov izvesti več prospektivnih študij (13). Objava v ugledni reviji iz leta 2023 potrjuje domnevo, da tenekteplaza ni inferiorna glede na alteplazo pri ljudeh z akutno IMK, ki so primerni za standardno intravensko trombolitično zdravljenje, niso pa upravičeni do endovaskularne trombektomije ali pa so slednjo zavrnil (14).

EVROPSKE IN AMERIŠKE SMERNICE ZA TENEKTEPLAZO

V smernicah Ameriškega združenja za kardiologijo in možgansko kap (AHA/ASA) iz leta 2019 (1) so za tenekteplazo zapisali, da predstavlja terapijo izbora v odmerkih 0,25 mg/kg in 0,4 mg/kg, zato je razumska izbira za bolnike, ki so kandidati za mehansko trombektomijo. Prav tako je zapisano, da tudi tenekteplaza v odmerku 0,4 mg/kg ni superiorna in ne inferiorna glede na alteplazo. Lahko je alternativa alteplazi pri bolnikih z majhnim nevrološkim

izpadom brez zapore velikih možganskih arterij. Odmerek 0,25 mg/kg so priporočali pri bolnikih, ki so kandidati za mehansko trombektomijo (1). Smernice Evropske organizacije za možgansko kap (ESO) navajajo, da se lahko pri bolnikih z akutno IMK, ki traja manj kot 4,5 ure, in ki so primerni za intravensko trombolizo, uporabi tenekteplaza v odmerku 0,25 mg/kg kot varna in učinkovita alternativa alteplazi 0,9 mg/kg. Ne priporočajo uporabe tenekteplaze v odmerku 0,40 mg/kg pri IMK, ki traja manj 4,5 ure. Za bolnike z akutno IMK, ki traja manj kot 4,5 ure v predbolnišničnem okolju z mobilno enoto za možgansko kap, predlagajo zdravljenje s tenekteplazo 0,25 mg/kg namesto alteplaze 0,9 mg/kg. Pri bolnikih z okluzijo velikih žil, ki traja manj kot 4,5 ure, priporočajo tenekteplazo 0,25 mg/kg namesto alteplaze 0,9 mg/kg. Pri bolnikih z akutno IMK ob prebujanju ali neznanega začetka, ki so bili izbrani s CT brez kontrasta, ne priporočajo intravenske trombolize s tenekteplazo 0,25 mg/kg. Za bolnike z okluzijo velikih možganskih arterij, ki traja manj kot 4,5 ure, in ki so primerni za intravensko trombolizo, je tenekteplaza 0,25 mg/kg boljša izbira, kot da bi izpustili intravensko trombolizo pred mehansko trombektomijo, tudi v primeru neposrednega sprejema v center, kjer je možna interventna radiologija. Intravenska tromboliza za bolnike z akutno IMK ob prebujanju ali IMK neznanega začetka, ki so kandidati za intravensko trombolizo, lahko po dodatni nevroslikovni obravnavi uporabimo tenekteplazo v odmerku 0,25 mg/kg (15). Sedanja priporočila temeljijo na mnenju strokovnjakov in imajo majhno moč ter nizko kakovost dokazov. V resničnem kliničnem okolju se namreč zdravljenje s tenekteplazo uporablja zelo previdno.

Tenekteplaza pred mehansko trombektomijo

Znano je, da se alteplaza uporablja za trombolizo pred endovaskularno trombektomijo pri IMK. Kot smo navedli, ima tenekteplaza večjo specifičnost za fibrinin in daljšo aktivnost kot alteplaza. Poleg tega se alteplaza daje v enourni infuziji in ima majhno incidenco za reperfuzijo pri okluziji velikih možganskih arterij (16). V raziskavi so ugotovili, da je tenekteplaza neinferiorna glede na alteplazo za reperfuzijo pri okluziji proksimalnih arterij. Funkcionalni izhod je bil pri tenekteplazi boljši kot pri alteplazi. Incidenca samostojnosti po možganski kapi se med skupinama ni pomembno razlikovala. Poleg tega ni bilo pomembne razlike v pojavnosti znotrajmožganske krvavitve (17).

ZAKLJUČEK

Razpoložljivi podatki pri akutni IMK so pokazali, da tenekteplaza ni superiorna in ne inferiorna v primerjavi z alteplazo. Višji odmerki tenekteplaze ne kažejo dodatnega učinka. Prednost tenekteplaze v primerjavi z alteplazo je prisotna predvsem zaradi dolgega razpolovnega časa, kar omogoča aplikacijo v enem bolusu. Ameriške in evropske smernice priporočajo uporabo tenekteplaze. V individualnih primerih pa ima lahko tenekteplaza prednost pred alteplazo.

Poudarjajo prednost tenekteplaze pri premostitvenem zdravljenju z mehansko trombektomijo.

LITERATURA

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart Association/American stroke association. *Stroke*. 2019; 50(12): e344–418.
2. Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review. *Clin Ther*. 2001; 23(7): 982–97.
3. Marshall RS. Progress in intravenous thrombolytic therapy for acute stroke. *JAMA Neurol*. 2015; 72(8): 928–34.
4. Van de Werf F. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999; 354(9180): 716–22.
5. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013; 368(15): 1379–87.
6. Yogendrakumar V, Churilov L, Guha P, et al. EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase Treatment and Thrombus Characteristics Associated With Early Reperfusion: An EXTEND-IA TNK Trials Analysis. *Stroke*. 2023; 54(3): 706–14.
7. Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2022; 21(6): 511–9.
8. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol*. 2015; 14(4): 368–76.
9. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366(12): 1099–107.
10. Kheiri B, Osman M, Abdalla A et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 46(4): 440–50.
11. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Christogiannis C, et al. Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2022; 92(3): 349–57.
12. Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. AcT Trial Investigators. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022; 400(10347): 161–9.
13. Ma P, Zhang Y, Chang L, et al. Tenecteplase vs. alteplase for the treatment of patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022; 269(10): 5262–71.
14. Wang Y, Li S, Pan Y, et al. TRACE-2 Investigators. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023; 401(10377): 645–54.
15. Alamowitch S, Turc G, Palaiofidimou L, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2023; 8(1): 8–54.

16. Tanswell P, Modi N, Combs D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(15): 1229–45.
17. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018; 378(17): 1573–82.



dr.

MARJAN ZALETEL

dr. med., višji svetnik, nevrolog

Diplomiral sem 21. 5. 1990 na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (MF UL). Leta 1990 sem se kot mladi raziskovalec zaposlil na Inštitutu za Fiziologijo MF UL, kjer sem nadaljeval raziskovalno delo. Strokovni izpit za zdravnika splošne medicine sem opravil 4. 10. 1991. Dne 27. 10. 1992 sem uspešno zagovarjal magistrsko delo z naslovom »Vrednotenje potencialov v elektrokardiogramu visoke ločljivosti«. Januarja 1994 sem se zaposlil na Nevrološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (UKCL). Od januarja do junija 1995 sem se izobraževal na Nevrološkem inštitutu »Casimiro Mondino« v Pavii, Italija. Pridobil in izpopolnil sem znanje iz barvne doplerske sonografije (CCDS), transkranijske doplerske sonografije (TCD) in TCD-monitoringa. Dne 23. 6. 1997 sem uspešno opravil specialistični izpit iz nevrologije in pridobil naziv specialist nevrologije. Dne 15. 12. 1999 sem bil prvič izvoljen v naziv asistenta za predmet nevrologija. Dne 11. 7. 2000 sem bil izvoljen v naziv višji predavatelj za predmet nevrologija na Zdravstveni fakulteti UL. Dne 24. 6. 2004 sem uspešno zagovarjal doktorsko nalogo in bil imenovan v naziv doktor znanosti. Dne 20. 6. 2005 sem bil izvoljen v naziv docenta za predmet nevrologija. Od leta 2007 delam na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo, kjer se ukvarjam s subspecialnim področjem vaskularne nevrologije. Dne 23. 12. 2009 sem prejel naziv svetnik s področja nevrologije za dosežke na strokovnem, pedagoškem in raziskovalnem področju. Dne 28. 6. 2010 sem bil izvoljen v naziv izrednega profesorja za področje nevrologije. Dne 26. 4. 2012 sem bil imenovan v Zdravstveni svet RS Slovenije. Avgusta 2016 sem pričel delati v Ambulanti za terapijo bolečine UKCL, kjer se ukvarjam predvsem z migreno in nevropatsko bolečino. Dne 29. 11. 2019 sem od Ministrstva za zdravje Republike Slovenije prejel naziv višji svetnik. Sem član Svetovnega združenja nevrologov (WNS), član Evropskega združenja za glavobol (EHF), član Evropskega nevrološkega združenja (EFNS), član Evropskega združenja za nevrosonologijo (ECHNS), član Združenja za nevrologijo, predsednik sekcije za glavobol in podpredsednik sekcije za možganskožilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva.

HAEMODYNAMIC ISCHAEMIC STROKE

HEMODYNAMIČNA ISHEMIČNA MOŽGANSKA KAP

Gordana Sičaja, Anita Marčinko Budinčević, Hrvoje Jurlina, Hrvoje Budinčević

SUMMARY

Ischaemic stroke can be divided into thrombotic, embolic, and haemodynamic (hypoperfusion) strokes. Hypoperfusion can be systemic or regional. Brain circulation is anatomically divided into the superficial and deep systems. Watershed infarcts or border zone infarcts occur at the border of two artery territories, which are usually affected by haemodynamic (hypoperfusion) stroke. The clinical picture depends on the localization of the stroke, and the diagnostic work-up is based on neuroimaging. Treatment goals are similar to other types of ischaemic strokes, except that in haemodynamic stroke, permissive hypertension is more appropriate. In selected cases, extracranial to intracranial bypass might be indicated.

Key words: haemodynamic stroke, neuroimaging, stroke.

POVZETEK

Ishemično možgansko kap razdelimo na trombotično, embolično in hemodinamično (hipoperfuzijsko) kap. Hipoperfuzija je sistemska ali regionalna. Možganski obtok je anatomsko razdeljen na površinski in globoki sistem. Prevodni infarkt ali infarkt mejnega pasu se pojavi na meji dveh arterijskih območij, ki ju običajno prizadene hemodinamična (hipoperfuzijska) kap. Klinična slika je odvisna od lokalizacije možganske kapi, diagnostična obdelava pa temelji na slikanju nevronov. Cilji zdravljenja so podobni kot pri drugih vrstah ishemičnih možganskih kapi, le da je pri hemodinamični možganski kapi primernejša permisivna hipertenzija. V izbranih primerih je lahko indiciran ekstrakranialni do intrakranialni obvod.

Ključne besede: hemodinamična možganska kap, možganska kap, slikovne preiskave možganov.

INTRODUCTION

Ischaemic stroke is an important contributing cause of disability and mortality worldwide (1, 2). Ischaemic stroke has various aetiologies, which can affect both large and small vessels in the brain (3). Generally, ischaemic stroke might be divided into thrombotic, embolic and haemodynamic (hypoperfusion) strokes (3). Despite the fact that 90% of strokes might be prevented by controlling ten modifiable risk factors, we are experiencing a high stroke burden, especially in low- and middle-income countries (4). Moreover, stroke has substantial direct



and indirect costs, which are likely to increase in the next two decades (5). Current acute treatment of ischaemic stroke is focused on revascularization – systemic thrombolysis and/or mechanical thrombectomy (6-9).

This review presents an overview of haemodynamic ischaemic stroke – clinical and radiological features and treatment options.

HAEMODYNAMIC ISCHAEMIC STROKE

Haemodynamic stroke usually affects large vessels in the brain, and it is caused by hypoperfusion (3). Hypoperfusion may be systemic or regional (10). Systemic hypoperfusion, which could cause this type of stroke, is commonly related to massive haemorrhage, severe cardiac failure, cardiac arrest, or even during anaesthesia (3, 10). Regional hypoperfusion might be caused by severe carotid or vertebral artery stenosis or occlusion (3).

Normal regional cerebral blood flow (rCBF) ranges from 60 to 100 ml/100g/min. Hypoperfusion is present if the rCBF is lower than 60 ml/100g/min in brain parenchyma. Asymptomatic hypoperfusion, or oligoemia, occurs when the rCBF is 22 to 60 ml/100g/min. Ischaemia, or symptomatic hypoperfusion, occurs when the rCBF is less than 22 ml/100g/min. Ischaemic tissues include the penumbra (reversible lesion with rCBF 10-22 ml/100g/min) and the infarction core (irreversible lesion with rCBF less than 10 ml/100g/min). The anterior circulation from both internal carotid arteries supplies 80% of the brain (40% each), and the basilar artery supplies 20% of the brain, approximately 600 ml/min (11, 12).

The main pathophysiological mechanism is the development of global brain ischaemia(3). In preclinical studies on animal models, this type of pathophysiological mechanism is often used, especially for research on cardiac arrest, severe hypotension, strangulation and drowning (9). Rats with permanent occlusion of both common carotid arteries might be used as an animal model for vascular dementia induced by cerebral hypoperfusion since they develop cognitive impairments (13). Unfortunately, the major reason why neuroprotective agents in stroke failed in translational research is that animal models do not fully mimic a clinical situation in humans (9). Chronic cerebral hypoperfusion can induce vascular cognitive impairment and potentiate amyloid pathology by interfering with amyloid clearance. Neuroinflammation and glymphatic pathway play an important role in this process of developing post-stroke dementia (13). A quarter of stroke patients develop dementia within 3 months (14). Recent evidence suggests that ischaemic stroke, vascular dementia and Alzheimer's disease share pathophysiological changes in the brain, including hypoperfusion (13).

Generally, brain circulation is anatomically divided into two main systems: 1) superficial and 2) deep (12). At the junction of the two systems, cerebral

perfusion is significantly decreased and becomes insufficient for metabolic demands (3). In this 'last meadow,' patients might develop 'misery perfusion' (15).

Watershed infarcts or border zone infarcts occur at the border of two artery territories, which are usually affected by hypoperfusion stroke (3, 16). In the case of global hypoperfusion, the infarcts are bilaterally located, but in the case of regional hypoperfusion (e.g. severe carotid disease), they might develop unilaterally. Watershed infarcts might be seen even in cardioembolic stroke or small vessel disease (3). There are two main types of watershed infarcts: a) cortical and b) internal (3, 16). Cortical watershed infarcts are located in the border zone of the middle cerebral artery with the anterior or posterior cerebral artery (3). Cortical watershed infarcts are commonly caused by microembolism (16). Internal watershed infarcts are located between the anterior, middle and posterior cerebral artery and the lenticulostriate, anterior choroidal and Heubner artery territory. Internal watershed infarcts are usually related to the haemodynamic mechanism of hypoperfusion (16). Purkinje neurons of the cerebellar cortex and hippocampal area are highly sensitive to hypoxic-ischaemic brain injury (3). Watershed infarcts contribute to 10% of all brain infarcts (17).

During history taking, the haemodynamic mechanism might be suspected if the patient develops stroke symptoms during: 1) rising from a supine or sitting position, 2) physical exercise, 3) Valsalva manoeuvre, 4) during hypoperfusion. Systemic hypoperfusion should be considered as a precipitating factor of haemodynamic stroke. Watershed infarcts are frequently associated with loss of consciousness without focal symptoms. Suggestive patterns of transient ischaemic attacks related to hypoperfusion are: 1) optico-cerebral syndrome (amaurosis fugax with contralateral motor deficit), 2) limb shaking TIA – upon rising from a supine or sitting position, 3) epileptic seizures are more common since the cortical involvement is commonly present, 4) retinal claudications (monocular transitory blindness after bright light exposure – caused by high retinal metabolic demand). Mild cognitive impairment also can be caused by chronic hypoperfusion (10).

Watershed infarcts between anterior and middle cerebral arteries might be present with contralateral weakness with sparing facial muscles. Bilateral lesions in this territory might cause 'man-in-the-barrel syndrome' – with bilateral arm weakness with the ability to walk. Watershed infarcts located between the posterior and middle cerebral artery develop campimetric deficit, homonymous lower quadrantanopsia or hemianopsia. Bilateral lesions cause cortical blindness, Balint's syndrome (simultagnosia, optic apraxia and optic ataxia) and visual hallucinations. Deep or subcortical watershed infarcts might mimic lacunar infarcts due to small vessel disease (10).

Prognostic factors that influence stroke occurrence could be divided regarding risk. The low-risk profile of patients includes only retinal symptoms and no

recurrence of symptoms after the documentation of carotid artery occlusion. The high-risk profile of patients includes precipitating circumstances (e.g. rising, exercise, etc.), the presence of leptomeningeal collateral blood supply from the posterior cerebral artery to supply the territory of the occluded internal carotid artery, and compromised blood flow supply territory of the occluded internal carotid artery (10, 12).

Therefore, diagnostic work-up should include testing for orthostatic hypotension, neuroimaging with angiography (confirmation of occlusion and watershed pattern – e.g. “rosary-like” evaluation of collateral flow and cerebral perfusion in selected cases), ophthalmological examination (for venous stasis retinopathy and chronic ocular ischaemic syndrome) (10, 12, 18).

In general, patients with acute stroke are treated according to current guidelines, which may include antithrombotic therapy, systemic thrombolysis and mechanical thrombectomy (2, 7). Treatment of risk factors should include hyperlipidaemia and diabetes mellitus control and smoking cessation (6). However, blood management might be different and may include so-called permissive hypertension (10). In the chronic phase of stroke, patients should be advised to control blood pressure identically with other stroke patients (10). Patients with multiple ischaemic events precipitated by rising should have longer bed rest (10). In selected cases, extracranial-intracranial bypass surgery might be performed (10, 12).

CONCLUSION

Haemodynamic stroke has some specific clinical manifestation and radiological findings which should be recognized. This type of stroke needs a specific approach which offers permissive hypertension more often, and in rare cases neurosurgical management.

REFERENCES

1. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujicic J, Toell T, Siebert U: *Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. Eur J Health Econ.* 2019; 20(1): 107–34.
2. Budincevic H: *Ishemijski moždani udar – činjenice i predrasude. Medicus* 2022, 31(1): 15–21.
3. Velez L, Toffel S, Trejo-Lopez J, et al. *Educational Case: Etiologies, Mechanisms, and Treatment of Stroke. Acad Pathol.* 2020; 7 (2374289520901817).
4. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al: *Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Neurol.* 2016, 15(9): 913–924.
5. Benkovic V, Parker M, Novakovic T, et al. *The cost of ischaemic stroke in Croatia. Eur Stroke J.* 2023; 8(1 Suppl): 21–27.

6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50(12): e344–e418.
7. Demarin V, Rundek T, Budincevic H. Kaj je novega v smernicah obravnave ishemične možganske kapi/ What is new in the guidelines for ischemic stroke management. In *Akutna možganska kap*. Žvan B, Zaletel M, eds. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2015: 167–83.
8. Budincevic H, Tiu C, Bereczki D, et al. Management of ischemic stroke in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke*. 2015; 10: Suppl A100: 125–7.
9. Budincevic H, Bielen I, Csiba L. Translational Challenges of Neuroprotection Strategy in Ischemic Stroke. *Translational Neuroscience*. 2011; 2(4): 344–50.
10. Klijn CJ, Kappelle LJ. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol*. 2010; 9(10): 1008–17.
11. Wu L, Wu W, Tali ET, et al. Oligemia, Penumbra, Infarction: Understanding Hypoperfusion with Neuroimaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2018; 28(4): 599–609.
12. Dogariu OA, Dogariu I, Vasile CM, et al. Diagnosis and treatment of Watershed strokes: a narrative review. *J Med Life*. 2023; 16(6): 842–50.
13. Back DB, Kwon KJ, Choi DH, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces post-stroke dementia following acute ischemic stroke in rats. *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1): 216.
14. Corsari B, Manara O, Agostinis C, et al. Dementia after first stroke. *Stroke*. 1996; 27(7): 1205–10.
15. Maddula M, Sprigg N, Bath PM, et al. Cerebral misery perfusion due to carotid occlusive disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2017; 2(2): 88–93.
16. D'Amore C, Paciaroni M. Border-zone and watershed infarctions. *Front Neurol Neurosci*. 2012; 30: 181–4.
17. Mangla R, Kolar B, Almast J, et al. Border zone infarcts: pathophysiologic and imaging characteristics. *Radiographics*. 2011; 31(5): 1201–14.
18. Bladin CF, Chambers BR. Clinical features, pathogenesis, and computed tomographic characteristics of internal watershed infarction. *Stroke*. 1993; 24(12): 1925–32.



doc. dr.

HRVOJE BUDINČEVIĆ

dr. med., FEAN, FESO

Assist. Professor Hrvoje Budincevic, MD, PhD, FEAN, FESO, is a consultant neurologist with subspecialisation in intensive care medicine and cerebrovascular diseases. He received his MD degree in 2001. He works at the Sveti Duh University Hospital in Zagreb (Croatia) where he is Deputy Head of the Department of Neurology and Head of the Stroke and Intensive Care Unit. He finished the residency programme in neurology in 2007, and earned his PhD in 2014 with the thesis "Impact of anticoagulant therapy on the outcome in ischaemic stroke patients with atrial fibrillation". In 2018 he became assistant professor of neurology at the University of Osijek. In 2017 he became a Fellow of the European Stroke Organisation (ESO). He was a member of the ESO Social Media Committee. He participates in ESO projects: ESO-EAST and SAP-E (where he serves as a spokesman for the South region). He is involved in stroke registries (RES-Q and SITS) and the Angels initiative. He serves as president of the Central and Eastern European Stroke Society and the Croatian Stroke Society. In 2020 he became a Fellow of the European Academy of Neurology (EAN). In 2022 he became a member of the Board of Directors of the World Stroke Organization (WSO). He is one of the course directors of the traditional Summer Stroke School in Dubrovnik (www.croatianstrokesociety.org). He has a wealth of experience in performing clinical trials in neurology (since 2002). He is a member of the editorial boards of *Frontiers in Neurology*, *Frontiers in Stroke*, and *Open Medicine*.



FRAIL STROKE PATIENTS KRHKI BOLNIKI Z MOŽGANSKO KAPJO

Vida Demarin, Filip Derke

SUMMARY

As civilization improves, people are now living longer, resulting in more health and social problems, frailty being one of them. Frailty is defined as an extreme vulnerability of the organism to endogenous and exogenous stressors, a syndrome that exposes the individual to higher risk of negative health-related outcomes as well as a transition phase between successful ageing and disability. Although the theoretical concept of frailty is largely agreed, its practical translation still presents some limitations due to the existence of multiple tools and operational definition. The identification of frail older persons is a public health priority. Frailty and stroke are distinct but interconnected health concerns, particularly in the context of ageing populations. Recognizing and addressing frailty can play a significant role in preventing and managing stroke and its consequences, as it impacts an individual's resilience and ability to recover from various health challenges, including stroke.

Key words: frailty, lifestyle, prevention, recovery, stroke.

POVZETEK

Zaradi napredka civilizacije ljudje danes živijo dlje, kar povzroča več zdravstvenih in socialnih težav. Krhkost je opredeljena kot skrajna ranljivost organizma za endogene in eksogene stresorje, sindrom, ki posameznika izpostavlja večjemu tveganju za negativne posledice, povezane z zdravjem ter prehodno fazo med zdravim staranjem in invalidnostjo. Teoretični koncept šibkosti je v veliki meri dogovorjen, v praksi pa še vedno predstavlja nekatere omejitve zaradi obstoja različnih orodij in operativne opredelitve. Identifikacija krhkih starejših oseb je prednostna naloga javnega zdravja. Krhkost in možganska kap sta različni, a med seboj povezani zdravstveni stanji, zlasti v kontekstu staranja prebivalstva. Prepoznavanje in obravnavanje šibkosti ima lahko pomembno vlogo pri preprečevanju in obvladovanju možganske kapi in njenih posledic, saj vpliva na posameznikovo odpornost in sposobnost okrevanja po različnih zdravstvenih stanjih, vključno z možgansko kapjo.

Ključne besede: krhkost, možganska kap, okrevanje, preventiva, življenjski slog.

INTRODUCTION

People are now living longer, resulting in more health and social problems, frailty being one of them, defined as an extreme vulnerability of the organism to

endogenous and exogenous stressors, a syndrome that exposes the individual to higher risk of negative health-related outcomes as well as a transition phase between successful ageing and disability. Although the theoretical concept of frailty is largely agreed, its practical translation still presents some limitations due to the existence of multiple tools and operational definition. The identification of frail older persons is a public health priority. Frailty is often assessed based on several components, including physical aspects such as muscle strength, endurance, balance and mobility. Cognitive aspects, psychological well-being and social factors can also play a role in determining an individual's level of frailty. Several factors can increase the risk of developing frailty, including chronic medical conditions, poor nutrition, sedentary lifestyle, social isolation and a history of smoking or excessive alcohol consumption. Preventing frailty and managing its impact often involves a multifaceted approach. This can include regular physical activity, maintaining a balanced diet, managing chronic diseases, staying socially engaged and seeking medical advice for specific health issues.

The estimated rise in the prevalence of frailty associated with changing demographics over the coming decades makes it an important issue for stroke practitioners, cerebrovascular research, clinical service provision and stroke survivors alike. Frailty is common in older adults and associated with poor outcomes following illness. Although stroke is predominantly a disease of older people, our knowledge of frailty in stroke is limited (1).

CONCEPT OF FRAILITY

Two predominant approaches to evaluating frailty have developed based around measuring deficits versus assessing a frailty phenotype. The cumulative deficit model of frailty considers that "the more things individuals have wrong with them, the higher the likelihood that they will be frail". (2). This model is predicated upon recognition that physiological changes ("deficits") may not necessarily achieve disease status, yet their accumulation is associated with higher levels of frailty and adverse outcomes. The cumulative deficit model quantifies frailty through a frailty index consisting of a number of equally weighted deficits across different domains (including cognition, function, mobility and continence), where the number of deficits present in the individual is divided by the total number of possible scoring deficits to give a ratio between zero to one which reflects the spectrum of frailty. Frailty, as defined by this deficit accumulation, is associated with increased mortality and rates of institutionalization (3).

In contrast to the Cumulative Deficit Model, the Fried phenotype model (FP) recognizes five main phenotypical characteristics of frailty: (a) Weight loss, (b) Self-reported exhaustion, (c) Low levels of activity, (d) Slow gait speed, (e) Weak grip strength. When comparing those with no criteria (non-frail), one or two criteria (intermediate frailty), and three or more criteria (frail) in an

unselected population, there is a clear increase in mortality with increasing frailty, as well as associations with falls, worsening mobility, functional disability and hospitalization (4).

FRAILITY INDEX

Another important issue is the frailty index (FI) which is used to measure accumulation of deficits and can be developed from most ageing databases (5).

We must not consider the frailty index and the frailty phenotype model as the same measures for assessing frailty. These two instruments are indeed very different and should rather be considered as complementary and be used in the correct ways to be implemented in clinical settings (6).

The possibility of using the frailty index to serve as a predictor of mortality was investigated in several studies (7) and colleagues found that the frailty index is among the most popular frailty definitions and predicative of mortality. They analyzed 14 studies providing hazard ratios or odds ratios per 0.01 or 0.1 increase in the frailty index. All meta-analyses suggested that frailty measured by the frailty index is a significant predictor of mortality, while studies conducted in Europe, with shorter follow-up periods and a lower proportion of female subjects, had higher mortality risks. In another study (8) it was found that despite differences in their content, both the FI and FP instruments had modest but comparable ability to predict all-cause mortality. The use of continuous rather than categorical formats in either instrument enhanced their ability to predict all-cause mortality. Ongoing research studies are focused on understanding frailty better and developing interventions to prevent or manage it. This includes studying the role of exercise, nutrition and social support in combating frailty. Frailty can have a profound psychological and emotional impact on individuals. It can lead to feelings of vulnerability, anxiety, and depression. Support from healthcare professionals and loved ones is crucial in addressing these emotional aspects.

FRAILITY AND STROKE ARE INTERRELATED IN SEVERAL WAYS

Frailty is associated with a higher risk of developing stroke. Frail individuals may have underlying health conditions, such as hypertension, diabetes and cardiovascular disease, which are risk factors for stroke. Additionally, frailty can impair the body's ability to cope with the physical stress of a stroke.

Pre-frailty is a term used to describe a state of health that falls between normal ageing and frailty. Frailty is characterized by a decreased ability to recover from illness or stressors and is associated with an increased risk of adverse health outcomes. Pre-frailty is a milder condition in which individuals

may have some early signs of frailty, such as reduced strength, endurance and physical function, but they have not yet reached the level of full frailty. Stroke recovery can be affected by pre-frailty in several ways. Firstly, delayed recovery. Pre-frail individuals may take longer to recover from a stroke compared to their more robust counterparts. This is because their reduced physical and physiological reserves can make it challenging to cope with the stress and demands of stroke rehabilitation. Secondly, increased risk of complications. Pre-frailty can increase the risk of complications during stroke recovery, such as infections, pressure ulcers and falls. These complications can slow down the rehabilitation process and impede overall recovery. Also, pre-frail individuals may have a lower baseline level of physical function and may struggle to regain their independence after a stroke. This can lead to increased reliance on caregivers and a reduced quality of life. Furthermore, cognitive and emotional impact. Pre-frailty may also affect cognitive and emotional well-being during stroke recovery. Individuals experiencing pre-frailty may be more susceptible to depression and anxiety, which can further hinder the recovery process. To address pre-frailty and its impact on stroke recovery, healthcare providers often focus on tailored rehabilitation programmes that take into account an individual's baseline physical condition. These programmes may include strength training, mobility exercises and interventions to improve overall health and nutrition. Moreover, a holistic approach to care, including psychological and emotional support, is crucial for addressing the cognitive and emotional aspects of recovery. It is important for individuals who have experienced a stroke or are at risk of stroke to work closely with their healthcare team to assess and manage pre-frailty, as it can have a significant impact on the effectiveness of stroke rehabilitation and the overall quality of life post-stroke.

We can a considerable amount of data in the recent scientific literature and will comment on some of it. In a systematic review and meta-analysis assessing the association of cerebrovascular diseases and frailty, as well as prefrailty, in observational studies the authors carried out the project on behalf of the Joint Action ADVANTAGE WP4 group. Stroke was the only cerebrovascular disease studied in relation to frailty syndromes. All studies except one reported an association between stroke and prefrailty or frailty. However, most studies were not of high quality and there was heterogeneity between results. The pooled prevalence of prefrailty and frailty in stroke patients was 49% and 22%, respectively. The prevalence of frailty was two-fold in persons with stroke compared to those without stroke. Only two studies longitudinally examined the association between stroke and frailty, producing conflicting results. The conclusions were that frailty and prefrailty are common in persons with stroke. These results may have clinical implications, as they identify the need to assess frailty in post-stroke survivors and assess how it may affect prognosis (9).

In another systematic review and meta-analysis, due to the fact that frailty is common in older adults and associated with poor outcomes following illness and our knowledge of frailty in stroke is limited, the authors aimed to collate

the literature on acute stroke and frailty to estimate the prevalence of pre-stroke frailty and its associations with outcomes. They included 14 studies (n = 27,210 participants). Seven studies (n = 8,840) used a frailty index approach, four studies (n = 14,924) used Hospital Frailty Risk Scores. Pooled prevalence of pre-stroke frailty was 24.6% (95% confidence interval, CI: 16.2–33.1%; low quality evidence, downgraded due to heterogeneity, bias). Combining frailty and pre-frailty (nine studies, n = 23,827), prevalence of any frailty syndrome was 66.8% (95%CI: 49.9–83.7%). Seven studies were at risk of bias, from participant selection or method of frailty assessment. Pre-stroke frailty was associated with all adverse outcomes assessed, including longer-term mortality (positive association in 6 of 6 studies reporting this outcome; odds ratio: 3.75 [95%CI: 2.41–5.70]), length of admission (3 of 4 studies) and disability (4 of 6 studies). The conclusion was, that despite substantial heterogeneity, whichever way it is measured, frailty is common in patients presenting with acute stroke and associated with poor outcomes, which has implications for the design of stroke services and pathways (10).

FRAILTY IS A MAJOR PROBLEM IN SUPER-AGED SOCIETIES

Because frailty assessments are largely unstudied in acute stroke settings, few reports have evaluated the association between pre-stroke frailty and stroke severity. The aim of this study was to determine the association between pre-stroke frailty and stroke severity in elderly patients with acute stroke. This cross-sectional study enrolled consecutive elderly patients with acute stroke. In total, 234 elderly patients with acute stroke (age: 75.7 years; 149 men, 85 women) Of these, the robust group comprised 76 patients, the pre-frailty group comprised 129 patients, and the frailty group comprised 29 patients. The prevalence of pre-stroke frailty was 12.4%. The present study indicated that the pre-stroke frailty was significantly associated with stroke severity in elderly patients with acute stroke. Additional study is needed to clarify the association between pre-stroke frailty and post-stroke prognosis (11).

The population is ageing, with the greatest proportional increase in those >80 years of age. Many of these people will be frail and at risk of stroke. Research has shown that the very old have much to benefit from hyperacute stroke intervention, but at the same time they suffer increased mortality. Their outcome following stroke and intervention is more often predicted by the presence of frailty rather than age alone. Intervention both in primary prevention and hyperacute stroke management needs to allow for preexisting morbidity and frailty in deciding what is and what is not appropriate, rather than an arbitrary decision on age. Frail older people are more likely to develop delirium and dysphagia combined with poor mouthcare and die, yet all of these issues are managed badly. Increased awareness of these complications of stroke in the frail older person is necessary (12).

We investigated the association between pre-stroke frailty status, 28-day and 1-year survival outcomes, and functional recovery after acute cerebral infarction. Clinical data were collected from 314 patients with acute cerebral infarction aged 65–99 years. A total of 261 patients completed follow-up in the survival cohort analysis and 215 patients in the functional recovery cohort analysis. Pre-stroke frailty status was assessed using the FRAIL score, the prognosis was assessed using the modified Rankin Scale (mRS), and disease severity using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Frailty was independently associated with 28-day mortality in the survival analysis cohort [hazard ratio (HR) = 4.30, 95% CI 1.35–13.67, $p = 0.014$]. However, frailty had no independent effect on 1-year mortality (HR = 1.47, 95% CI 0.78–2.79, $p = 0.237$), but it was independently associated with advanced age, the severity of cerebral infarction, and combined infection during hospitalization. Logistic regression analysis after adjusting for potential confounders in the functional recovery cohort revealed frailty, and the NIHSS score was significantly associated with post-stroke severe disability (mRS > 2) at 28 days. It was concluded that pre-stroke frailty is an independent risk factor for 28-day mortality and 28-day or 1-year severe disability. Age, NIHSS score and co-infection are likewise independent risk factors for 1-year mortality (13).

Some studies were conducted with the intention to evaluate the effect of frailty on quality of life after stroke. In this particular study including participants with mainly minor strokes, it was found that participants with frailty and pre-frailty reported lower levels of HRQoL at 3 and 18 months post-stroke compared to the robust participants. The robust participants reported fairly good HRQoL that remained stable over time, whereas participants with frailty experienced impaired HRQoL that continued to deteriorate for a long time after the stroke. Especially the functional domains were impaired and continued to deteriorate. Hence, the conception of frailty deserves a larger focus in stroke units in order to provide better personalized treatment, rehabilitation and care planning, and the implementation of routine frailty screening among older patients with acute stroke should be considered (14, 15).

PREVENTION OF BEING FRAIL

Preventing frailty or slowing its progression is an important aspect of maintaining overall health and well-being, especially as people age (16). While frailty is a complex condition influenced by a variety of factors, there are several steps that patients can take to reduce their risk of becoming frail or to manage frailty. Engage in regular physical activity, including strength training, aerobic exercise, and balance exercises (17). These activities can help maintain muscle mass, improve physical function and reduce the risk of frailty. Consume a well-balanced diet rich in fruits, vegetables, lean proteins, whole grains and healthy fats. Proper nutrition is essential for maintaining muscle strength and overall health. Adequate hydration is crucial for maintaining physical and cognitive function. Visiting family doctors for checkups and screenings

to monitor overall health can help identify and address medical conditions or risk factors that may contribute to frailty. Aim for a healthy body weight, as both obesity and extreme underweight can increase the risk of frailty. Smoking and excessive alcohol consumption can have detrimental effects on health (18). Quitting smoking and limiting alcohol can reduce risk of frailty. Quality sleep is essential for overall health and physical recovery (19). Staying socially connected with family and friends. Social isolation and loneliness can contribute to frailty, so maintaining a strong support system is important. Keeping the mind active by engaging in mentally stimulating activities such as reading and puzzles and learning new skills. Cognitive engagement can help maintain mental function (20, 21). Chronic stress can have negative effects on health. Practicing stress management techniques, such as meditation, yoga, or mindfulness, may reduce stress levels. It is important to note that frailty is a multifactorial condition, and there is no guaranteed way to prevent it entirely. However, by adopting a healthy lifestyle, staying physically and mentally active and addressing chronic health conditions, people can reduce their risk of becoming frail and improve their overall quality of life.

Altogether, frailty and stroke are interconnected, with each condition influencing the other. It is important to note that stroke recovery is possible for older individuals, and many older stroke patients can make significant progress with appropriate medical care, rehabilitation and support. A comprehensive and individualized approach to stroke management, including physical therapy, occupational therapy and medical management, can help improve outcomes for frail stroke patients. The involvement of a multidisciplinary healthcare team is crucial to address the unique needs and challenges that frail face in stroke recovery.

LITERATURE

1. *Tabue-Teguo M, Simo N, Gonzalez-Colaço Harmand M, et al. Frailty in elderly: a brief review. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2017; 15(2): 127–37.*
2. *Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007; 62(7): 722–7.*
3. *Rockwood K, Mitnitski A, Song X, et al. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. J Am Geriatr Soc. 2006; 54(6): 975–9.*
4. *Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56(3): M146–56.*
5. *Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, et al. A standard procedure for creating a frailty index. BMC Geriatr. 2008; 8: 24.*
6. *Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, et al. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. Age Ageing. 2014; 43(1): 10–2.*
7. *Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2018; 47(2): 193–200.*

8. Kim DJ, Massa MS, Potter CM, et al. Systematic review of the utility of the frailty index and frailty phenotype to predict all-cause mortality in older people. *Syst Rev.* 2022; 11(1): 187.
9. Palmer K, Vetrano DL, Padua L, et al. Frailty syndromes in persons with cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2019; 10: 1255.
10. Burton JK, Stewart J, Blair M, et al. Prevalence and implications of frailty in acute stroke: systematic review & meta-analysis. *Age Ageing.* 2022; 51(3): afac064.
11. Kanai M, Noguchi M, Kubo H, et al. Pre-stroke frailty and stroke severity in elderly patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29(12): 105346.
12. Smithard DG. Stroke in frail older people. *Geriatrics (Basel).* 2017; 2(3): 24.
13. Yang F, Li N, Yang L, et al. Association of pre-stroke frailty with prognosis of elderly patients with acute cerebral infarction: a cohort study. *Front Neurol.* 2022; 13: 855532.
14. Wæhler IS, Saltvedt I, Lydersen S, et al. Association between in-hospital frailty and health-related quality of life after stroke: the Nor-COAST study. *BMC Neurol.* 2021; 21(1): 100.
15. Proietti M, Cesari M. Frailty: What Is It? *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1216: 1–7.
16. Woolford SJ, Sohan O, Dennison EM, et al. Approaches to the diagnosis and prevention of frailty. *Aging Clin Exp Res.* 2020; 32(9): 1629–37.
17. de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, et al. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatr.* 2015; 15: 154.
18. Turner G, Clegg A, British Geriatrics Society, Age UK, Royal College of General Practitioners. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing.* 2014; 43(6): 744–7.
19. Garbarino S, Lanteri P, Sannita WG, et al. Circadian rhythms, sleep, immunity, and fragility in the elderly: the model of the susceptibility to infections. *Front Neurol.* 2020; 11: 558417.
20. Facal D, Burgo C, Spuch C, et al. Cognitive frailty: an update. *front psychol.* 2021; 12: 813398.
21. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, et al. Different cognitive frailty models and health- and cognitive-related outcomes in older age: from epidemiology to prevention. *J Alzheimers Dis.* 2018; 62(3): 993–1012.



prof. dr.

VIDA DEMARIN

dr. med., FAAN, FAHA, FEAN, FESO, FWSO

Full member of the Croatian Academy of Sciences and Arts and Head of its Department of Medical Sciences.

Professor Vida Demarin, MD, PhD, specialist in neuropsychiatry, graduated from the School of Medicine, University of Zagreb, Croatia.

She was Head of the Department of Neurology at the University Hospital Centre "Sestre Milosrdnice" in Zagreb from 2015. She is director of the International Institute for Brain Health.

She has authored around 1000 papers in national and international journals, several chapters in books and handbooks, and organised and participated in numerous symposia, conferences, and congresses. She is a founder and one of directors of Summer Stroke School, "Healthy Lifestyle and Prevention of Stroke and Other Brain Impairments" within the academic programme of the Interuniversity Centre in Dubrovnik and the president of the traditional Mind & Brain INPC in Pula.

She is a member of numerous national and international professional societies and she serves on various scientific advisory, editorial and review boards.

Due to her scientific life achievements, she is within the 2% of the world's scientists with the greatest influence on the profession. Through her professional and scientific work, she has significantly influenced the development of neurology and neuroscience in Croatia and the world, and has established fruitful cooperation with the world's most prestigious institutions, contributing to the WFN motto "There is no health without brain health!"



VLOGA MREŽE TELEKAP PRI BOLNIKIHZ MOŽGANSKO VENSKO TROMBOZO

THE ROLE OF THE TELEKAP NETWORK IN PATIENTS WITH CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS

Marija Šoštarič Podlesnik

POVZETEK

Tromboza venskih sinusov v možganih (CVT) je redka oblika možganske kapi, ki pogosteje prizadene mlajše posameznike, posebej mlajše ženske v rodni dobi. Klinična slika je raznolika in nihajoča z glavobolom kot vodilnim in najpogostejšim uvodnim simptomom. Pogoj za hitro in uspešno diagnostiko zahteva izkušenega klinika. Potrditev kliničnega suma omogočajo slikovne preiskave, kot so računalniška tomografska venografija (CTV), magnetnoresonančno slikanje (MRS) in magnetnoresonančna venografija (MRV), ter klasična angiografija, kadar omenjene slikovne preiskave klinične slike ne pojasnijo. Standardno izborno zdravljenje vključuje antikoagulacijsko terapijo z nizkomolekularnimi heparini in endovaskularnim/znotrajžilnim trombolitičnim zdravljenjem, ki pa ostaja v klinični praksi sporno in nasprotujoče. Znotrajmožganska krvavitev v sklopu prepoznane CVT ne predstavlja kontraindikacije za uporabo antikoagulantnih zdravil, kar je z dokazi podprt način zdravljenja. Bolniki s CVT imajo povečano tveganje za ponovne dogodke CVT in drugih venskih trombembolizmov. Takojšnji posvet s terciarnim centrom prek sistema TeleKap omogoča hitro odločanje glede diagnostike in ustrezne terapije, ki vključuje morebitno endovaskularno trombolitično zdravljenje, nujne nevrokirurške ukrepe ob nevarnih znakih povišanega intrakranialnega pritiska ter potrebe zdravljenja na oddelku za intenzivno nevrološko terapijo.

Ključne besede: antikoagulantno zdravljenje, magnetnoresonančna tomografija, magnetnoresonančna venografija, možganska kap, možganska krvavitev, možganska venska tromboza, računalniška tomografija brez kontrastnega sredstva in z njim, TeleKap.

SUMMARY

Cerebral venous sinus thrombosis (CVT) is a rare form of stroke that more frequently affects younger people, especially younger women of childbearing age. The clinical presentation is varied and fluctuating, with headache as the leading and most common initial symptom. The condition requires an experienced clinician for a rapid and successful diagnosis. Confirmation of the clinical suspicion is possible by imaging examinations such as computed tomographic venography (CTV), magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance venography (MRV), as well as conventional angiography when these imaging examinations cannot clarify the clinical picture. The standard treatment of choice includes anticoagulation therapy with low-

molecular-weight heparins and endovascular/intravascular thrombolytic therapy, which is still controversial and contradictory in clinical practice. Intracerebral haemorrhage in the setting of a recognized CVT is not a contraindication to the use of anticoagulant medication, which is an evidence-based treatment modality. Patients with CVT are at increased risk of recurrent CVT events and other venous thromboembolism. Immediate consultation with a tertiary centre via the Telestroke system allows for rapid decision-making regarding diagnosis and appropriate therapy, including possible endovascular thrombolytic therapy, emergency neurosurgical intervention for danger signs of increased intracranial pressure and the need for treatment in a neurological intensive care unit.

Key words: anticoagulant therapy, cerebral venous thrombosis, computer tomography – non and with contrast, intracranial haemorrhage, magnetic resonance imaging, magnetic resonance venography, stroke, telestroke.

UVOD

Možganska venska tromboza (cerebralna venska tromboza – CVT) je redka oblika možganske kapi (MK), ki je povezana s povečano smrtnostjo. Kaže se z zelo raznolikimi znaki in simptomi, ki se lahko pojavljajo tudi pri veliko drugih nevroloških boleznih. Zgodnja postavitve diagnoze in hitro zdravljenje izboljšata končni izid. Pogoj za optimalno obravnavo teh bolnikov je profesionalnost nevrološke in radiološke stroke.

OPREDELITEV IN EPIDEMIOLOGIJA

CVT je redka oblika venskih tromboembolizmov (VTE) s kliničnimi simptomi, ki so lahko glede na čas nastanka (1):

- akutni (znotraj 48 ur),
- subakutni (> 48 ur do 30 dni),
- kronični (\geq 1 mesec).

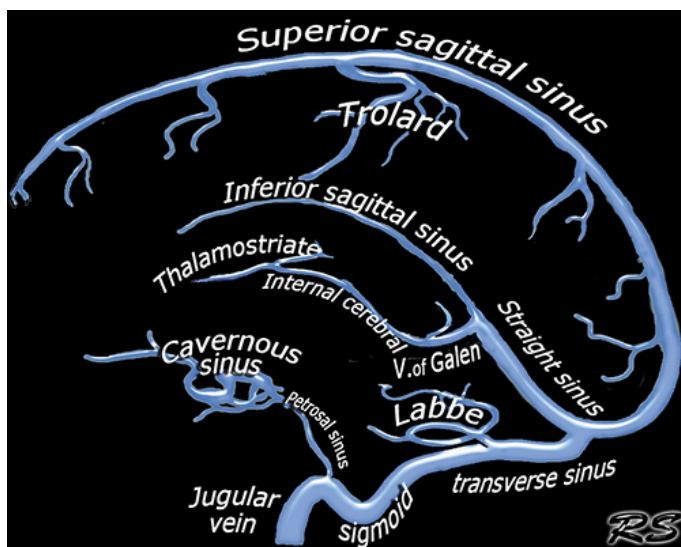
Incidenca CVT se je v zadnjih letih povečala, in sicer zaradi razpoložljivosti in razvoja slikovnih tehnik, ki omogočajo njeno zgodnjo prepoznavo. Avtopsijske serije kažejo incidenco tri do štiri primere/milijon, klinične serije pa desetkrat večje število primerov (2). Povečana pojavnost je med otroci, mladimi odraslimi, ženskami v rodni dobi ter v revnih deželah (3). Razmerje med ženskami in moškimi je ocenjeno na 3 : 1, kar predstavlja 0,5–1 % vseh MK (4, 5). Polovica vseh CVT je subakutnega tipa. Najpogosteje prizadeti so transverzni sinus (86 %), zgornji sagitalni sinus (62 %), ravni sinus (18 %), kortikalne vene (17 %), jugularne vene (12 %), vena Galeni in notranje možganske vene (11 %) (6).

ANATOMIJA VENSKEGA SISTEMA MOŽGANOV

Venski sistem možganov je razdeljen na povrhnji in globoki venski sistem (7–9). Za razliko od sistemskih ven možganske vene nimajo zaklopka in ne sledijo arterijskim povirjem.

Povrhnji venski sistem sestavljajo duralni sinusi in kortikalne vene. Drenirajo možgansko skorjo in povrhnjo belo možganovino. Dva glavna duralna sinusa sta zgornji sagitalni sinus (SSS – superior sagittal sinus) in kavernozi sinus (CS – cavernous sinus). SSS drenira v transversalni sinus (TS), nato v ravni sinus (straight sinus – SS). Kavernozi sinus drenira prek superiornega in inferiornega sinusa v transversni in sigmoidni sinus. Povrhnje kortikalne vene so superiorne in inferiorne drenažne vene (vena Labbe in silviana ali superficialna srednja možganska vena).

Globoki venski sistem vključuje ravni, lateralni in sigmoidni sinus, drenira globoke kortikalne vene (veno Galeni, interne možganske vene, bazalno ali Rosenthal veno, medularne in subependimalne vene). Te vene drenirajo bazalna jedra, zgornji del možganskega debla in globoko belino. Povrhnji in globoki venski sistemi se končno drenirajo v notranji jugularni veni (slika 1).



Slika 1. Anatomija venskega sistema možganov

Anatomy of cerebral venous system. The figure was reproduced with permission from the Radiology Assistant Web site (<http://www.radiologyassistant.nl/en/p4befac3e4691/cerebral-venous-thrombosis.html>).

DEJAVNIKI TVEGANJA

CVT je multifaktorska bolezen, v 85 % z najmanj enim dejavnikom tveganja (6) (glejte tabelo 1). Ti dejavniki tveganja so po navadi povezani z Virchowov trombotogeno triado – okvara žilne stene, staza krvi in hiperkoagulabilnost (5).

Protrombotični pogoji so najpogostejši in najpomembnejši dejavniki tveganja za CVT. Bolniki s podedovano trombofilijo imajo povečano tveganje za razvoj katere koli tromboze, vključno s CVT. Polimorfizem gena za protrombin G20210A, faktor V Leiden in antifosfolipidni sindrom so najpogostejši vzroki. Pomanjkanje proteinov C, S in antitrombina III so med manj pogostimi vzročnimi dejavniki (10).

Tabela 1. Dejavniki tveganja za razvoj CVT (10)

Dejavniki tveganja	Opis
Protrombotična stanja	Hereditarne: mutacija faktorja V Leiden, pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C/S in mutacija gena za protrombin G20210A
Okužbe	Intrakranialne: meningitis Sistemske: HIV, tuberkuloza in sepsa Lokalne: vnetje srednjega ušesa, mastoiditis, okužbe ust, sinusov ter glave in vratu
Mehanska travma	Poškodba glave Nevrokirurški posegi Katetrizacija jugularne vene Lumbalna punkcija
Vaskulitis	Sistemski lupus eritematosus Sjogrenov sindrom Temporalni arteritis Antifosfolipidni sindrom Obliteracijski tromboangiitis Wegenerjeva granulomatoza Bechetova bolezen
Intrakranialna patologija	Tumorji Arteriovenske malformacije Duralna fistula Venske anomalije
Hematološke bolezni	Esencialna trombocitemija Mieloproliferativne maligne bolezni Primarna in sekundarna policitemija Paroksizmalna nokturnalna hemoglobinurija
Sistemske bolezni	Dehidracija Maligne bolezni Bolezni ščitnice Sarkoidoza Debelost Nefrotski sindrom Vnetje črevesja
Zdravila	Hormonska terapija: tamoksifen, glukokortikoidi in androgeni Zaviralci angiogeneze: talidomid Hemostatska terapija Kemoterapija: ciklosporin in 1-asparaginaza

Prospektivna študija 465 žensk je odkrila 65 % primerov CVT z dejavniki tveganja, kot so nosečnost, puerperij, uporaba kontraceptivov in nadomestne hormonske terapije (11). Za ženski spol specifični dejavniki tveganja niso aplikabilni za pediatrično in starejšo populacijo (12, 13). Metaanaliza je pokazala, da so imele uporabnice kontraceptivov šestkrat večje tveganje za razvoj CVT v primerjavi s tistimi, ki niso uporabljale kontraceptivov. Ista študija je pokazala povečano tveganje tudi pri posameznikih s prisotnostjo polimorfizma za gen G20210A, pomanjkanjem faktorja V Leiden in hiperhomocisteinemijo (14). Povečano tveganje za CVT se je pokazalo tudi pri tistih s čezmerno telesno težo in pri tistih s hereditarno trombofilijo (15, 16).

Lokalna travma in infekcije vratu so najpogostejši infekcijski vzroki CVT. Zaradi lokalne kompresije so lahko vzrok tudi intrakranialne neoplazme ali direktna tumorska invazija sinusa (17). Retrospektivna študija terciarnega centra je pri 90 CVT-bolnikih pokazala kot verjeten vzrok poškodbo glave (v 14 %), infekcije na področju glave ali vratu (v 7 %) in možganske tumorje (v 8 %) (18).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika CVT je lahko nihajoča in raznolika, odvisna od lokacije in obsežnosti tromboze, bolnikove starosti ter osnovnega vzroka. Najpogostejši znaki so povezani s povišanim intrakranialnim pritiskom – glavobol, slabši vid in papiloedem, žariščni nevrološki izpadi, epileptični napadi ter encefalopatija. Neobičajne klinične prezentacije so subarahnoidna krvavitev, udarni glavobol, recidivne tranzitorne ishemične atake, tinitus, izoliran glavobol, v okviru tromboze kavernoznega sinusa lahko tudi prizadetost več možganskih živcev (4).

Glavobol

Glavobol ima več kot 80 % bolnikov s CVT. Lahko se pojavi izolirano ali pa skupaj z drugimi znaki, kot so bruhanje, papiloedem, izpadi vidnega polja, izguba vida, tinitus, lahko pareza abducensa. Izoliran pojav glavobola je prisoten pri bolnikih, ki hitro poiščejo pomoč zdravnika. Glavobol zaradi povišanega intrakranialnega pritiska se pojavi ob trombozi večjega sinusa (npr. sagitalnega sinusa). V tem primeru se glavobol razvije hitro, lahko nenadno in v obliki zelo hude bolečine, ki jo poslabša Valsalva, napenjanje ali ležeč položaj (19). Glavobol je lahko tudi udarni in oponaša SAH (20). Ob trombozi lateralnega sinusa se razvijejo znaki povišanega intrakranialnega pritiska, ki povzročijo sliko, podobno infekciji srednjega ušesa (vročina, sekrecija iz ušesa, bolečina na področju mastoida) (21).

Žariščni nevrološki izpadi

Najpogosteje se pojavi motorična oslabelost udov – monopareza, hemipareza ali tetrapareza (posebej pri trombozi globokega venskega sistema). Zelo redko se pri motoričnih izpadih pojavijo hkrati tudi vidni ali senzorični izpadi (22). Tromboza kavernoznega sinusa je po navadi povezana z infekcijo in povzroči okvaro ekstraokularnih gibov zaradi prizadetosti okulomotornega živca, abducensa in/ali trohlearnega živca. Kaže se z glavobolom, očesno bolečino, simptomi/znaki proptoze, hemoze, periorbitalnega edema in paralize gibov zrkel (23).

Epileptični napadi

Epileptični napadi so posebej v akutni fazi bolezni pogost pojav pri pacientih s CVT. Pogosteje jih beležimo pri bolnikih s hemoragičnimi supratentorialnimi lezijami, trombozo superiornega sagitalnega sinusa ali trombozo kortikalnih ven ter pri bolnikih z žariščnimi nevrološkimi izpadi (10). Prospektivna študija 194 bolnikov z akutno CVT je imela epileptične napade v 44 %, epileptični status pa v 13 %. Pri teh bolnikih je bil ob epileptičnih napadih pogost pojav Toddove pareze (24).

Encefalopatska klinična slika

Encefalopatska slika se pogosteje kaže pri starejši populaciji, in sicer s spremembo zavesti, mentalno spremenjenostjo, delirijem, apatijo ali diskonekcijskim sindromom. Pogosto so pridruženi epileptični napadi, obojestranski ali multifokalni izpadi. To je povezano s trombozo globokega venskega sistema in predstavlja hujšo klinično obliko CVT (12).

Povzetek kliničnih značilnosti pri CVT

Progresivni glavobol (89 %), epileptični napadi (39 %), pareze (37 %), papiloedema (28 %), spremenjeno mentalno stanje (22 %), afazija (19 %), stupor ali koma (14 %), diplopija (13,5 %), izpadi vidnega polja (13 %) (6).

Tromboza levega transverznega sinusa se lahko kaže z afazijo, tromboza sagitalnega sinusa pa z enostranskimi ali obojestranskimi motoričnimi izpadi in/ali žariščnimi oziroma generaliziranimi epileptičnimi napadi (20).

Tromboza izolirane kortikalne vene lahko povzroči glavobol, epileptične napade in žariščne nevrološke izpade (10).

Tromboza globokega venskega sistema s prizadetostjo centralnih področij in bilateralne talamične lezije lahko povzročajo motnje obnašanja, kot na primer

amnezijo, delirij in mutizem (25). Herniacija možganov lahko nastane zaradi velikih enostranskih infarktov ali krvavit, in sicer kot posledica kompresije diencefalona ali možganskega debla. Koma je posledica epileptičnih napadov, prizadetosti možganskega debla ali talamusa (23).

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE CVT

Prepoznavna CVT je otežena zaradi široke variabilnosti kliničnih slik.

Laboratorijske preiskave

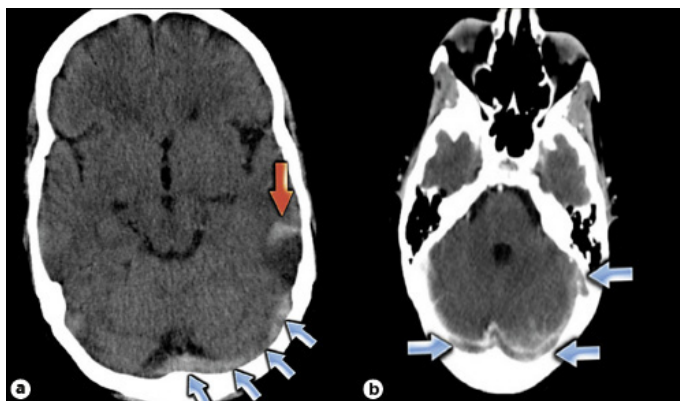
Bolniki s CVT naj opravijo teste kompletne krvne slike, razširjen metabolični panel in koagulacijske teste, kar omogoča prepoznavo možnih etioloških dejavnikov tveganja. Lumbalna punkcija je namenjena izključitvi morebitnih infekcijskih vzrokov (26).

Nevroradiološke preiskave

Nevroradiološke preiskave so zlati standard in nujni del diagnostike ter lokalizacije CVT. Slikanje možganskega venskega sistema je po priporočilu združenj American Heart Association (AHA) in American Stroke Association (ASA) indicirano pri bolnikih s kortikalno krvavitvijo nejasnega vzroka ali pri infarktih v multiplih arterijskih povirjih (11).

Računalniška tomografija (CT)

V diagnostiki CVT se za vse bolnike z glavobolom, žariščnimi nevrološkimi izpadi, spremenjenim mentalnim stanjem in epileptičnimi napadi najprej opravi nativni CT glave (10). V približno 30 % primerov je lahko CT glave normalen ali pokaže nespecifične abnormnosti. Normalen CT glave ne izključuje CVT (18). Nekontrastni CT glave lahko pokaže neposredne znake, kot na primer prisotnost strdka (vizualizira trombo v možganski veni in sinusih) oziroma lahko pokaže znak »vrvice« (string ali cord sign), pokaže pa lahko tudi posredne znake možganskega edema, učinka mase in znotrajmožganske krvavitve. Krvavitev se lahko kaže od majhne jukstakortikalne lezije do subarahnoidne krvavitve in velikih hemoragičnih infarktov. Kontrastni CT glave lahko pokaže neposredne znake, kot je »empty delta sign« (hipodenzni center obkrožen s trikotnim območjem kontrastnega obarvanja), in posredne znake, podobno kot nekontrastni CT (27, 28) (glej sliko 2).



Slika 2. Prikaz CVT s CT glave

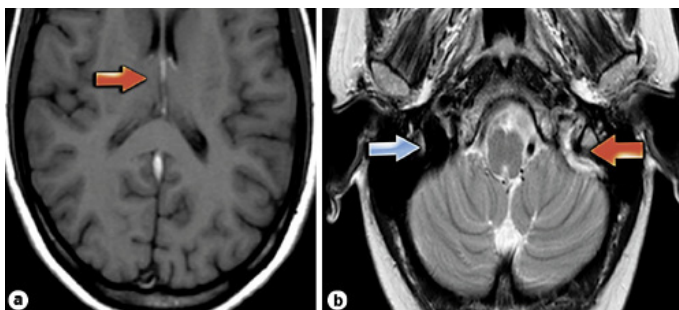
The figure was reproduced with permission from the Radiology Assistant website (<http://www.radiologyassistant.nl/en/p4befac3e4691/cerebral-venous-thrombosis.html>). **a** – Znak prisotnosti strdka (modri puščici, tromb v transversnem sinusu); hemoragični infarkt temporalnega lobusa (rdeča puščica); **b** – Empty delta znak (tromboza desnega in levega transversnega sinusa ter tromboza sigmoidnega sinusa).

CT-venografija (CTV)

Kontrastno CT-slikanje ven v možganih lahko pokaže polnitvene defekte v kortikalnih sinusih in venah ter tudi povečanje kolateralne venske drenaže in poudarjene stene ven (29). CTV ima 95-% senzitivnost pri subakutni ali kronični prezentaciji CVT (5). CTV ima manjšo diagnostično vrednost za trombozo kortikalnih ven (30). CTV je sicer hitra in relativno zanesljiva izbira slikovne preiskave, zlasti pri pacientih s kontraindikacijo za magnetnoresonančno slikovno (MRS) diagnostiko.

MR-slikanje (MRS) in MR-venografija (MRV)

MRS s kontrastnim sredstvom (KS) in MRV sta najbolj zaželena diagnostična modalnost v diagnostiki CVT. Pojavnost tromba na različnih MRS-sekvencah je časovno odvisna. Znotraj petih dni je tromb izointenziven na T1 in hipointenziven na T2 obteženih slikah. V 6 do 15 dneh je tromb hiperintenziven na T1 in T2 obteženih sekvencah. Po 15 dneh je tromb izointenziven na T1 in izo- ali hiperintenziven na T2 sekvencah. Po štirih mesecih ni abnormalnosti na T1, lahko pa so subtilne spremembe na T2 (31–33) (glejte sliko 3).



Slika 3. Časovno odvisen prikaz tromba na različnih sekvencah MR-slikanja možganov.

The figure was reproduced with permission from the Radiology Assistant website (<http://www.radiologyassistant.nl/en/p4befacb3e4691/cerebral-venous-thrombosis.html>). a – T1 obtežena slika: rdeča puščica; hiperintenziven signal zaradi tromboze; b – T2 obtežena slika: modra puščica – normalen pretok v desnem sigmoidnem sinusu in jugularni veni; rdeča puščica – hiperintenzivni signal zaradi tromboze.

Na MRS vidne spremembe so pri akutni obliki CVT posledica povečane vsebnosti deoksihemoglobina v trombu, spremembe pri subakutni obliki CVT pa so posledica povečane koncentracije methemoglobina (8). MRV je neinvazivna diagnostična modalnost, ki pri CVT omogoča prikaz odsotnosti normalnega pretoka v veni ali sinusu. MRV s KS je občutljivejša na »time-of-flight« MRV za detekcijo tromba v malih venah (34).

Digitalna subtrakcijska angiografija (DSA)

DSA je bila primarna diagnostična metoda prepoznave intrakranialnih venskih abnormnosti, vendar imata že nekaj časa prednostno vlogo neinvazivni CTV in MRS oziroma MRV. Še vedno je preiskava izbora, kadar ni mogoče opredeliti diagnoze po CTV ali MRV. DSA omogoča prepoznavo anatomskih variant, kot so podvojeni SSS, hipoplazija sprednjega dela SSS in hipoplazija ali aplazija transverznih sinusov. Prav tako se lahko pri DSA prepozna delne ali kompletne polnitvene defekte v sinusih ali venah, zapozneno praznjenje in dilatirano kolateralno cirkulacijo (10).

ZDRAVLJENJE CVT

Antikoagulacijsko zdravljenje

Antikoagulacijsko zdravljenje pri CVT omogoča topljenje strdka/tromba ter preprečuje širjenje oziroma nastajanje novih trombov. Rezultati manjših študij, ki so primerjale varnost in učinkovitost antikoagulacije s placebom, so pokazali dober učinek antikoagulacije pri bolnikih s CVT (35, 36). Metaanaliza teh študij je pokazala zmanjšanje stopnje slabih izidov pri bolnikih s CVT, ki so bili

zdravljeni s klasičnim heparinom ali nizkomolekularnimi heparini (NMH) (37). Trajanje antikoagulacije in uporaba neposrednih oralnih antikoagulantov je še vedno kontroverzna, ker ni razpoložljivih večjih randomiziranih kontroliranih študij.

Smernice European Stroke Organization (ESO) iz leta 2017, ki jih je potrdila tudi European Academy of Neurology (EAN), pri bolnikih s CVT priporočajo (38):

- Terapevtski odmerek heparina za vse bolnike, četudi imajo intrakranialno krvavitev.
- NMH se priporoča pred klasičnim nefrakcioniranim heparinom, razen v primeru alergije na NMH ali kadar se predvideva potreba/nuja po hitrem obratu antikoagulacijskega učinka.
- Smernice AHA/ASA priporočajo antikoagulacijo za tri do šest mesecev pri sproženi CVT in šest do dvanajst mesecev pri nesproženi CVT. Doživljenjska antikoagulantna terapija je indicirana pri recidivnih CVT, VTE po CVT ali CVT ob hudi trombofiliji, kjer naj bo ciljni INR (international normalized ratio) dva do tri (5).

Zdravljenje s trombolizo

Bolniki s CVT imajo dobro/boljše klinično izhodišče ob uporabi antikoagulantne terapije. Nekaterim bolnikom, ki se jim stanje poslabša kljub zdravljenju, naj bi se po smernicah AHA/ASA v terciarnih centrih ponudila dodatna izbira zdravljenja z znotrajžilno trombolizo (5). Trombolitično zdravljenje pomaga raztopiti strdek in odpre možganski sinus ali vene. Sistematični pregled 15 študij je sicer pokazal, da trombolitično zdravljenje pomembno poveča stopnjo velikih krvavitev (39). Potekajoča multicentrična, randomizirana kontrolirana študija naj bi pokazala, ali tromboliza dejansko izboljša končni izid pri bolnikih s hudo CVT in slabo prognozo (40). V bližnji prihodnosti naj bi omenjena študija omogočila boljše razumevanje uporabe trombolitikov pri CVT. Britanski komite za standarde v hematologiji priporoča uporabo endovaskularne trombolize kot zadnji izbor zdravljenja pri bolnikih, ki se ne odzovejo na antikoagulantno zdravljenje in imajo zaradi tega pričakovan usodni izid. Pri bolnikih s CVT in poslabšanjem stanja zaradi intrakranialne krvavitve trombolitično zdravljenje ni indicirano (41).

Simptomatsko zdravljenje

Obsega terapijo obvladovanja epileptičnih napadov in povišanega intrakranialnega pritiska, kar lahko privede do izgube vida in razvoja glavobola.

Kontrola epileptičnih napadov

Epileptični napadi se pojavijo pri vsaj 50 % bolnikov s CVT. Profilaktična uporaba antiepileptičnih zdravil ostaja po nekaterih študijah nasprotujoča (42). Prospektivna študija je pokazala, da so dokazana intrakranialna krvavitev, tromboza kortikalnih ven in žariščni nevroloških izpadi neodvisni napovedni dejavniki zgodnjega pojava epileptičnih napadov, kar kaže na korist uvedbe antiepileptične terapije (24). Tudi žariščni senzorični izpadi ter prikaz fokalnih področij edema ali infarktov (ishemičnih/hemoragičnih) predstavljajo napovedne dejavnike epileptičnih napadov pri CVT (43). Trajanje terapije ni opredeljeno, vsekakor pa naj zaščitno antiepileptično terapijo prejemajo bolniki s CVT v akutni fazi in ob pojavu epileptičnih napadov (38).

Zdravljenje povišanega intrakranialnega pritiska

Pojav možganskega edema je pri CVT pogost pojav. Blag edem se popravi ob antikoagulantnem zdravljenju, ker pride do zmanjšanja strdka, izboljšanja pretoka in znižanja intrakranialnega pritiska. Pri glavobolu se uporablja simptomatska analgetična terapija. Najpogostejši vzrok smrti pri CVT je transtentorialna herniacija možganov (44). Uporaba inhibitorjev karboanhidraze, kot je acetazolamid, pomaga pri nižanju intrakranialnega pritiska (IKP), zmanjša glavobol in preprečuje okvaro vida (45).

European Federation of Neurological Societies (EFNS) priporočajo (46):

- Lumbalno punkcijo se priporoča pred uvedbo antikoagulantne terapije, in sicer pri odsotnosti parenhimske patologije – velikih infarktov ali krvavitev, pri pacientih z intrakranialno hipertenzijo.
- Acetazolamid se lahko uporabi pri vztrajajočem papiloedemu.
- Pri pacientih, kjer tudi z recidivnimi lumbalnimi punkcijami in uporabo acetazolamida vztrajajo poslabšanja vida, so indicirani postopki lumboperitonealnega, ventrikuloperitonealnega šanta in fenestracije optičnega živca.
- Steroidna terapija je glede na razpoložljive znanstvene dokaze neučinkovita.
- Antiedematозна terapija naj obsega splošna načela zdravljenja povišanega IKP, ki vključujejo dvig glave za 30°, hiperventilacijo s ciljnimi $\text{PaCO}_2 = 30\text{--}35$ mmHg in intravensko terapijo z ozmotskimi diuretiki.
- Dekompresivna kraniektomija je priporočena pri pacientih s hudo trombozo ter grozečo herniacijo zaradi velike parenhimske lezije.

NOSEČNOST IN KONTRACEPCIJA

CVT med nosečnostjo ali v času puerperija ni kontraindikacija za bodoče nosečnosti (10). Ob pojavu CVT se uvede zdravljenje z NMH, ki naj traja vsaj še šest tednov po porodu. Vse oblike hormonske terapije/kontracepcije se morajo prekiniti, izjema je terapija s progesteronom.

ZDRAVLJENJE DEJAVNIKOV TVEGANJA

- **Antibiotiki** so potrebni pri sepsi ali drugih intra- oziroma ekstrakranialnih infekcijah.
- **Kemoterapija** naj se nadaljuje za določena specifična rakava obolenja.
- Takoj naj se preneha z **oralnimi kontraceptivi** in nadomestno hormonsko terapijo z izjemo terapije z izključno vsebnostjo progesterona (10).
- **Steroidi** so priporočeni pri pacientih z akutno CVT in Behcetovo boleznijo, vaskulitisi ali drugimi vnetnimi boleznimi, kot je sistemski lupus eritematosus (39).

VLOGA TELEKAPI PRI PREPOZNANI CVT

Nevrološka simptomatika CVT je pogojena z lokacijo trombotičnega procesa v venskem sistemu možganov. Patologija, ki jo odkrijemo pri slikanjih, omogoča prepoznavo ishemične ali hemoragične možganske kapi ter njenih neposrednih posledic (edema možganov, znakov grozeče herniacije, lokalne kompresije na optični živec, povišanega intrakranialnega pritiska in drugega). TeleKap nam omogoča, da lahko omenjena stanja diagnosticiramo in zdravimo optimalno. Prek sistema TeleKap se lahko opravi pregled opravljenih diagnostičnih slikanj, pri nejasni diagnozi pa je mogoč dogovor glede indikacije za DSA – klasično angiografijo. Pri pacientih z dokazano CVT lahko slednje predstavimo nevrologom v terciarni ustanovi, kjer se lahko ob hudi obliki CVT odločijo za endovaskularno trombolitično zdravljenje, intenzivistično zdravljenje v nevrološki intenzivni terapiji in opredelijo morebitno indikacijo za nevrokirurške posege.

ZAKLJUČEK

CVT je redka oblika možganskih kapi, ki pogosteje prizadene mlade, posebej ženske v rodni dobi. Klinična slika je raznolika s pojavom najpogostejšega vodilnega simptoma – glavobola, ki zahteva natančno diferencialno diagnostično obravnavo, da se stanje ne spregleda. Ob kliničnem sumu na CVT se uporabljajo nevroradiološke metode, kot so CTV/MRI/MRV ter cerebralna angiografija (DSA), kadar druge slikovne modalnosti ne omogočijo dokončne potrditve ali izključitve CVT. Antikoagulacija z NMH je standardni izbor zdravljenja, mnenja glede uporabe endovaskularne trombolize pa ostajajo nasprotujoča. Pri CVT intrakranialna krvavitev ne predstavlja kontraindikacije za uporabo antikoagulantnih zdravil. Pri pacientih s CVT je tveganje za ponovitvene venske tromboembolične dogodke povečano. TeleKap omogoča hitro, učinkovito, interdisciplinarno in napredno diagnostično/terapevtsko obravnavo zahtevnejših bolnikov s CVT.

LITERATURA

1. Alvis-Miranda HR, Milena Castellar-Leones S, Alcalá-Cerra G, et al. Cerebral sinus venous thrombosis. *J Neurosci Rural Pract.* 2013; 4 (4): 427–38.
2. Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update. *Neurologia.* 2011; 26 (8): 488–98.
3. Ferro JM, Canhão P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management. *Curr Cardiol Rep.* 2014; 16 (9): 523.
4. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol.* 2007; 6 (2): 162–70.
5. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42 (4): 1158–92.
6. Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004; 35 (3): 664–70.
7. Zivadinov R, Chung CP. Potential involvement of the extracranial venous system in central nervous system disorders and aging. *BMC Med.* 2013; 11: 260.
8. Dmytriw AA, Song JSA, Yu E, et al. Cerebral venous thrombosis: state of the art diagnosis and management. *Neuroradiology.* 2018; 60 (7): 669–85.
9. Meder JF, Chiras J, Roland J, et al. Venous territories of the brain. *J Neuroradiol.* 1994; 21 (2): 118–33.
10. Ferro JM, Canhão P, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis. *Presse Med.* 2016; 45 (12 Pt 2): e429–50.
11. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke.* 2009; 40 (7): 2356–61.
12. Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke.* 2005; 36 (9): 1927–32.
13. deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001; 345 (6): 417–23.
14. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* 2006; 107 (7): 2766–73.
15. Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S, et al. Risk of cerebral venous thrombosis in obese women. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (5): 579–84.
16. de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, et al. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ.* 1998; 316 (7131): 589–92.
17. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand.* 2009; 119 (1): 1–16.
18. Giladi O, Steinberg DM, Peleg K, et al. Head trauma is the major risk factor for cerebral sinus-vein thrombosis. *Thromb Res.* 2016; 137: 26–9.
19. Schaller B, Graf R. Cerebral venous infarction: the pathophysiological concept. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 18 (3): 179–88.
20. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Cerebral venous thrombosis: a challenging neurologic diagnosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017; 35 (4): 869–78.
21. Teichgraeber JF, Per-Lee JH, Turner JS. Lateral sinus thrombosis: a modern perspective. *Laryngoscope.* 1982; 92 (7 Pt 1): 744–51.
22. Turner SE, Parry-Jones AR, Punter M, et al. Cerebral venous thrombosis—a primer for the haematologist. *Blood Rev.* 2015; 29 (1): 45–50.
23. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med.* 2005; 352 (17): 1791–8.

24. Masuhr F, Busch M, Amberger N, et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol.* 2006; 13 (8): 852–6.
25. Kothare SV, Ebb DH, Rosenberger PB, et al. Acute confusion and mutism as a presentation of thalamic strokes secondary to deep cerebral venous thrombosis. *J Child Neurol.* 1998; 13 (6): 300–3.
26. Canhão P, Abreu LF, Ferro JM, et al. Safety of lumbar puncture in patients with cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol.* 2013; 20 (7): 1075–80.
27. van Dam LF, van Walderveen MAA, Kroft LJM, et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis: a critical review. *Thromb Res.* 2020 Mar 19; 189: 132–9.
28. Coutinho JM, van den Berg R, Zuurbier SM, et al. Small juxtacortical hemorrhages in cerebral venous thrombosis. *Ann Neurol.* 2014; 75 (6): 908–16.
29. Rodallec MH, Krainik A, Feydy A, et al. Cerebral venous thrombosis and multidetector CT angiography: tips and tricks. *Radiographics.* 2006 Oct; 26 (Suppl 1): S5–3.
30. Linn J, Michl S, Katja B, et al. Cortical vein thrombosis: the diagnostic value of different imaging modalities. *Neuroradiology.* 2010; 52 (10): 899–911.
31. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics.* 2006; 26 (Suppl 1): S19–3.
32. Bergui M, Bradac GB. Clinical picture of patients with cerebral venous thrombosis and patterns of dural sinus involvement. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 16 (3): 211–6.
33. Idbaih A, Boukobza M, Crassard I, et al. MRI of clot in cerebral venous thrombosis: high diagnostic value of susceptibility-weighted images. *Stroke.* 2006; 37 (4): 991–5.
34. Ganeshan D, Narlawar R, McCann C, et al. Cerebral venous thrombosis-A pictorial review. *Eur J Radiol.* 2010; 74 (1): 110–6.
35. De Bruijn SFTM, Stam J; for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke.* 1999; 30 (3): 484–8.
36. Stam KM, Villringer A, Meister, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet.* 1991; 338 (8767): 597–600.
37. Stam J, de Bruijn SFTM, deVeber G. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 4 (8): CD002005.
38. Stam JM, Bousser MG, Canhão P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis: endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2017; 24 (10): 1203–13.
39. Dentali F, Squizzato A, Gianni M, et al. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost.* 2010; 104 (5): 1055–62.
40. Coutinho JM, Ferro JM, Zuurbier SM, et al. Thrombolysis or anticoagulation for cerebral venous thrombosis: rationale and design of the TO-ACT trial. *Int J Stroke.* 2013; 8 (2): 135–40.
41. Tait C, Baglin T, Watson H, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol.* 2012; 159 (1): 28–38.
42. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, et al. Cerebral venous thrombosis 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol.* 2003; 250 (1): 29–35.
43. Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, et al. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15 (1–2): 78–83.
44. Neves JM, Canhão P, Bousser MG, et al. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke.* 2008; 39 (4): 1152–8.
45. Kalita J, Chandra S, Misra UK. Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis. *Seizure.* 2012; 21 (8): 639–42.
46. Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol.* 2010; 17 (10): 1229–35.



prim. mag.

MARIJA ŠOŠTARIČ PODLESNIK

dr. med., nevrologinja

Prim. mag. Marija Šoštarich Podlesnik, dr. med., sem na Medicinski fakulteti v Ljubljani diplomirala leta 1993.

Specialistični izpit iz nevrologije sem opravila leta 2000 v Ljubljani. Od leta 1995 sem bila ves čas zaposlena na Nevrološkem oddelku v Splošni bolnišnici Celje, kjer sem bila od ustanovitve Enote za možgansko kap (EMK) od leta 2008 do leta 2012 vodja EMK. Od leta 2012 do leta 2014 sem bila zaposlena na Nevrološki kliniki, na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center, kjer sem lahko poglobljala področje vaskularne nevrologije.

Z nevrosonologijo se subspecialistično ukvarjam že 18 let. Tečaj nevrosonologije sem najprej opravila leta 2005 v Ljubljani, nato pa sem leta 2007 opravila še dodatno izpopolnjevanje v Zagrebu.

Od marca 2014 do aprila 2023 sem bila predstojnica Nevrološkega oddelka v SB Celje. Ves čas sem bila glavna mentorica specializantom nevrologije. Prav tako sem bila do leta 2023 habilitirana kot asistentka za področje nevrologije na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (MF UL). Leta 2016 sem zaključila znanstveni magistrski študij na področju nevroznanosti na MF UL. Sodelovala sem v več študijah s področja možganske kapi. Redno predavam na slovenskih simpozijih o glavobolu/migreni in možganski kapi. Leta 2020 sem pridobila naziv primarijka. Od julija 2023 sem kot specialistka nevrologije delno zaposlena na specialistični kliniki Dvorec Lanovž in delno v Železniškem zdravstvenem domu v Ljubljani. Na obeh lokacijah opravljam specialistične preglede in UZ precerebralnega žilja.

Sodelujem tudi v komisijah na specialističnih izpitih, prav tako sem članica Razširjenega strokovnega kolegija za nevrologijo pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije.

UVAJANJE NE-VITAMIN K ORALNIH ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL PRI STAROSTNIKI INTRODUCTION OF NON-VITAMIN K ORAL ANTICOAGULANT DRUGS IN THE ELDERLY

Senta Frol

POVZETEK

Predpisovanje antikoagulacijskega zdravljenja (AKZ) pri starostnikih z atrijsko fibrilacijo (AF) je izjemno pomembna tema, saj ima ta populacija bolnikov največ koristi od uvajanja AKZ. V naši raziskavi smo ugotavljali učinkovitost in varnost ne-vitamin K oralnih antikoagulantnih (NOAK) zdravil v sekundarni preventivi ishemične možganske kapi (IMK) ter raziskali povezavo z geriatričnim funkcionalnim stanjem teh bolnikov. Dokazali smo učinkovitost NOAK pri starostnikih, večje krvavitve (predvsem iz prebavil) so se pojavljale nekoliko pogosteje. Velikega pomena pred uvedbo NOAK je funkcionalna ocena starostnika.

Ključne besede: funkcionalna ocena, možganska kap, ne-vitamin K oralna antikoagulacijska zdravila, starostniki.

SUMMARY

The prescription of anticoagulation therapy (ACT) in elderly patients with atrial fibrillation (AF) is an extremely important topic, as this patient population benefits most from its introduction. In our research, we determined the effectiveness and safety of direct oral anticoagulant (DOAC) therapy in the secondary prevention of ischaemic stroke and investigated the correlation with the geriatric functional status of these patients. We confirmed the DOAC efficacy in the elderly; major bleeding (mainly from the gastrointestinal tract) occurred slightly more often. The functional assessment of the elderly is of great importance before DOAC initiation.

Key words: elderly, functional status, non-vitamin K oral anticoagulants, stroke.

UVOD

Starost je najpomembnejši neodvisni dejavnik tveganja za razvoj ishemične možganske kapi (IMK) (1). Incidenca atrijske fibrilacije (AF), ki je eden od drugih najpomembnejših dejavnikov tveganja za razvoj IMK, narašča s starostjo in je pri bolnikih, starejših od 80 let, večja od 15 % (2). Nedavna študija je poročala o nenehnem povečevanju incidence AF, ki je bila dokaj statična pri mlajših bolnikih, vendar se je znatno povečala pri bolnikih, starih ≥ 75 let (2), kljub visoki incidenci AF pa je manj verjetno, da bodo starejši ljudje z AF prejeli peroralno



antikoagulantno zdravljenje (AKZ) za preprečevanje IMK, čeprav vemo, da ima to zdravljenje največ koristi (3). Zaskrbljenost glede visokega tveganja za razvoj krvavitev, povezanih z AKZ, temelji na študijah, ki so pokazale, da se s starostjo poveča tveganje za resne krvavitve pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom (4).

Randomizirane klinične raziskave (RKR) in poznejše metaanalize so nedvomno pokazale, da so ne-vitamin K oralna antikoagulacijska (NOAK) zdravila učinkovitejša ali vsaj neinferiorna od varfarina pri preprečevanju IMK pri bolnikih z AF in hkrati zanesljivo varnejša (5–8). NOAK so zato postali prva izbira zdravljenja pri bolnikih z AF tako v primarni kot sekundarni preventivi IMK. Sedanje smernice ne priporočajo aspirina za preprečevanje IMK pri bolnikih z AF, vendar študije kažejo, da še vedno precejšen delež bolnikov, predvsem starostnikov z AF, prejema aspirin namesto NOAK (9). Pri predpisovanju aspirina v preventivi IMK pri starostnikih z AF se moramo zavedati, da rezultati nedavne metaanalize RKR, v kateri so primerjali NOAK in aspirin za preprečevanje IMK pri bolnikih z AF, ne podpirajo učinkovitosti ali varnosti aspirina (10). Na žalost so RKR (5–7) in kohortne študije (11–14), ki podpirajo uporabo NOAK v preprečevanju IMK pri bolnikih z AF, vključevale bolnike s povprečno starostjo 70–74 let, nedavna metaanaliza RKR (15) pa je pokazala, da sta bili učinkovitost in varnost NOAK primerljivi pri starejših (≥ 75 let) in mlajših (< 75 let) bolnikih.

IZKUŠNJE KLINIČNEGA ODDDELKA ZA VASKULARNO NEUROLOGIJO IN INTENZIVNO NEUROLOŠKO TERAPIJO (KO VNINT) PRI PREDPISOVANJU NOAK PRI STAROSTNIKI

Namen naše raziskave je bil opredeliti učinkovitost in varnost NOAK pri zelo starih bolnikih (≥ 80 let), ki so utrpeli IMK ali prehodni možgansko-žilni dogodek (TIA).

V študijo so bili vključeni vsi ≥ 80 -letni bolniki z anamnezo TIA ali IMK, ki smo jim med decembrom 2012 in majem 2020 predpisali NOAK zaradi nevalvularne AF na KO VNINT. Raziskava je bila retrospektivna. Hkrati smo bolnike tudi natančno ocenili z oceno geriatričnega funkcionalnega statusa. Dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban (edoksaban v Sloveniji takrat še ni bil na voljo) smo predpisali po navodilih za zdravilo (povzetek glavnih značilnosti zdravila; SmPC). NOAK je izbral lečeči nevrolog. Bolnike smo klinično nevrološko spremljali, skrbno beležili vsak zaplet zdravljenja.

V decembru 2020 smo kontaktirali podskupino bolnikov, ki smo jim med januarjem 2018 in majem 2020 predpisali NOAK, ter njihov funkcionalni status in stopnjo neodvisnosti pri vsakodnevnih aktivnostih ocenili z Barthelovim indeksom (BI). Bolniki so veljali za neodvisne, če je bil BI 100, rahlo odvisne z BI 99–91, zmerno odvisne ob oceni BI 90–61, močno odvisne z BI 60–21 in popolnoma odvisne ob oceni BI < 21 .

Primarni cilj raziskave so bile ponovne IMK ali TIA, velike krvavitve, znotrajlobanjske krvavitve (ZLK) in smrt. Sekundarni cilj raziskave je bila ocena geriatričnega funkcionalnega statusa pri teh bolnikih.

Med decembrom 2012 in majem 2020 smo 353 bolnikom z nevalvularno AF, starim 80 let ali več, predpisali NOAK v sekundarni preventivi IMK. Povprečni čas spremljanja bolnikov je bil $2,5 \pm 1,8$ leta. V obdobju opazovanja je 41 bolnikov prenehalo s prejemanjem NOAK – 15 zaradi hemoragičnih dogodkov in 26 zaradi nejasnega vzroka.

Ponovno IMK je utrpelo 24 bolnikov (6,8 %) z letno incidenco 2,86 %/leto. Povprečni čas med predpisovanjem zdravila in ponovno IMK je znašal 21 mesecev.

Večjo krvavitev je utrpelo 40 bolnikov (11,3 %) z letno incidenco 4,62 %/leto. Povprečni čas med predpisovanjem zdravila in pojavom krvavitve je znašal 30 mesecev. Med njimi je bilo 31 primerov (78 %) krvavitev v prebavila, ZLK je utrpelo 5 bolnikov (12,5 %), hematurijo dva bolnika (5 %), en bolnik (2,5 %) je utrpel hemotoraks in en bolnik (2,5 %) hifemo. Večje krvavitve so bile usodne v dveh primerih (5 %), oba bolnika sta utrpela ZLK, v 14 primerih (35 %) pa so zaradi večjih krvavitev prekinili zdravljenje z NOAK. Letna incidenca ZLK je bila 0,57 %.

V obdobju opazovanja je umrlo 126 bolnikov (35,7 %). Celotna umrljivost je znašala 15,0 %/leto. Povprečna starost ob nastopu smrti je bila $87,7 \pm 4,0$ leta.

93 bolnikov je bilo ocenjenih s funkcionalno oceno po BI. 61,9 % bolnikov je bilo le malo odvisnih ali neodvisnih pri dnevnih aktivnostih, zmerno odvisnih je bilo 14,4 %, hudo odvisnih 14,0 %, popolnoma odvisnih pa je bilo 9,7 % bolnikov.

Naši bolniki s povprečno starostjo 84,9 leta so bili torej v povprečju približno 10 let starejši od bolnikov, vključenih v RKR, kot so RE-LY (5), ROCKET-AF (6) in ARISTOTLE (7). V raziskavi smo nedvomno ugotovili in potrdili, da je bila učinkovitost NOAK v sekundarni preventivi IMK primerljiva z rezultati RKR, ki so vključevale znatno mlajše bolnike. Večje krvavitve so se pojavljale pogosteje, vendar je bila incidenca ZLK primerljiva. Geriatrična funkcionalna ocena BI je pokazala visoko stopnjo funkcionalne neodvisnosti ali le rahlo odvisnost pri naših bolnikih.

Letna incidenca IMK ali TIA (2,9 %/leto) je bila primerljiva z incidenco, poročano v analizah podskupin bolnikov z anamnezo IMK ali TIA v raziskavah RE-LY, ROCKET-AF in ARISTOTLE (16–18). Na podlagi naših rezultatov lahko trdimo, da so NOAK podobno učinkoviti pri zelo starih v primerjavi z mlajšimi bolniki v sekundarni preventivi IMK.

V naši raziskavi smo ugotavljali, da je bila incidenca velikih krvavitev (predvsem iz prebavil), ne pa ZLK, višja kot v raziskavah RE-LY, ROCKET-AF in ARISTOTLE (16–18), pri čemer naj še enkrat poudarim, da so bili naši bolniki bistveno starejši kot bolniki, vključeni v RKR. Kljub višji incidenci velikih krvavitev pa večina teh bolnikov ni imela slabega izhoda zdravljenja. Na tem mestu je vredno poudariti, da je pri starejših bolnikih, pri katerih uvajamo NOAK, pomembno aktivno iskanje okultnih krvavitev iz prebavil.

Celotna letna stopnja umrljivosti v naši študiji je znašala 15,0 %, kar je razmeroma visoko v primerjavi z rezultati umrljivosti pri mlajših bolnikih z anamnezo IMK ali TIA, vključenih v raziskave RE-LY, ROCKET-AF in ARISTOTLE (16–18). Višja umrljivost v naši kohorti bolnikov je bila pričakovana ob bistveno višji starosti naših bolnikov (povprečna starost ob smrti v naši študiji je bila 87,7 leta).

Izjemnega pomena v naši raziskavi je funkcionalna ocena po BI. V raziskavi smo pokazali, da so bili bolniki zelo funkcionalni in v veliki meri neodvisni ali le malo odvisni od pomoči drugih pri vsakodnevni aktivnostih, iz česar lahko sklepamo, da je ocena po BI dober pokazatelj ustreznosti uvajanja NOAK pri starejši populaciji bolnikov.

Vrsta in odmerek NOAK sta bila odločitev lečečega nevrologa. Najpogosteje predpisani NOAK je bil dabigatran (56,9 %), sledil mu je apiksaban (35,7 %). Rivaroksaban je bil predpisan le v 7,4 % primerov. Apiksaban je bil statistično značilno pogosteje predpisan pri bolnikih, pri katerih smo NOAK uvedli od januarja 2018 do maja 2020. Dodam naj še, da smo v istem obdobju bistveno večkrat predpisali standardni odmerek NOAK, in sicer apiksaban.

SKLEPNE MISLI, SPOROČILO ZA DOMOV

NOAK so zdravila prvega izbora pri bolnikih s kardioembolično IMK. V vsakodnevni klinični praksi na KOVNINT smo z raziskavo dokazali, da so NOAK, predvsem dabigatran in apiksaban, enako učinkoviti v preprečevanju IMK v sekundarni preventivi tudi pri starejših bolnikih. Incidenca velikih krvavitev (predvsem iz prebavil) je bila sicer pogostejša pri starostnikih, a večina le-teh ni imela slabega izhoda zdravljenja. Pri starejših je pred uvajanjem NOAK še toliko pomembneje aktivno iskanje morebitnih okultnih krvavitev iz prebavil ter po uvedbi NOAK pogostejše klinično spremljanje. Pri uvajanju NOAK igra zelo pomembno vlogo funkcionalna ocena bolnika, v naši raziskavi smo bolnike ocenjevali z BI. Starejši bolniki, ki so neodvisni ali malo odvisni od tuje pomoči, so zanesljivo dobri kandidati za varno in učinkovito uvajanje NOAK. Geriatrični funkcionalni status bi bil zelo smiselna in dobra ocena pri odločanju glede uvedbe/neuvedbe NOAK v vsakodnevni klinični praksi pri tej populaciji bolnikov.

LITERATURA

1. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 827–37.
2. Lane DA, Skjøth F, Lip GY, et al. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6: e005155.
3. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007; 69: 546–54.
4. Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke.* 2009; 40: 1410–6.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361;1139–51.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883–91.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365. 981–92.
8. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Stroke.* 2017; 12(6): 589–96.
9. Sur, N. B.; Wang, K.; Di Tullio, M. R.; Gutierrez, C. M.; Dong, C.; Koch, S.; et al. Disparities and temporal trends in the use of anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation. *Stroke.* 2019; 50(6): 1452–9.
10. Sagris D, Leventis I, Georgiopoulos G, et al. Bleeding risk comparison between direct oral anticoagulants at doses approved for atrial fibrillation and aspirin: systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Eu J Int Med.* 2020; 79: 31–6.
11. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2017; 356: j510.
12. Staerk L, Gerds TA, Lip GYH, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J. Intern. Med.* 2018; 283: 45–55.
13. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Two-year follow up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: global registry on long-term antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J.* 2018; 198: 55–63.
14. Bassand JP, Acetta G, Camm AJ, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2882–9.
15. Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch. Gerontol Geriatr.* 2019; 81: 209–14.
16. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, RE-LY study group. et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2012; 9: 1157–63.
17. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 315–22.
18. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 503–11.



doc. dr.

SENTA FROL

dr. med., nevrologinja

Born 1978 in Ljubljana, Slovenia. Completed studies at the University of Medicine Ljubljana in 2002 with the award for excellent student. In 2010 finished neurology residency and working as a neurologist at the Department of Vascular Neurology, University Medical Center Ljubljana since 2010. In 2015 became a Master of Science with the thesis 'Usage of novel oral anticoagulants in patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack'. In 2021 finished PhD study with the thesis »Influence of factors affecting the occurrence and outcome of stroke in patients treated with direct oral anticoagulant drugs.« In October 2022 became assistant professor of Neurology. Since year 2012 working also as assistant in neurology at the Medical Faculty Ljubljana and became a member of the Medical Faculty (position: assistant) in September 2023.



VLOGA EDOKSABANA V SEKUNDARNI PREVENTIVI MOŽGANSKE KAPI

THE ROLE OF EDOXABAN IN THE SECONDARY PREVENTION OF STROKE

Matija Zupan

POVZETEK

Neposredni oralni antikoagulantni (NOAK) so zaradi nedvomnih prednosti v zadnjem desetletju korenito posegli v zdravljenje bolnikov z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf). Edoksaban, zaviralec aktiviranega koagulacijskega faktorja X (FXa), je indiciran za preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri bolnikih z NVAf. Edoksaban je bil v randomiziranih nadzorovanih raziskavah podobno učinkovit v preprečevanju ishemične možganske kapi (IMK) in povezan z nižjim tveganjem za krvavitve, zlasti znotrajlobanjske, kot antagonist vitamina K (VKA). Bolniki po IMK imajo večjo absolutno korist pri zdravljenju z edoksabanom kot z VKA v primerjavi z bolniki brez predhodne IMK. Raziskave resničnega življenja potrjujejo učinkovitost in varnost edoksabana v rutinski klinični praksi zlasti pri starejših, krhkih bolnikih in pri tistih s pridruženimi boleznimi, kot so kronična ledvična bolezen, srčno popuščanje, sladkorna bolezen in pretekle velike krvavitve. Standardni odmerek je 60 mg edoksabana enkrat dnevno, odmerek 30 mg pa priporočajo pri izpolnjenem vsaj enem od treh dobro definiranih meril. Izkazalo se je, da sta oba odmerka učinkovita in varna za svojo skupino bolnikov. Čeprav neposrednih primerjav med NOAK ne gre pričakovati, pa nekatere opazovalne raziskave kažejo, da bi edoksaban v rutinski klinični praksi utegnil imeti boljši varnostni profil in učinkovitost od nekaterih drugih NOAK. Zaradi odmerjanja le enkrat na dan je pri edoksabanu pričakovati boljšo adherenco in persistenco pri zdravljenju, ki odločilno vplivata na učinkovitost zdravljenja v rutinski klinični praksi. Čeprav protiučinkovina za zaviralce FXa, andeksanet alfa, še ni registrirana za izničenje učinka edoksabana v primeru življenja ogrožajoče krvavitve, pa podatki iz raziskav kažejo, da protiučinkovina zniža aktivnost edoksabana in pripomore k učinkoviti hemostazi primerljivo kot pri drugih zaviralcih FXa.

Ključne besede: antikoagulacijsko zdravljenje, edoksaban, možganska kap, neposredni oralni antikoagulantni, sekundarna preventiva.

SUMMARY

Due to their undoubted advantages, non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) have radically changed the management of patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf). Edoxaban, an inhibitor of activated coagulation factor X (FXa), is indicated for the prevention of thromboembolic complications in patients with NVAf. In randomized controlled trials, edoxaban showed similar efficacy to vitamin K antagonists (VKAs) in preventing ischaemic stroke (IS) and

was associated with a lower risk of bleeding, particularly intracranial, than VKAs. Patients after IS have a greater absolute benefit from treatment with edoxaban than with VKA compared to patients without previous IS. Real-life studies support the effectiveness and safety of edoxaban in routine clinical practice, particularly in the elderly, frail patients and those with co-morbidities such as chronic kidney disease, heart failure, diabetes and history of major bleeding. The standard dose is 60 mg of edoxaban once daily, and a dose of 30 mg is recommended when at least one of three well-defined criteria is met. Both doses have been shown to be effective and safe for their patient population. Although direct comparisons between NOACs are not expected, some observational studies suggest that edoxaban may have a better safety profile and effectiveness than some other NOACs in routine clinical practice. Due to only once-daily dosing, better adherence and persistence in treatment can be expected with edoxaban, which decisively influences the effectiveness of treatment in routine clinical practice. Although the antidote for FXa inhibitors, andexanet alfa, has not yet been registered to reverse the effect of edoxaban in the case of life-threatening bleeding, research data shows that andexanet alfa reduces the activity of edoxaban to an extent comparable to other FXa inhibitors and contributes to effective haemostasis.

Key words: anticoagulation treatment, edoxaban, non-vitamin K oral anticoagulants, secondary prevention, stroke.

UVOD

Neposredni oralni antikoagulanti (NOAK) so korenito spremenili preventivo trombemboličnih zapletov nevalvularne atrijske fibrilacije (NVAF) – ishemične možganske kapi (IMK) in sistemskih emboličnih dogodkov (SED). NOAK imajo vsaj primerljivo učinkovitost v preprečevanju trombembolizmov kot antagonist vitamina K (VKA), hkrati pa so povezani s pomembno manjšim tveganjem za znotrajlobanjske krvavitve (ZLK) (1–4). V metaanalizi štirih randomiziranih nadzorovanih raziskav (RNR) NOAK faze III so pokazali relativno zmanjšanje tveganja ZLK za 51 % in smrtnosti za 10 % v primerjavi z VKA (5). Med prednostmi NOAK velja omeniti fiksno odmerjanje in manjše tveganje za interakcije z zdravili in hrano.

Edoksaban, neposredni reverzibilni selektivni oralni zaviralec aktiviranega koagulacijskega faktorja X (FXa), je NOAK, ki je v klinično prakso prispel kot zadnji (leta 2015) in je v Sloveniji na voljo od oktobra 2021. V registracijski RNR ENGAGE AF-TIMI 48 (angl. Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) je bil edoksaban v primerjavi z VKA neinferoren v preprečevanju IMK in SED, hkrati pa je bil povezan z nižjim tveganjem za krvavitve, ZLK in druge neto klinične izide (2). Edoksaban je bil povezan z bistveno redkejšim pojavljanjem hemoragičnih oblik možganske kapi (2).

Edoksaban je indiciran za preprečevanje IMK in SED pri odraslih bolnikih z NVAF, ki imajo enega ali več dejavnikov tveganja, kot so kongestivno srčno popuščanje, arterijska hipertenzija, starost ≥ 75 let, sladkorna bolezen, predhodna IMK ali prehodna možganska ishemija (angl. transient ischemic attack, TIA) (6). Priporočeni odmerek je 60 mg edoksabana enkrat na dan. Odmerek 30 mg edoksabana enkrat na dan priporočajo bolnikom z **enim ali več** od naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerna ali huda okvara ledvic (očistek kreatinina 15–50 ml/min), telesna masa ≤ 60 kg ali sočasna uporaba katerega od naslednjih inhibitorjev P-glikoproteina – ciklosporina, dronedarona, eritromicina ali ketokonazola (6). Pri sočasni uporabi amiodarona, kinidina ali verapamila ni potrebno zmanjševanje odmerka edoksabana. Edoksaban se lahko zaužije s hrano ali brez nje. Če bolnik ne more pogoltniti celih tablet, jih je mogoče zdrobiti, zdrobljene pa so stabilne do štiri ure in jih je mogoče zmešati z vodo ali jabolčno čežano ali pa jih suspendirati v majhni količini vode ter jih aplicirati prek gastrične sonde, ki jo je treba nato izprati z vodo (6).

Glede na to, da nevrologi v Sloveniji z edoksabanom še nimamo veliko kliničnih izkušenj, v prispevku predstavljamo dokaze o učinkovitosti in varnosti zdravila iz RNR in raziskav resničnega življenja (RRŽ), na katerih temelji uporaba edoksabana v sekundarni preventivi IMK/TIA.

PODANALIZA REGISTRACIJSKE RAZISKAVE ENGAGE AF-TIMI 48 (POVZETO PO 7)

V podanalizi RNR ENGAGE AF-TIMI 48, v katero je bilo vključenih skupno 21.105 bolnikov z NVAF, so proučevali učinkovitost in varnost edoksabana v primerjavi z VKA pri 5973 (28,3 %) bolnikih, ki so predhodno utrpeli IMK/TIA. Iz raziskave so izključili bolnike po predhodni ZLK, z napredovalo ledvično okvaro in bolnike z dvojnim antiagregacijskim zdravljenjem.

Izidi učinkovitosti

Bolniki po IMK/TIA so bili bolj ogroženi za trombembolizme (IMK/SED 2,83 % proti 1,42 % letno), predvsem zaradi višje stopnje IMK (2,35 % proti 1,07 % letno). Letne stopnje hemoragičnih oblik možganske kapi so bile številčno, ne pa statistično značilno višje pri bolnikih po IMK/TIA (0,37 % proti 0,27 %).

Pri bolnikih po IMK/TIA je bilo razmerje tveganj (angl. hazard ratio, HR) za edoksaban v primerjavi z VKA 0,86 za IMK/SED, 0,96 za IMK in 0,52 za primarno hemoragično možgansko kap. Dvakrat višja stopnja IMK/SED pri bolnikih po IMK/TIA se je preslikala v številčno, ne pa statistično značilno večjo absolutno razliko v prid edoksabanu v primerjavi z VKA pri bolnikih po IMK/TIA. Edoksaban je bil povezan s statistično značilnim znižanjem srčno-žilne smrtnosti v celotni populaciji bolnikov ENGAGE AF-TIMI 48 in pri bolnikih po IMK/TIA (HR 0,79),

hkrati pa je bil mejno statistično značilno povezan z znižanjem smrtnosti zaradi vseh vzrokov (HR 0,84).

Izidi varnosti

Bolniki po IMK/TIA so bili bolj ogroženi za velike krvavitve (3,03 % proti 2,64 % letno) in ZLK (0,70 % proti 0,40 % letno). Pri bolnikih po IMK/TIA so bile letne stopnje ZLK nižje pri edoksabanu v primerjavi z VKA (0,62 % proti 1,09 %), nižje pa so bile tudi stopnje življenje ogrožajočih krvavitev, velikih ali klinično pomembnih nevelikih krvavitev in katerih koli krvavitev. Absolutne razlike med edoksabanom in VKA za večino krvavitev so bile podobne ne glede na prisotnost predhodne IMK/TIA, z izjemo smrtnih krvavitev.

Tudi neto klinični učinki so bili pri bolnikih po IMK/TIA v prid edoksabanu, podobno kot v celotni populaciji bolnikov. Edoksaban je bil povezan s statistično značilnim zmanjšanjem za 21 % v neto izidu, ki je vključeval smrt, onesposablajočo možgansko kap ali življenje ogrožajočo krvavitev. Bolniki po IMK/TIA so na edoksabanu imeli od 4- do 8-krat večje absolutno zmanjšanje smrtnosti, onesposablajoče možganske kapi in sestavljenega izida smrti, onesposablajoče možganske kapi ali življenje ogrožajoče krvavitve v primerjavi z bolniki brez predhodne IMK/TIA.

Klinični vidik

Znano je, da imajo bolniki po IMK/TIA, pri katerih ne gre nujno za sekundarno preventivo NVAF, saj je lahko etiologija IMK pri NVAF tudi nekardioembolična, višje tveganje za vnovično IMK in krvavitve v povezavi z antikoagulacijskim zdravljenjem (AKZ), vključno z ZLK. Bolniki po IMK/TIA imajo podobno relativno, a večjo absolutno korist pri zdravljenju z edoksabanom kot z VKA v primerjavi z bolniki brez predhodne IMK/TIA, saj so bile stopnje primarne hemoragične možganske kapi ob edoksabanu (relativno) nižje za 48 %, srčno-žilne smrtnosti za 21 %, velikih srčnih dogodkov za 16 %, sestavljenih izidov (smrt, vse možganske kapi, SED za 17 %; srčno-žilna smrt, IMK, SED pa za 18 %). Bolniki po IMK/TIA na edoksabanu so imeli enako zaščito pred tromboembolizmi kot bolniki na VKA in boljše zaščito pred primarno hemoragično možgansko kapjo in ZLK, kar je podobno kot v celotni populaciji bolnikov ENGAGE AF-TIMI 48 (2).

RAZISKAVE RESNIČNEGA ŽIVLJENJA EDOKSABANA

V postregistracijskih RRŽ pridobimo pomembne podatke o učinkovitosti in varnosti zdravila v rutinski klinični praksi, ki se pomembno razlikuje od (optimalnega oz. »idealnega«) nadzorovanega preskušanja zdravila, značilnega za RNR. Medtem ko se je v anglosaški literaturi za učinkovitost zdravila v RNR uveljavil izraz »efficacy«, za učinkovitost zdravila v RRŽ pa izraz »effectiveness«,

v slovenski literaturi za obe uporabljamo izraz »učinkovitost«. V RRŽ zajamejo širšo populacijo bolnikov, tudi takšnih, ki so bili izključeni iz registracijskih RNR, pa tudi take, ki zdravila morda ne prejemajo v priporočenem odmerku. Pri RRŽ je zaradi opazovalne narave težje zagotavljati dobro adherenco pri zdravljenju in pridobiti manjkajoče podatke. Poglavitna prednost RRŽ je bistveno boljše odslikavanje varnosti in učinkovitosti zdravila v praksi. V nadaljevanju predstavljamo nekaj RRŽ in analiz zavarovalniških registrov o edoksabanu.

ETNA-AF-Europe

ETNA-AF-Europe (angl. Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice for Patients With Non Valvular Atrial Fibrillation) je multicentrična postmarketinška prospektivna opazovalna RRŽ edoksabana, v katero so vključili bolnike iz vsakdanje evropske klinične prakse, ki jih nameravajo spremljati štiri leta. Raziskava je del globalne pobude ETNA (8). Raziskava poteka v skladu z zahtevami Evropske agencije za zdravila (angl. European Medicines Agency, EMA) in predstavlja del postregistracijskega spremljanja varnosti edoksabana. Doslej so objavili vmesno analizo po enem (8) in dveh letih opazovanja (9).

Analiza po enem letu (povzeto po 8)

Spremljanje v raziskavi je v enem letu zaključilo 13.092 bolnikov, večina je imela izražene dejavnike tveganja za tromboembolizme (povprečna ocena po lestvici CHA₂-DS₂-VASc je bila 3,1). Predhodno IMK je utrpelo 5,9 % bolnikov, ZLK pa 0,5 % bolnikov. IMK/SED so v prvem letu utrpeli 103 bolniki (0,82 % letno), od tega je 70 bolnikov utrpelo IMK (0,56 % letno). Veliko krvavitev je utrpelo 132 bolnikov (1,05 % letno). ZLK je utrpelo 30 bolnikov (0,24 % letno). Umrlo je 442 bolnikov (3,5 % letno), od tega zaradi srčno-žilnih vzrokov 206 bolnikov (1,63 % letno).

Ustrezni odmerki edoksabana po SmPC (angl. Summary of Product Characteristics, povzetek glavnih značilnosti zdravila) je prejemalo 83 % bolnikov. Bolniki z izpolnjenimi merili za 60-mg odmerek edoksabana, ki so prejemali 30-mg odmerek, so imeli višjo smrtnost zaradi vseh vzrokov in višjo srčno-žilno smrtnost ter več velikih krvavitev kot bolniki, ki so prejemali ustreznih 60-mg odmerek. Zanimivo pa je, da stopnje IMK/SED v tej podskupini niso bile višje kot v skupini, ki je prejemala ustreznih 60-mg odmerek. Bolniki, ki so prejemali 60-mg odmerek, ki **ni** bil v skladu s SmPC, so imeli nižje letne stopnje smrtnosti zaradi vseh vzrokov, srčno-žilne smrtnosti, velikih krvavitev in IMK/SED v primerjavi s tistimi, ki so prejemali ustreznih 30-mg odmerek.

Smrtnosti zaradi srčno-žilnih vzrokov in vseh vzrokov sta bili višji pri bolnikih, ki so prejemali 30-mg odmerek, kar je v skladu z višjo starostjo bolnikov in pogostejšimi pridruženimi boleznimi v tej podskupini. Velike krvavitve so bile številčno pogostejše pri bolnikih, ki so prejemali 30-mg odmerek. Bolniki, ki so

prejemali 30-mg odmerok, so imeli nižjo telesno maso in nižji očistek kreatinina. V tej skupini je imelo več bolnikov predhodno IMK in krvavitev. Dejavniki, povezani s smrtnostjo zaradi vseh vzrokov in velikimi krvavitvami, so bili visoka starost, kronična obstruktivna pljučna bolezen, kongestivno srčno popuščanje, ocena po $CHA_2-DS_2-VASc \geq 4$, ženski spol in 30-mg odmerok edoksabana.

Klinični vidik

V času enoletnega opazovanja so bile stopnje velikih krvavitev, IMK, SED in smrtnosti zaradi vseh vzrokov v raziskavi ETNA-AF-Europe nižje kot v neazijski kohorti bolnikov, zajetih v RNR ENGAGE AF-TIMI 48. To je deloma povezano z dejstvom, da je bila povprečna ocena po CHA_2-DS_2-VASc v raziskavi ETNA-AF-Europe nižja v primerjavi z ENGAGE AF-TIMI (3,1 proti 4,3). Nepresenetljivo so imeli starejši ali krhki bolniki in tisti z več pridruženimi boleznimi višje tveganje za vse opazovane dogodke. Adherenca je bila dobra, saj je sorazmerno malo, 1191 bolnikov (9,1 %), v času opazovanja prenehalo prejemati edoksaban.

Višja smrtnost in številčno višje stopnje krvavitev v podskupini, ki je prejela 30-mg odmerok edoksabana v primerjavi s 60-mg podskupino, lahko potencialno pripišemo temu, da merila za nižji odmerok dejansko predstavljajo označevalce visokega tveganja za trombembolizme in krvavitve, bolniki v tej podskupini pa so bili tudi starejši in so imeli višjo oceno po CHA_2-DS_2-VASc (3,8 proti 2,9). Bolniki, ki so prejeli nepriporočene odmerke edoksabana (30 mg namesto 60 mg in obratno glede na SmPC), so imeli nekakšen »vmesni profil« kliničnih značilnosti za nižji ali standardni odmerok. Pri odločitvi za ne(ustrezni) odmerok je pretehtala klinična presoja predpisovalca, dopuščajo pa možnost, da je bilo zdravlilo predpisano izven formalnih antikoagulacijskih ambulant ali pa meril za nižji odmerok dejansko niso dosledno upoštevali. Predpisovanje neustrezno nizkih odmerkov je bilo tudi pri drugih NOAK povezano z višjim tveganjem za zaplete (10, 11). Čeprav raziskava nima moči, da bi razlikovala majhne razlike v stopnjah IMK, ni nepomembno, da se stopnja IMK pri bolnikih, ki so prejeli neustrezni 30-mg odmerok, ni razlikovala od bolnikov, ki so prejeli ustrezni 60-mg odmerok edoksabana.

V klinični praksi starejši bolniki z NVAf, ki so najbolj ogroženi za trombembolizme, ne prejemajo AKZ zaradi bojzani pred krvavitvami, zlasti ZLK. Kot kažejo izidi raziskave ETNA-AF-Europe, so stopnje ZLK konstantno nizke pri mlajših in starejših bolnikih na edoksabanu, kar je v skladu s konstantno nizkimi stopnjami ZLK pri različnih plazemskih koncentracijah edoksabana v raziskavi ENGAGE AF-TIMI 48 pri neazijskih bolnikih (12). Medtem ko so bili IMK/SED in smrti zaradi vseh vzrokov enakomerneje razporejeni v enem letu opazovanja, trend višjih stopenj velikih krvavitev v prvem mesecu po uvedbi edoksabana pri bolnikih z visokim tveganjem za krvavitev najverjetneje odraža demaskiranje nagnjenosti h krvavitvi, kar je znano tudi iz raziskav VKA (13). Edoksaban torej pripomore k izboljšanim izidom in kakovosti življenja starejših in krhkih bolnikov.

Analiza po dveh letih (povzeto po 9)

V dveh letih so v raziskavo ETNA-AF-Europe zajeli le malo več bolnikov kot v prvem letu, skupaj 13.133. Povprečna vrednost CHA_2DS_2-VASc je bila 3,2, povprečna vrednost HAS-BLED pa 2,5; obe sta bili višji pri bolnikih, ki so prejeli 30-mg odmerke. Krhkih je bilo 11,5 % bolnikov. 9017 jih je po dveh letih še vedno prejelo edoksaban, 1830 je zdravilo prenehalo prejemati, od tega jih je umrlo 937 (letna stopnja smrtnosti 3,87 %). 518 bolnikov (2,14 %) je umrlo zaradi srčno-žilnih vzrokov. 234 bolnikov (0,97 %) je utrpelo veliko krvavitev, 168 bolnikov (0,70 %) pa IMK/SED. IMK je utrpelo 0,51 % bolnikov letno. ZLK je utrpelo 49 bolnikov (0,20 %).

Večji delež umrlih je bil v skupini s 30-mg odmerkom, po prilagoditvi napovednih dejavnikov IMK in kompetitivnega tveganja za smrtnost zaradi vseh vzrokov pa so bile razlike med podskupinama glede na odmerek v tveganju za IMK statistično neznačilne. Podobno se med skupinama statistično značilno niso razlikovale stopnje tveganja za veliko krvavitev in klinično pomembno neveliko krvavitev. Stopnje tveganja za ZLK se med skupinama prav tako niso statistično značilno razlikovale.

Anamneza TIA pred vključitvijo v raziskavo je bila najmočnejši napovedni dejavnik za TIA/IMK/SED. Ledvična bolezen je bila najmočnejši napovedni dejavnik za veliko krvavitev. Anamneza srčnega popuščanja (ne glede na ohranjen iztisni delež levega prekata) je bila najmočnejši napovedni dejavnik za smrtnost zaradi vseh vzrokov in srčno-žilno smrtnost.

Klinični vidik

Stopnja tromboemboličnih dogodkov, krvavitev in smrtnosti je pri bolnikih z NVAF, zdravljenih z edoksabanom, ostala nizka tudi po dveh letih opazovanja, podobno kot v predhodni analizi (8). Stopnje tromboembolizmov so bile v ETNA-AF-Europe precej nižje kot v drugih raziskavah NVAF, kjer bolniki bodisi niso prejeli AKZ bodisi so prejeli VKA (14). Objavljeni izidi ETNA-AF-Europe podpirajo učinkovitost in varnost edoksabana v rutinski klinični praksi, ki sta podobni kot v ENGAGE AF-TIMI 48 (2). Pomembno je, da odmerek edoksabana ni pomembno vplival na nobenega od relevantnih izidov raziskave, kar pomeni, da so bile siceršnje razlike med neprilagojenimi stopnjami izidov povezane z značilnostmi bolnikov samih, ne pa posledica različnih odmerkov zdravila. To kaže, da sta oba odmerka (60 oz. 30 mg) primerna za ciljni skupini bolnikov.

Raziskava učinkovitosti in varnosti edoksabana na podlagi zavarovalniškega registra v Nemčiji (povzeto po 15)

Opazovalne raziskave, ki temeljijo na analizi zavarovalniških registrov, zajamejo zelo velik vzorec bolnikov v rutinski klinični praksi, povezane pa so

z neizogibnimi omejitvami, ki lahko predstavljajo pristranskost, zato je pri interpretaciji njihovih izidov potrebna previdnost.

Retrospektivna kohortna raziskava je zajela 21.038 bolnikov, ki so prejeli NOAK (dabigatran: 1306, rivaroksaban: 7013, apiksaban: 6053, edoksaban: 1236) ali VKA (5430). Predhodno je IMK utrpelo med 5,42 % bolnikov na edoksabanu in 17,3 % bolnikov na dabigatranu.

Primerjali so učinkovitost in varnost edoksabana z drugimi AKZ. Ugotovili so statistično značilno manjše tveganje za IMK/SED pri edoksabanu v primerjavi z drugimi NOAK in VKA (HR 0,83 proti apiksabanu; 0,60 proti dabigatranu; 0,72 proti rivaroksabanu; 0,64 proti VKA). Edoksaban je bil povezan s statistično značilnim nižjim tveganjem za velike krvavitve v primerjavi z rivaroksabanom (HR 0,74) in VKA (HR 0,47). Razlik v tveganju za velike krvavitve med edoksabanom in apiksabanom (HR 1,09) ter med edoksabanom in dabigatranom (HR 0,76) niso ugotovili. Edoksaban se je statistično značilno razlikoval v tveganju za ZLK le od VKA (HR 0,44), ne pa od drugih NOAK. Edoksaban je bil povezan z nižjim tveganjem za krvavitev iz prebavil v primerjavi z dabigatranom (HR 0,64), rivaroksabanom (HR 0,64) in VKA (HR 0,44).

Klinični vidik

Ker neposrednih primerjalnih RNR med NOAK ni pričakovati, je raziskava kljub inherentnim omejitvam koristna za rutinsko klinično prakso, saj na velikem vzorcu bolnikov govori v prid učinkovitosti in varnosti edoksabana v primerjavi z VKA in drugimi NOAK. Po drugi strani pa je pri interpretaciji izidov potrebna previdnost, saj je posredna analiza podatkov iz RNR NOAK, v kateri so primerjali edoksaban z drugimi NOAK, podala drugačne zaključke (16). Edoksaban 60 mg je bil namreč povezan z večjim tveganjem za velike krvavitve kot apiksaban 2 x 5 mg in z večjim tveganjem za IMK in hemoragično možgansko kap kot dabigatran 2 x 150 mg, a z manjšim tveganjem za velike krvavitve kot rivaroksaban 20 mg (16). V primerjavi z edoksabanom 30 mg pa so imeli večje tveganje za veliko krvavitev vsi drugi NOAK, tveganje za IMK/SED pa je bilo pri vseh drugih NOAK manjše v primerjavi z edoksabanom 30 mg, z izjemo dabigatrana 2 x 110 mg.

Pri interpretaciji izidov raziskave je treba upoštevati tudi jasno heterogenost bolnikov v raziskavi Marstona in sodelavcev (15), saj so imeli bolniki na apiksabanu najvišje vrednosti ocene po CHA₂-DS₂-VASc (4,02 proti 3,53 za edoksaban) in HAS-BLED (2,49 proti 2,34 za edoksaban), bolniki na VKA pa najvišjo prevalenco srčno-žilnih obolenj in napredovale ledvične bolezni.

Raziskava adherence in persistence zdravljenja z edoksabanom na podlagi zavarovalniškega registra v Nemčiji (povzeto po 17)

Adherenca in persistenca v zdravljenju z AKZ v rutinski klinični praksi odločilno vplivata na učinkovitost preprečevanja trombemboličnih zapletov. Adherenca se nanaša na bolnikovo dosledno jemanje zdravila, kot mu je bilo predpisano, persistenca pa se nanaša na čas od začetka zdravljenja do njegove morebitne prekinitve (bodisi zaradi stranskih učinkov bodisi zaradi nastopa kontraindikacij). Na podlagi zavarovalniškega registra so primerjali adherenco in persistenco pri zdravljenju z edoksabanom v primerjavi z drugimi AKZ v opazovalnem času 12 mesecev. O adherenci in persistenci so sklepali posredno, na podlagi podatkov o izdanih in uporabljenih receptih, niso pa imeli podatkov o tem, ali so bili bolniki pri zdravljenju dejansko skladni. Raziskavo so kot nadaljevanje predhodne raziskave Marstona in sodelavcev (15) opravili na istem vzorcu bolnikov.

Pri edoksabanu je bila statistično značilno višja adherenca v primerjavi z apiksabanom, dabigatranom in VKA. Statistično značilno več bolnikov na edoksabanu je nadaljevalo zdravljenje kot na rivaroksabanu, dabigatranu in VKA. Trajanje zdravljenja do prekinitve je bilo statistično značilno daljše pri edoksabanu v primerjavi z dabigatranom, rivaroksabanom in VKA. Nepresenetljivo je bila adherenca boljša pri podskupini bolnikov, ki so prejeli NOAK v enkratnem dnevnom odmerku (edoksaban, rivaroksaban) v primerjavi s podskupino z dvakratnim dnevnom odmerjanjem (dabigatran, apiksaban), persistenca pa se glede na režim odmerjanja med podskupinama ni statistično značilno razlikovala. Dobra adherenca in persistenca pri zdravljenju z edoksabanom prispevata k njegovi učinkovitosti v rutinski klinični praksi, kar so pokazale tudi druge RRŽ edoksabana (8, 9).

Klinični vidik

Ker sta učinkovitost in nenazadnje tudi varnost zdravila v rutinski klinični praksi nedvomno povezani z rednim jemanjem zdravila, je pri predpisovanju zdravil eden od pomembnih vidikov število dnevnih odmerkov. Znano je, da je odmerjanje zdravila enkrat na dan pri kroničnih boleznih povezano z večjo absolutno adherenco (18) zlasti pri bolnikih, pri katerih lahko pričakujemo slabše sodelovanje pri zdravljenju. To so starejši bolniki s številnimi pridruženimi boleznimi, kot so srčno popuščanje, kognitivni upad in razsejana rakava bolezen (19, 20). V primerjavi z bolniki na VKA so imeli bolniki na NOAK večjo adherenco in persistenco. To je razložljivo z večjim tveganjem za krvavitve na VKA (zlasti ZLK) in posledično manjšo persistenco, potreba po pogostih kontrolah krvi in prilagajanjih odmerkov VKA pa je povezana z manjšo adherenco. Slabše prenašanje zdravil (prebavne težave pri dabigatranu, višja incidenca krvavitev na VKA, rivaroksabanu, dabigatranu 150 mg) lahko pojasnijo slabšo persistenco pri zdravljenju z VKA, rivaroksabanom in dabigatranom v primerjavi z edoksabanom.

IZNIČENJE ANTIKOAGULACIJSKEGA UČINKA EDOKSABANA

Ob velikih, življenje ogrožajočih krvavitvah je ključno hitro izničenje antikoagulacijskega učinka zaviralcev FXa, kar pripomore k učinkoviti hemostazi. V RNR ANNEXA-4 (angl. Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors) so proučevali modificirani rekombinantni neaktivni FXa andeksanet alfa kot protiučinkovino za zaviralce FXa. V raziskavo so vključili 479 bolnikov z veliko krvavitvijo (69 % jih je utrpelo ZLK, 81 % jih je prejelo AKZ zaradi NVAf), ki so prejeli enega od zaviralcev FXa (21). Edoksaban je v končni analizi raziskave prejel 36 (8 %) bolnikov, pri katerih se je anti-FXa aktivnost znižala za 71 %, učinkovita hemostaza pa je bila dosežena v 79 %, kar je bilo primerljivo z apiksabanom (79 %) in rivaroksabanom (81 %). V podanalizi bolnikov na edoksabanu iz iste raziskave je bilo nekaj več ZLK (80,6 %), znižanje anti-FXa aktivnosti (za 68,9 %) pa je bilo primerljivo kot v celotni populaciji ANNEXA-4 (22). V 30 dneh po randomizaciji je 11,1 % bolnikov utrpelo trombotični dogodek (10,4 % v celotni populaciji), 11,1 % pa jih je umrlo (15,7 % v celotni populaciji), kar je pričakovano in primerljivo z drugimi zaviralci FXa. Pričakujemo izide raziskave ANNEXA-I (angl. Trial of Andexanet Alfa in ICrH Patients Receiving an Oral FXa Inhibitor, NCT03661528), v kateri so proučevali bolnike na zaviralcih FXa, ki so utrpeli ZLK (23).

V aktualnem SmPC za andeksanet alfa, s katerim žilni nevrologi v Sloveniji v času pisanja prispevka še nimamo praktičnih izkušenj, ne najdemo indikacije za njegovo uporabo pri edoksabanu (24). Za klinično prakso v žilni nevrologiji je pomembno vedeti, da andeksanet alfa ni indiciran za izničenje antikoagulacijskega učinka zaviralcev FXa pred invazivnimi posegi (kot je npr. intravenska tromboliza (IVT) pri akutni IMK). Pri izraženem antikoagulacijskem učinku katerega koli zaviralca FXa, vključno z edoksabanom, varna izvedba IVT ni možna, zadržkov za trombektomijo pa kljub izraženemu antikoagulacijskemu učinku ni (25).

EDOKSABAN IN RUTINSKA KLINIČNA PRAKSA (POVZETO PO 26)

Edoksaban bi lahko predstavljal optimalno preventivo trombembolizmov NVAf zlasti za ranljivega, krhkega, starejšega bolnika, s številnimi pridruženimi boleznimi, po predhodni IMK/TIA, s koronarno boleznijo in preteklimi krvavitvami. Edoksaban se je v nasprotju z dabigatranom in rivaroksabanom izkazal z nižjim tveganjem za velike krvavitve v primerjavi z VKA, zlasti pri bolnikih s sočasnimi stanji, kot so visoka starost, predhodna IMK/TIA, koronarna bolezen in kronična ledvična bolezen. Edoksaban je v nasprotju z drugimi NOAK pri bolnikih s sočasno sladkorno boleznijo prikazal statistično značilno znižanje tveganja za velike krvavitve v primerjavi z VKA, zlasti na račun nižjega tveganja za intraokularne krvavitve (27). Edoksaban se je izkazal z ugodnim varnostnim profilom pri bolnikih, ki prejema številna sočasna zdravila, saj ima najmanj interakcij z zdravili in edinstvena merila za znižanje odmerka pri

sočasni uporabi močnih zaviralcev P-glikoproteina. Hkrati pa ima edoksaban pri teh bolnikih prednost zaradi odmerjanja enkrat na dan.

ZAKLJUČEK

Podatki RNR in RRŽ kažejo, da je edoksaban učinkovit in varen v preprečevanju trombemboličnih zapletov NVAF pri bolnikih po IMK/TIA. Kaže, da lahko predstavlja optimalno izbiro pri starejših in krhkih bolnikih s kronično ledvično boleznijo, sladkorno boleznijo in velikimi krvavitvami v preteklosti, pa tudi pri tistih, pri katerih je pričakovati slabšo adherenco pri zdravljenju. Edoksaban s kombinacijo edinstvenih lastnosti varnosti, učinkovitosti in enostavnosti odmerjanja predstavlja dobrodošlo dopolnitev izbora NOAK za bolnike v sekundarni preventivi IMK/TIA, naposled tudi v Sloveniji.

LITERATURA

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–51.
2. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369(22): 2093–104.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981–92.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–91.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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.
6. Povzetek glavnih značilnosti zdravila edoksaban [internetni vir]. [Cited 2023, October 13]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roteas-epar-product-information_sl.pdf.
7. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke.* 2016; 47(8): 2075–82.
8. de Groot JR, Weiss TW, Kelly P, et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: 1-year follow-up of the prospective observational ETNA-AF-Europe study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021; 7(F11): f30–.
9. Kirchhof P, Pecen L, Bakhai A, et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation and age-adjusted predictors of clinical outcomes in routine clinical care. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022; 9(1): 47–57.
10. Amarenco P, Haas S, Hess S, et al. Outcomes associated with non-recommended dosing of rivaroxaban: results from the XANTUS study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5(2): 70–9.

11. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(24): 2597–604.
12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015; 385(9984): 2288–95.
13. Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost*. 2010; 104(6): 1099–105.
14. Rohla M, Weiss TW, Pecun L, et al. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open*. 2019; 9(3): e022478.
15. Marston XL, Wang R, Yeh YC, et al. Comparison of clinical outcomes of edoxaban versus apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation in Germany: A real-world cohort study. *Int J Cardiol*. 2022; 346: 93–9.
16. Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, et al. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. An indirect comparison analysis. *Thromb Haemost*. 2014; 111(5): 981–8.
17. Patti G, Wang R, Marston XL, et al. Anticoagulant Treatment Adherence and Persistence in German Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiol Ther*. 2023; 12(2): 371–91.
18. Weeda ER, Coleman CI, McHorney CA, et al. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol*. 2016; 216: 104–9.
19. Jankowska-Polańska B, Katarzyna L, Lidia A, et al. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol*. 2016; 13(7): 559–65.
20. Ording AG, Søgaard M, Nielsen PB, et al. Oral anti-coagulant treatment patterns in atrial fibrillation patients diagnosed with cancer: A Danish nationwide cohort study. *Br J Haematol*. 2022; 197(2): 223–31.
21. Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, et al; ANNEXA-4 Investigators. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation*. 2023; 147(13): 1026–38.
22. Benz AP, Xu L, Eikelboom JW, et al; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Specific Anticoagulation Reversal in Patients with Acute Bleeding during Treatment with Edoxaban. *Thromb Haemost*. 2022; 122(6): 998–1005.
23. Trial of Andexanet Alfa in ICrH Patients Receiving an Oral FXa Inhibitor NCT03661528 [internetni vir]. [Cited 2023, October 12]. Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03661528>.
24. Povzetek glavnih značilnosti zdravila andeksanet alfa [internetni vir]. [Cited 2023, October 13]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_sl.pdf.
25. 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.
26. Giuliano R. Selecting appropriate DOACs for patients with AF and multiple comorbidities [internetni vir]. [Cited 2023, February 16]. Available at: <https://specialty.mims.com/topic/selecting-appropriate-doacs-for-patients-with-af-and-multiple-comorbidities>.
27. Plitt A, Zelniker TA, Park JG, et al. Patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: meta-analysis of eight outcomes in 58 634 patients across four randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021; 7(F11): f40–9.



asist. dr.

MATIJA ZUPAN

dr. med., nevrolog

Asist. dr. Matija Zupan, dr. med., spec. nevrolog, zaposlen na UKC Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo. Ukvarja se z možganskožilnimi boleznimi, nevrosnologijo in glavoboli, prvenstveno z migreno. Je svetovalec nacionalne mreže TeleKap od njenega začetka leta 2014. V raziskavah je študiral možganskožilno reaktivnost pri levkoaraiiozi in vpliv CGRP na možgansko žilje pri migreni.

VPLIV CEREBROLIZINA NA NEUROPLASTIČNOST PRI BOLNIKIH Z MOŽGANSKO KAPJO

EFFECT OF CEREBROLYSIN ON NEUROPLASTICITY IN STROKE PATIENTS

Marjan Zaletel

POVZETEK

Možganska kap predstavlja v razvitih državah pomemben javnozdravstveni problem predvsem zaradi invalidnosti. Po možganski kapi se aktivira endogen obrambni mehanizem, ki deluje prek dveh nasprotno povezanih in dopolnjujočih se sistemov, in sicer nevroprotektivnega sistema s takojšnjim delovanjem in delno prekrivajočega se nevroregeneracijskega sistema, vključno z nevrotrofičnostjo, nevroplastičnostjo in nevroogenezo. Oba sistema zmanjšujeta možgansko okvaro in izboljšujeta funkcijo. Ob tem se izboljšuje kapaciteta za nevroplastičnost, ki predstavlja pomembno vlogo pri obnovitvenem procesu v času nevrorehabilitacije. Cerebrolizin pomembno vpliva na nevroregeneracijo in nevroplastičnost. Ojača sistem endogene nevroobnove in poveča nevroplastično kapaciteto. Slednje so pokazale tako predklinične kot tudi klinične študije. Uporaba cerebralizina pri zgodnji rehabilitaciji se je izkazala kot koristna v povezavi z nevrorehabilitacijo, zato njegovo uporabo priporočajo mednarodne smernice.

Ključne besede: cerebrolizin, možganska kap, nevroobnova, nevroplastičnost.

SUMMARY

Stroke represents an important public health problem in developed countries, mainly due to disability. After a stroke, an endogenous defence mechanism is activated, acting through two oppositely related and complementary systems, namely the immediate-acting neuroprotective system and the partially overlapping neuroregenerative system, including neurotrophicity, neuroplasticity and neurogenesis. Both systems reduce brain damage and improve neurological function. At the same time, the capacity for neuroplasticity is improved, which plays an important role in the recovery process during neurorehabilitation. Cerebrolisin has a significant effect on neuroregeneration and neuroplasticity. It strengthens the endogenous neurorecovery system and increases neuroplastic capacity. The latter has been shown in both pre- and clinical studies. The use of cerebrolisin in early rehabilitation has been shown to be beneficial in conjunction with neurorehabilitation. Therefore, its use is recommended by international guidelines.

Key words: crebolsin, neuroplasticity, neurorecovery, stroke.



UVOD

Možganska kap predstavlja v razvitih državah pomemben javnozdravstveni problem, ki je povezan z visoko umrljivostjo in invalidnostjo bolnikov. Invalidnost po možganski kapi je tretji najpogostejši razlog za splošno invalidnost (1). V zadnjih desetletjih smo pričča številnim spremembam pri zdravljenju ishemične možganske kapi kot znotrajmožganske krvavitve. Znano je, da približno 80 % vseh možganskih kapi predstavlja ishemična možganska kap (IMK). Intravenska tromboliza in mehanska rekanalizacija sta vodilni, koristni metodi zdravljenja akutne IMK za reperfuzijo možganov. Vse bolj se širi zavest o drugotnih učinkih ishemije, ki sproži patofiziološko kaskado z nepopravljivo poškodbo živčevja, zato je sodobno zdravljenje usmerjeno k zmanjšanju teh učinkov, kar omogoča večje učinke reperfuzijskih metod zdravljenja IMK.

MOŽGANSKA KAP IN POSLEDICE

Možganska kap ima takojšnje in dolgoročne posledice, kot so okvara gibanja, čutenja in kognicije, zato sta pri njenem nastanku prizadeti umska in čustvena dejavnost. Zbir teh okvar zmanjšuje samostojnost in kakovost življenja. Nevroplastične spremembe po možganskem infarktu se pojavijo po časovnem obdobju nekaj dni, tednov in mesecev po možganski kapi. Osnovni mehanizmi, ki ščitijo možgane, so še vedno v večjem delu neznani in hkrati izziv za translacijsko medicino. Znano je, da se endogen obrambni mehanizem aktivira po možganski okvari prek dveh nasprotno povezanih sistemov, in sicer nevroprotektivnega sistema s takojšnjim delovanjem in delno prekrivajočega se nevroregeneracijskega sistema, vključno z nevrotrofičnostjo, nevroplastičnostjo in nevrogenezo. Mehanizma v prvi fazi zmanjšujeta okvaro, potem pa sodelujeta pri popravilu okvare in funkcije in s tem zmanjšujeta onesposobljenost. V tem času potekata genska ekspresija in sinteza proteinov, ki delujeta obnovitveno. Nevrotrofični dejavniki in molekule, podobne nevrotrofičnim dejavnikom, kot so antioksidanti in agonisti ali antagonisti na receptorjih, delujejo na sestavine celic, citoplazmo in celično membrano prek ionskih kanalčkov. Cilj nevroprotekcije je ohraniti komponente živčno-žilne enote, ker okvara te enote sproži apoptozo podoben proces, anoikis (2).

V času ishemične možganske okvare se pojavita ekscitotoksičnost in vnetje, ki imata tako destruktiven kot protektiven učinek. Oba procesa potekata v prisotnosti nevrotrofičnih dejavnikov, ki omogočajo preživetje nevronov. Endogena nevroprotekcija in nevroplastičnost morata torej zagotoviti optimalno proteolizo. Apoptoza in podobni procesi prav tako povzročijo negativen učinek, zato potrebujejo nasprotno delovanje endogenih mehanizmov. Zgraditi je namreč treba pravilno ravnovesje med negativnimi in pozitivnimi procesi. Za ustrezno rehabilitacijo moramo povečati nevroplastično kapaciteto. Nevrogeneza je nastanek nevronov iz zarodnih celic. Nevrotrofičnost je proces, s katerim celice vzdržujejo normalno zgradbo in možnost izražanja DNK. Zaradi povedanega so nevrotrofični, nevrotrofičnim podobni dejavniki in genetski

dejavniki tisti, ki pričenjajo endogeni obrambni proces in ga tudi nadzorujejo. Ta proces lahko ojačamo z zunanjimi intervencijami – tako farmakološkimi kot psihološkimi (3). Nevrorehabilitacija je med najpomembnejšimi intervencijami za dosegla dobrega izhoda (4).

V opisanem kontekstu nevroplastičnost pomeni kapaciteto živčnega sistema, da se spremenita in prilagodita aktivnost ter delovanje v povezavi s strukturnimi spremembami, ki se pokažejo v odzivu na škodljivo delovanje zunanjih ali notranjih dejavnikov. V obnovitvenem procesu po možganski kapi je pomembna zaradi reorganizacijske kapacitete, ki obsega živčno strukturo in funkcijo ter medsebojno povezavo. Prekriva se z nevrotrofičnostjo in nevroprotekcijo ter si z njima deli skupne mehanizme (5).

CEREBROLIZIN IN NEVROPROTEKTIVNA ZDRAVILA

V zadnjih letih so poskusili razviti številna nevroprotektivna zdravila, ki delujejo na patofiziološko kaskado po ishemični okvari. Čeprav rezultati preizkušanj niso bili enoviti, so se nekatera, kot so citocolin, cerebrolizin, eritropetin, izkazala za učinkovita. Skupna značilnost vseh je pleotropni mehanizem delovanja na ishemično kaskado (6).

Cerebrolizin je pripravek peptidov z majhno molekularno težo in prostih aminokislin, ki imajo protektivni in nevroplastični učinek na živčevje. Peptidi so nevrotrofično aktivni in imajo modulatorne učinke. Proste aminokisliline pospešujejo nevrotrofično spodbudo, modilirajo nevroprotekcijo in facilitirajo plastičnost nevronov in sinaps. Multimodalno delovanje cerebrolizina so pokazali na številnih živalskih modelih, rezultati pa so pokazali, da zmanjšujejo apoptozo in eksotoksičnost (7). Opisani učinki ojačajo biološke učinke endogenih nevrotrofnih faktorjev, istočasno pa zmanjšajo količino prokoagulantnih, protrombotičnih in proinflatornih dejavnikov. Tako cerebrolizin ohranja normalno delovanje možganske mikrocirkulacije po ishemični okvari. Zaradi okvare krvno-možganske pregrade se ob možganski kapi tvori pomembna količina vnetnih citokinov, ki jih tvorijo molekule fibrina in so posledica trombolize, zato lahko cerebrolizin zaščiti krvno-možgansko pregrado ter poveča terapevtski učinek trombolitika in trombektomije. To ščiti možgane pred ishemijo in tudi pred reperfuzijsko okvaro. Cerebrolizin ima večji učinek na nevroregeneracijo in nevroplastičnost kot na nevroprotekcijo (6).

Učinki cerebrolizina v zgodnjem obdobju po možganski kapi

Učinek cerebrolizina na nevroobnovo se je pokazal v nedavnih raziskavah. V predkliničnih raziskavah se je izkazalo, da ima cerebrolizin modulatorni učinek na nevroplastičnost, in sicer na ponovno modulacijo v sinapsah, sinaptični prenos (dolgoročna potenciacija), izražanje nevitov, oligodendrogenozo

in nevrogenezo (8). Cerebrolizin zato koristi pri endogenem obnovitvenem procesu. Nevroslikovne preiskave so pokazale, da k strukturnim in funkcionalnim spremembam po možganski kapi prispevajo kortikalna reorganizacija in drugi kompenzatorni mehanizmi (9). Rehabilitacija zmanjšuje nevrološko okvaro prek nevroplastičnosti v povezavi s telesno aktivnostjo. Slednje potrjujejo številne rehabilitacijske tehnike, kot so telesno omejevanje, vadba na tekalni stezi in prilagajanje prizme. Iz vsega sledi, da lahko kombinacija rehabilitacije in farmakološkega agensa izboljša nevroobnovo in dodatno zmanjša nevrološki deficit. Slednje ponuja nov, pragmatičen pristop k zdravljenju po akutni možganski kapi (9). To je temelj inovativnega koncepta ojačitve nevrološke obnove, ki se je potrjeval skozi klinične raziskave in izkazal za resničnostnega.

Prvikrat se je uspešen učinek kombinacije rehabilitacije in cerebrolizina pokazal v raziskavi CARS-1 (10). V raziskavi so primerjali kombinacijo cerebrolizina v odmerku 30 ml na dan v obdobju 21 dni v povezavi z zgodnjo rehabilitacijo in jo primerjali s samo rehabilitacijo. Študija, ki je bila randomizirana in s placebom kontrolirana (RTC), je bila opravljena na 208 bolnikih. Proučevali so učinkovitost in varnost cerebrolizina pri bolnikih z zmerno možgansko kapjo v akutni in obnovitveni fazi. Parameter za nevroplastičnost je bil seštevek testa ARAT (action research arm test). Test so izvedli ob začetku in 90. dan po možganski kapi. Končni test ARAT je pokazal, da bolniki, ki so prejeli placebo, testa ARAT niso dokončali ali pa so ga dokončali s težavo. Pri večini bolnikov, zdravljenih s cerebrolizinom, so se motorične sposobnosti povrnilo po 90 dneh.

Druga študija se je imenovala CARS-2 (11). V obeh raziskavah je bil ARAT seštevek pri 90 dneh za cerebrolizin podoben, zelo različen pa za placebo. Pri CARS-2 je seštevek ARAT za placebo skupino dosegel plato in je bil zato podoben seštevku ARAT skupine s cerebrolizinom. Razlog za tak rezultat je višji seštevek ARAT bazalno v študiji CARS-2, zato je se je v tej študiji pokazal relativno dober učinek v placebo skupini. Tudi NIHSS se je spremenil v enaki smeri. Sedemdeset odstotkov bolnikov je imelo NIHSS s stopnjo < 7 v CARS-2, v CARS-1 pa le 30 %. Seštevek 0 ali 1 ali v delu NIHSS, ki testira motorične funkcije, je bil 16,8 % v CARS-1 in 60 % v CARS-2.

Metaanaliza obeh raziskav CARS, ki je vključevala 442 bolnikov, je ugotovila večvrednost cerebrolizina pred placebom glede na seštevek ARAT 90 po možganski kapi (11). Pokazan je bil tudi zgodnji učinek cerebrolizina pred nastankom nasičenja. Ugotovili so, da je NIHSS občutljiv parameter za možgansko okvaro v zgodnjem obdobju, in sicer 21. dan po možganski kapi. Zanimivo je, da je bil NNT za cerebrolizin pri zgodnjem učinku 7,1.

ECOMPASS raziskava je pokazala, da je učinek cerebrolizina odvisen od stopnje prizadetosti pri možganski kapi (9). Gre za RTC-študijo, ki je skušala oceniti dodaten, koristen učinek cerebrolizina na motorično okvaro, bolj natančno na spremembo funkcije roke in zgornje okončine pri standardizirani rehabilitaciji v subakutni fazi možganske kapi pri bolnikih s hudo in zmerno motorično

okvaro. Ugotovili so pomembno razliko pri bolnikih s hudo motorično okvaro po 60. in 90. dneh po možganski kapi. Rezultati analize nevroslikovne metode, ki predstavlja plastičnost nevronske omrežij, magnetni difuzijski tenzorski prikaz, podpirajo koristen učinek cerebrolizina na nevronske plastičnosti.

ZGODNJA REHABILITACIJA PO MOŽGANSKI KAPI NA NEVROLOŠKI KLINIKI, UKC LJUBLJANA

Zgodnja rehabilitacija na žilnem oddelku nevrološke klinike se prične takoj po možganski kapi, torej že v akutnem obdobju možganske kapi. Izvajanje takojšnje rehabilitacije temelji na konceptu možganske nevroplastičnosti, ki se dogaja takoj po možganski okvari in obsega brstenje aksonov, rast dendritov, vzpostavljanje novih sinaps, nevrogenezo in žilno proliferacijo na nivoju možganske mikrocirkulacije. Spremembe omogoča sproščanje rastnih dejavnikov po ishemični okvari možganskega tkiva. Izkušnje kažejo, da se nevrološki izpadi po možganski kapi samostojno popravljajo. Največji del reinstytucije okvarjenih dejavnosti se dogaja v prvih treh mesecih, sposobnost obnove pa je ohranjena tudi v poznejših obdobjih po možganski kapi. Slednje velja predvsem za motorične izpade (12). Ko se pojavi izpad, se spontana obnova običajno konča po šestih mesecih. Pravilo sorazmerne obnove predvideva, da se bolniku nevrološki izpadi popravijo za približno 70 % v treh do šestih mesecih po možganski kapi. Obnovo po možganski kapi delimo v hiperakutno fazo, ki traja prvih 24 ur, akutno fazo, ki traja prvih 7 dni, subakutno fazo, ki traja prve tri mesece, in kronično fazo, ki traja prvih šest mesecev po možganski kapi (13). Rehabilitacija se prične takoj, ko so bolnikove vitalne dejavnosti stabilne in omogočajo izvajanje rehabilitacijskih dejavnosti, ki so prilagojene potrebam bolnika. Upošteva se načela biopsihosocialnega pristopa, katerega cilj je, da bolnik čim bolj obvladuje svoje fizično in socialno okolje. Temu se prilagodijo postopki fizikalne rehabilitacije. Zagotavlja se bolnikovo dobro počutje in prepreči poslabševanje medicinskega stanja zaradi maldaptacijske nevroplastičnosti. Na oddelku za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo (KOVNINT) UKC Ljubljana obravnavamo bolnike po možganski kapi glede na stabilnost vitalnih v funkcij na različnih oddelkih. Najhuje prizadete obravnavamo na oddelku intenzivne terapije (ONIT), manj ogrožene v enoti možganske kapi (EMK) in tiste za najmanjšo vitalno prizadetostjo na dveh oddelkih intenzivne nege glede na intenzivnost medicinske nege. Upošteva se pravilo obogatene okolja, kjer sodelujejo tudi svojci. Zgodnja rehabilitacija je pomembna tudi za preprečitev razvoja nenormalnih gibalnih vzorcev (14). Na vseh pododdelkih so v nevrorehabilitacijsko oskrbo vključeni logoped zaradi disfagije, afazije in dizatrije, delovni terapevt, ki izboljšuje zmožnosti izvajanja vsakodnevnih opravil, fizioterapevt, ki izboljšuje gibalne sposobnosti in psiholog, ki oceni osebnostne značilnosti bolnika, motnje razpoloženja in okvare kognitivnih funkcij. Socialni delavec skrbi za urejanje prehoda v domače okolje. Naloge posameznih rehabilitacijskih dejavnosti se zato med seboj prepletajo. Glede na obnovo nevrološkega izpada se po akutnem obdobju možganske kapi odloča o

napotitvah v nadaljnje rehabilitacijske programe. Merila za nadaljnjo napotitev na celostno rehabilitacijo so: stabilen pomemben nevrolški izpad, pri katerem sta okvarjeni vsaj dve od naslednjih dejavnosti: premičnost, sporazumevanje, nadzor sfinkterskih funkcij, požiranje in zmožnost skrbi zase. Druga merila so še: zmožnost za učenje v rehabilitacijskih programih, zmožnost sodelovanja v programih vsaj tri ure na dan, dosegljivi terapevtski cilji. Zaenkrat je telesni trening najpomembnejša spodbuda za adaptivno nevroplastičnost v zadnjem obdobju po možganski kapi. Pri nas se za sedaj ne uporabljajo metode, ki imajo neposreden učinek na možgansko aktivnost, kot je transkranična magnetna stimulacija (TMS) ali transkranično draženje z enosmernim tokom (tDCS), in ki izboljšajo motorične sposobnosti (12).

ZAKLJUČEK

Možganska kap je možgansko žilno obolenje, ki pogosto poteka z okvaro motorike in predstavlja enega izmed najpomembnejših vzrokov za onesposobljenost, povezano z življenjskimi aktivnostmi. V akutni fazi možganske kapi je pomembno predvsem nevroprotektivno, v nadaljnjem poteku pa obnovitveno delovanje. Cerebralizin je pripravek neuropeptidov in aminokislin, ki vpliva na izboljšanje endogene nevroprotekcije, predvsem pa obnovitev z učinkom na nevroplastičnost, zato ga je smiselno uporabljati v zgodnji rehabilitaciji po možganski kapi. Klinične študije so pokazale koristen učinek, poleg tega pa njegovo uporabo priporočajo tudi mednarodne smernice (15).

LITERATURA

1. Chugh C. *Acute Ischemic Stroke: Management Approach*. *Indian J. Crit Care Med*. 2019, 23 (Suppl 2): S140–6.
2. Muresanu DF. *Neuroplasticity and Neurorecovery*. In *Stroke*; Bornstein NM, Ed.; Karger: Basel, Switzerland, 2009; pp 37–49.
3. Muresanu DF; Buzoianu A; Florian SI et al. *Towards a Roadmap in Brain Protection and Recovery*. *J Cell Mol Med*. 2012; 16(12): 2861–71.
4. Carey L; Walsh A; Adikari A et al. *Finding the Intersection of Neuroplasticity, Stroke Recovery, and Learning: Scope and Contributions to Stroke Rehabilitation*. *Neural Plast*. 2019; 2019: 5232374.
5. Muresanu, D.F. *Neuroprotection and neuroplasticity—A holistic approach and future perspectives*. *J Neural Sci*. 2007; 257(1-2); 38–43.
6. Brainin M. *Cerebrolysin: A Multi-Target Drug for Recovery after Stroke*. *Expert Rev Neurother*. 2018; 18 (8): 681–7.
7. Hutter-Paier B, Grygar E; Windisch M. *Death of cultured telencephalon neurons induced by glutamate is reduced by the peptide derivate Cerebrolysin*. *J Neural Transm*. 1996; 47, 267–73.
8. Zhang C, Chopp M, Cui et al. *Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke*. *J Neurosci Res*. 2010; 88(15): 3275–81.

9. Chang WH, Park CH, Kim DY et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol.* 2016; 16: 31.
10. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (cars): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke.* 2016; 47(1): 151–9.
11. Guekht A, Vester J, Heiss WD et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci.* 2017; 38 (10):1761–69.
12. Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurol Res Pract.* 2020; 2:17.
13. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke.* 2017; 12(5): 444–50.
14. Kim SY, Allred RP, Adkins DL et al. Experience with the »good« limb induces aberrant synaptic plasticity in the perilesion cortex after stroke. *The Journal of Neuroscience.* 2015; 35(22): 8604–10.
15. Beghi E, Binder H, Birle C et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2021; 28(9): 2831–45.

AKUTNA MOŽGANSKA KAP IN KRVNI TLAK – ZDRAVITI ALI NE

ACUTE STROKE AND BLOOD PRESSURE – TREAT OR NOT

Viktor Švigelj

POVZETEK

Smernice klinične prakse obravnave bolnikov z akutno možgansko kapjo zagotavljajo priporočila, ki se uporabljajo za optimalen način akutnega in postakutnega zdravljenja bolnikov z nastalo možganskožilno boleznijo in tveganjem zanjo ter preprečevanja ponovnega nastanka te bolezni. Poudarek je na medicinski praksi v svetu, številni vidiki pa so seveda pomembni tudi za bolnike, ki jih zdravimo pri nas. Čeprav je treba razmišljati tudi o tem, da se smernice prav tako uporabljajo za regulativne odločitve, ki so zadnje čase v ospredju, plačnikov, pa so še vedno glavni namen izboljšanje kakovosti in varnosti oskrbe ter uskladitev interesov posameznega bolnika. Smernice so namenjene opredelitvi praks, ki izpolnjujejo potrebe pacientov v večini, vendar ne v vseh okoliščinah, in ne smejo nadomestiti klinične presoje, pri čemer pa je treba podana priporočila vedno obravnavati v kontekstu posameznih bolnikovih značilnosti, njegovega statusa in povezanih stanj. V prispevku podajamo pregled stanja akutnega zdravljenja v luči urejanja krvnega tlaka ob akutnem možganskožilnem dogodku, kot so ishemična možganska kap, znotrajmožganska krvavitev in subarahnoidne krvavitve.

Ključne besede: ishemična možganska kap, krvni tlak, priporočila, subarahnoidna krvavitev, znotrajmožganska krvavitev.

SUMMARY

Clinical practice guidelines for the treatment of patients with acute stroke provide recommendations that are used for the most optimal way of acute and post-acute treatment of patients with established cerebrovascular disease, those who are risk of it and the prevention of recurrence of this disease. The emphasis is on medical practice in the world, and many aspects are, of course, also important for the patients we treat here. Although it should also be considered that the guidelines are also used for regulatory decisions, which have recently been in the forefront of payers, the main purpose is still to improve the quality and safety of care and to harmonize the interests of the individual patient. The guidelines are intended to define practices that meet the needs of patients in most, but not all, circumstances and should not replace clinical judgment. However, it is always necessary to consider the given recommendations in the context of individual patient characteristics, the patient's status and related conditions. In this article, we provide an overview of the state of acute treatment in the light of blood pressure management

in the context of an acute cerebrovascular event, such as ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage.

Key words: blood pressure, intracerebral haemorrhage, ischaemic stroke, recommendations, subarachnoid haemorrhage.

UVOD

Nenadna izguba žariščne možganske funkcije je glavna značilnost, ki opredeli začetek akutne možganske kapi (AMK), ki je lahko in najpogosteje ishemična možganska kap (IMK), redkeje znotrajmožganska krvavitev (ZMK), ali pa tudi znak subarahnoidne krvavitve (SAK), tromboze možganskih ven, venskih sinusov ali pa epileptičnega napada, tudi migrenskega glavobola. Katero koli od teh stanj pomeni nenaden nastanek urgentno, življenje ogrožajoče stanje, ki zahteva takojšnje diagnostično in terapevtsko ukrepanje. Pri slednjem je potreben tudi hiter razmislek o ukrepih, pretehtan tudi v smislu »primum non nocere«, najprej ne škoduj. Po postavljeni diagnozi razloga za nastanek žariščnih znakov (IMK, ZMK, SAK ...) se moramo v primeru AMK odločiti za ustrezno vzročno zdravljenje, kot je npr. reperfuzijsko v primeru IMK (fibrinoliza, trombendarterektomija, intervencijska akutna vstavitve žilne opornice) ali nevrokirurško v primeru ZMK, venske tromboze ter preventivno zdravljenje (s spiralami zdravljenе (vibanje) razpočene možganske anevrizma ali mikrokirurška izključitev take anevrizme iz obtoka) in pa simptomatsko ukrepanje. V to sodi obvladovanje telesne temperature, uravnavanje krvnega sladkorja, zlasti pa ukrepanje v primeru iztirjenega krvnega tlaka (KT), če je ta prenizek, kar je redkeje, zlasti pa če je ta previsok. V slednji situaciji naletimo na težavo, kako opredeliti, kaj je za določeno situacijo previsok KT, na vprašanje, ali je ta posledica dogodka ali razlog za dogodek, ter številna druga vprašanja, ki se nam ob akutnem dogodku zastavijo. Ukrepanje zniževanja KT lahko pomeni poslabšanje klinične slike, neukrepanje pa nas lahko postavi v podobno situacijo. Že hiter pogled v bazo podatkov (PubMed, Medline, Embase kot največje baze za tovrstne podatke) nam da odgovor, da je to področje, ki govori o akutnem ukrepanju, ki je osredotočeno samo na visok KT ob nastanku dogodka AMK, predmet številnih raziskovalnih projektov, izkustvenih prispevkov in obsežnih publikacij, vse od leta 1816 dalje (1), kot ga navaja baza PubMed (slika 1), z razmahom na preko 24.000 prispevkov letno v zadnjih nekaj letih. Skupno vsem trem bazam je, da je takih prispevkov preko 500.000 (iskanje prek ključnih besed možganska kap, ishemična možganska kap, znotrajmožganska krvavitev, možganska spontana krvavitev in akutno zdravljenje krvnega tlaka).



Slika 1. Shematski podatki objavljanja prispevkov na temo akutne možganske kapi in krvnega tlaka ob tem, povzeto iz baze PubMed (2), ki vsebujejo prispevke, ki so že sprejeti za objavo v letu 2024.

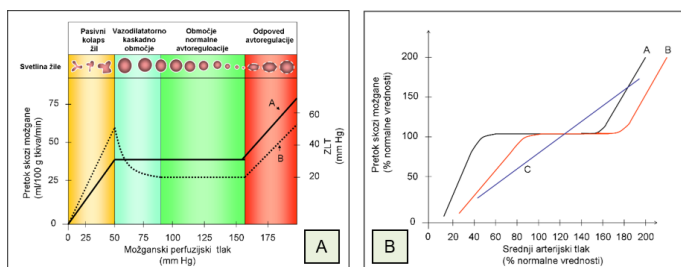
Namen tokratnega prispevka ni sicer iskanje ustreznih zgodovinskih prispevkov na opisano temo, temveč prikazati problematiko, ki nastane, ko ob akutnem žilnem možganskem dogodku naletimo na iztirjen krvni tlak, tudi in zlasti s priporočili, ki so podana v smernicah za akutno zdravljenje krvnega tlaka z vidika različnih specialnosti.

KRVNI TLAK IN AKUTNA ISHEMIČNA MOŽGANSKA KAP

Dolgoročna korist antihipertenzivnega zdravljenja ne pomeni, da bo znižanje KT koristilo med začetnim zdravljenjem akutne IMK (3). Pri bolnikih z IMK je perfuzijski tlak distalno od zamašene žile nizek, distalne žile pa razširjene. Zaradi oslabiljene možganske avtoregulacije (slika 2A) naj bi bil pretok krvi v teh razširjenih žilah odvisen od systemskega KT oz. srednjega arterijskega KT. Znano je, da je avtoregulacija pretoka krvi skozi možgane intrinzična sposobnost možganskega žilja, da vzdržuje nespremenjen pretok kljub spremembam možganskega perfuzijskega tlaka ali srednjega arterijskega KT. Zdravi možgani ohranjajo stalen pretok pri srednjem arterijskem tlaku med 60 in 160 mmHg. V tem območju, t. i. avtoregulacijskem platoju, spremembe premera možganskih žil ne vplivajo na znotrajlobanjski tlak, medtem ko pod kritično vrednostjo pretoka krvi skozi možgansko cirkulacijo, ki je praviloma 60 mmHg, in srednjim arterijskim KT 80 mm Hg postane pretok neposredno odvisen od možganskega perfuzijskega tlaka. Tako kljub maksimalni vazodilataciji pride do znižanja pretoka krvi in se lahko pojavi dodatna ishemija ob že nastali možganski kapi. Enako pa se zgodi nad zgornjo mejo, kjer avtoregulacija tudi odpove. Povečan intraluminalni tlak razširi arteriole, poškoduje endotelij in povzroči ekstrasvazacijo, zato se razvije hiperperfuzijski

možganski edem. Ker imajo možganske arteriole veliko večjo sposobnost razširitve (do 60 % osnovnega premera) kot pa zožitve (za 10 % premera), je tako v bistvu varnostni rob avtoregulacije v primeru hipotenzije večji kot pri hipertenziji. Tako hipotenzija povzroči večjo spremembo možganskega pretoka kot hipertenzija. Če ima bolnik pred akutnim žilnim znotrajmožganskim dogodkom že močno zvišan krvni tlak, pa je situacija še kompleksnejša, saj je krivulja možganskega perfuzijskega tlaka pomaknjena v desno (slika 2B), zaradi česar pretirano zniževanje krvnega tlaka v po smernicah normotenzivno območje ni priporočljivo, kljub verjetnosti, da bi bolnik lažje prenesel znižanje tlaka v sicer v tem primeru že hipotenzivno območje. Vendar pa je vseeno

avtoregulacijski mehanizem že porušen, kljub pomiku krivulje tlaka v desno, tudi v sicer navidezno normotenzivnem območju. Škoda na račun akutnega znižanja KT ostaja tako še vedno stvar preučevanja. To, kar smernice priporočajo, bomo opredelili v tem prispevku pozneje.



Slika 2. Avtoregulacija pretoka skozi žile v možganskih krvnih žilah v normalnih in patoloških razmerah, v primeru normotenzivnega stanja (A) in ob predhodno povišanem krvnem tlaku (B) (z dovoljenjem avtorja (4)).

ZLT – znotrajlobanjski tlak; Krivulja A na levi sliki predstavlja avtoregulacijo pri normotenzivnem bolniku, krivulja B spremenjeno avtoregulacijo pri kronično hipertenzivnem bolniku, krivulja C pa stanje, ko ima bolnik poleg tega dejavnika tveganja še sladkorno bolezen in toge žile.

Bolniki s kronično arterijsko hipertenzijo imajo tako krivuljo avtoregulacije pomaknjeno v desno, kar pomeni, da zaradi pomika spodnje avtoregulacijske točke v desno ne tolerirajo znižanja možganskega perfuzijskega tlaka oz. srednjega arterijskega KT tako dobro kot normotenzivni bolniki. Tako ima tretjina bolnikov s kronično zvišanim KT v prvih dneh po kapi okvarjeno avtoregulacijo. Odnos med pretokom in perfuzijskim možganskim tlakom ter srednjim arterijskim KT postane bolj linearen in avtoregulacijski plato se lahko zoži celo na 10 mm Hg; tako so ob IMK možgani zelo slabo zaščiteni pred potencialno škodljivimi učinki nihanja krvnega tlaka (tako hipotenzijo kot hipertenzijo). Poznano je, da je v obeh skupinah (krivulji A in B, slika 2 B) začetno zvišanje ali znižanje povprečnega arterijskega KT povezano z vzdrževanjem možganskega krvnega pretoka zaradi ustreznih sprememb arteriolnega upora, vendar pa so izrazitejše spremembe tlaka sčasoma povezane z izgubo avtoregulacije, kar vodi do zmanjšanja (s hipotenzijo) ali zvišanja (z izrazito hipertenzijo) možganskega krvnega pretoka. Te spremembe se pojavijo pri višjih tlakih pri bolnikih s hipertenzijo, domnevno zaradi zadebelitve arteriol. Tako bo agresivno antihipertenzivno zdravljenje povzročilo cerebralno ishemijo pri višjem srednjem arterijskem KT pri bolnikih, ki imajo v osnovi že hipertenzijo (5, 6).

Pri bolnikih z akutno IMK je arterijski KT običajno povišan. To je lahko posledica kronične hipertenzije, akutnega simpatičnega odziva ali drugih mehanizmov, ki jih povzroča možganska kap (7). Prav tako je znano, da je v mnogih primerih akutno povišan krvni tlak potreben za vzdrževanje možganske perfuzije v mejnih ishemičnih območjih (8). To potrjujejo tudi opazovalne študije, ki kažejo na to, da se krvni tlak pogosto spontano dvigne neposredno po ishemičnem

možganskem dogodku, kar je torej skladno s to zaščitno hipotezo. To je lahko sicer tudi odziv na stres ob akutnem dogodku. Hipertenzivni učinek je prehodni, saj krvni tlak v 10 dneh pade tudi za 20/10 mmHg (9).

Analiza multicentrične študije z veliko kohorto (preko 17.000 bolnikov z IMK) je pokazala razmerje v obliki črke U med izhodiščnim sistoličnim krvnim tlakom ter rezultati zdravljenja. Povišan sistolični krvni tlak je bil povezan s povečanim tveganjem za ponovno ishemično možgansko kap (50 odstotkov večje tveganje za ponovitev pri sistoličnem krvnem tlaku > 200 mmHg v primerjavi s 130 mmHg), medtem ko je bil nizek krvni tlak (zlasti < 120 mmHg) povezan s povečano umrljivostjo zaradi koronarne srčne bolezni (10). Podobno je analiza 1004 bolnikov z akutno IMK odkrila razmerje v obliki črke U med krvnim tlakom ob sprejemu in smrtjo v 30 dneh po nastanku kapi. Razmerje v obliki črke U je bilo premaknjeno proti višjemu tlaku pri bolnikih, ki so imeli predhodno hipertenzijo, v primerjavi s tistimi, ki poprej hipertenzije niso imeli. Ta ugotovitev odraža premik v cerebralni avtoregulaciji, ki se pojavi pri dolgotrajni hipertenziji (slika 2B) (11, 12).

Učinek znižanja krvnega tlaka

Obstaja malo podatkov iz randomiziranih kontroliranih preskušanj, posebej zasnovanih za usmerjanje uravnavanja krvnega tlaka v akutni fazi IMK v prvih 24 urah. Takrat je tudi ishemična penumbra najbolj izpostavljena nevarnosti nepopravljive okvare oz. prehoda v apoptozo in nekrozo tkiva, če se možganski pretok preveč zmanjša z znižanjem krvnega tlaka (13). Študije so celo pokazale, da ni koristi ob znižanju krvnega tlaka v prvih 12 urah po začetku akutne IMK, dodatne analize pa, da je ciljni sistolični krvni tlak od 161 do 180 mmHg povečal možnosti za dober izid v primerjavi z višjim ali nižjim ciljnim krvnim tlakom (14). Tudi študija RIGHT-2 je pokazala, da znižanje krvnega tlaka v štirih urah po pojavu IMK ne izboljša izhoda možganske kapi, vendar so bili vključeni tudi bolniki s prehodnim možganskim primanjkljajem (tranzitorna ishemična ataka (TIA)), IMK in posnemovalci MK. Znižanje systemskega KT v prvih 24 urah po začetku akutne IMK možganske kapi je bilo v več opazovalnih študijah povezano s kliničnim poslabšanjem (15–18). Številne študije, vključno z metaanalizami, so sicer vključevale tudi bolnike z ZMK kot opazovani dogodek, kjer bi lahko pričakovali, da bodo imeli ti bolniki koristi od zgodnjega znižanja krvnega tlaka. Podatki iz randomiziranih študij kažejo, da je lahko uvedba režima akutnega znižanja KT pri akutni možganski kapi ali samo nadaljevanje jemanja zdravil za znižanje KT, ki so jih bolniki prejeli pred možgansko kapjo, celo škodljiva. Dve metaanalizi iz leta 2014 in 2015 sta celo dokazali, da zgodnje znižanje KT ne vpliva na funkcionalni izid oz. ne spremeni tveganja povečane smrtnosti ali oviranosti po treh mesecih oz. v času opazovanja. Metaanaliza podatkov je tudi pokazala, da nadaljevanje v primerjavi s prekinitivno antihipertenzivnega zdravljenja ne vpliva na povečano tveganje za smrt ali oviranosti. Dodatna analiza je celo v podskupinah bolnikov, ki so prenehali jemati antihipertenzivno terapijo v 12 urah po nastopu možganske kapi, pokazala sicer nepomemben

trend manjše umrljivosti ali oviranosti. Prav tako je bila, čeprav ni bilo razlike v funkcionalnem izidu, povečana verjetnost smrti v bolnišnici ali po odpustu in znan bistveno nižji rezultat okvare višjih živčnih dejavnosti po 90 dneh pri bolnikih, ki so nadaljevali z antihipertenzivnim zdravljenjem (19, 20).

Iz navedenega torej izhaja, da je v akutni fazi MK uravnavanje krvnega tlaka vseeno veliko bolj zapleteno, kot velja to za primarno preprečevanje MK pri bolnikih s hipertenzijo ali za sekundarno preventivo pri bolnikih s stabilizirano MK. Ključno vprašanje je, kakšno raven KT v akutni fazi potrebujemo in kako uvesti antihipertenzivno zdravljenje ter kako nizko lahko znižamo KT. Podobno pomembno, a še težje vprašanje je, koliko časa po MK počakati z začetkom antihipertenzivnega zdravljenja.

Priporočila za uravnavanje krvnega tlaka pri bolniku z akutno ishemično možgansko kapjo

Poleg smernic Evropske organizacije za možgansko kap (ESO) tudi druge smernice vsebujejo podrobna priporočila o uravnavanju KT v akutni fazi IMK (21–24). Priporočila so navedena v tabeli 1.

Kot je razvidno iz priložene tabele, so si smernice precej podobne, vendar zapletene, ne samo zaradi šibkih dokazov, temveč tudi zaradi kompleksnosti zdravljenja, kot je uporaba intravenske trombolize in v zadnjem času arterijske mehanske trombektomije. Tako omenjajo koristnost učinka znižanja KT tudi najnovejše evropske smernice Združenja za hipertenzijo, ki poudarjajo vprašljivost ukrepanja in potrdijo nejasnost.

Pri večini bolnikov so lahko začetne vrednosti KT zelo visoke, se pa spontano progresivno znižajo v prvih 48–72 urah po MK. Povišane vrednosti KT v tem časovnem okviru so povezane s slabšim izidom zdravljenja MK, vendar se ta povezava ne more prevesti v odločitev o farmakološkem znižanju KT, ker večina randomiziranih, multicentričnih študij ter metaanaliz ne poroča o zmanjšanju smrti ali oviranosti zaradi zgodnjega znižanja krvnega tlaka po akutni IMK. Nezmožnost podajanja boljših smernic temelji tudi na dejstvu, da so bile študije zastavljene z različnimi meritvami koristi pri bolnikih in se razlikujejo glede na vrsto možganske kapi (lakunarna, z okluzijo velikih žil, kardioembolična), starost in klinične značilnosti (npr. zgodovina predhodne hipertenzije ali srčnega popuščanja), kot tudi višino spontanih sprememb KT v prvih nekaj urah po MK, velikost infarkta in znotrajlobanjski tlak. Vse to lahko pri nekaterih kategorijah bolnikov prikrito koristi, pri drugih pa škodi pri predvidenih ukrepih za znižanje krvnega tlaka. Podobno kot predvidevajo kanadska priporočila tudi ta podajajo razmislek o previdnem in počasnem znižanju krvnega tlaka (15 % v 24 urah po MK) pri bolnikih z izrazito povišanimi vrednostmi KT (tj. > 220/120 mmHg) in vzdrževanju zniževanja KT, ko je ta nižji od 220/120 mmHg v 72 urah po MK, saj doslednih poročil o koristih znižanja krvnega tlaka pravzaprav ni.

Tabela 1. Priporočila za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z akutno ishemično možgansko kapjo.

Organizacija	Klinična situacija	Uravnavanje krvnega tlaka
ESO 2021 (21, 22)	SKT/DKT < 220/110 mmHg – brez zdravljenja z intravensko trombolizo ali mehansko trombektomijo	Brez rutinske uporabe zdravil za akutno zniževanje krvnega tlaka vsaj v prvih 24 urah po pojavu znakov in simptomov možganske kapi, razen če je to potrebno zaradi posebnega komorbidnega stanja oz. bolezni
	Zdravljenje z intravensko trombolizo (in z/brez zdravljenja z mehansko trombektomijo)	SKT/DKT < 185/110 mmHg pred bolusom in pod 180/105 mmHg po bolusu ter 24 ur po infuziji alteplaze
	Okluzija velike žile in z zdravljenjem z mehansko trombektomijo (z/brez intravenske trombolize)	SKT/DKT < 180/105 mmHg med mehansko trombektomijo in 24 ur po njej
AHA/ASA 2018 (24)	Bolniki, ki imajo povišan krvni tlak in so sicer primerni za zdravljenje z intravensko alteplazo	SKT/DKT < 185/110 mmHg pred intravensko fibrinolitično terapijo
	Bolniki, pri katerih je načrtovana intraarterijska terapija in niso prejeli intravenske trombolitične terapije	Pred posegom je smiselno vzdrževati SKT/DKT ≤ 185/110 mmHg
Kanadska priporočila 2018 (23)	Bolnik, primeren za trombolitično terapijo, in SKT/DKT > 185/110 mmHg	<185/110 mmHg pred zdravljenjem z alteplazo in <180/105 mmHg naslednjih 24 ur po aplikaciji alteplaze
	SKT/DKT > 220/120 mmHg	Znižanje krvnega tlaka za ~15 %, ne pa več kot 25 % v prvih 24 urah ter nadaljnje postopno zniževanje do cilja za dolgoročno sekundarno preprečevanje možganske kapi
ESH 2023 (25)	Bolniki, ki so kandidati za reperfuzijski poseg (intravenska tromboliza ali mehanska trombektomija)	Vsaj prvih 24 ur po trombolizi ali trombektomiji je treba krvni tlak znižati na < 180/105 mmHg. Krvni tlak je treba vzdrževati stabilen pri nižjih vrednostih krvnega tlaka, ker je metaanaliza sedmih študij poročala o 20-odstotnem povečanju intrakranialnih krvavitev (in 12-odstotnem povečanju slabšega nevrološkega izida) za vsako zvišanje krvnega tlaka za 10 mmHg Pri teh bolnikih z znižanjem SBP na < 130 mmHg ni ugotovljene koristi
	Pri stabilnih bolnikih, ki ostanejo hipertenzivni (≥ 140/90 mmHg) več kot 3 dni po akutni ishemični možganski kapi	Razmisliti o uvedbi ali ponovni uvedbi zdravil za zniževanje krvnega tlaka
	Krvni tlak > 220/120 mmHg	15 % v 24 urah po možganski kapi

SKT – sistolični krvni tlak; DKT – diastolični krvni tlak; ESO – European Stroke Organisation (Evropsko združenje za možgansko kap); AHA/ASA – American Heart Association/American Stroke Association (Ameriško združenje za srce/Ameriško združenje za možgansko kap); ESH – European Society of Hypertension (Evropsko združenje za hipertenzijo)

Krvni tlak in akutna znotrajmožganska in subarahnoidna krvavitev

Znotrajmožganska krvavitev

Poleg smernic Evropske organizacije za možgansko kap o uravnavanju KT pri akutni IMK in ZMK (21) več novejših smernic obravnave MK ponuja tudi podrobna priporočila o uravnavanju KT v akutni fazi ZMK in SAK, hkrati pa so

priporočila za ZMK in SAK veliko enostavnejša in skladnejša med različnimi smernicami (tabela 2).

Pri akutni ZMK je zvišanje KT pogosto povezano z večjim tveganjem za razširitev hematoma, povečano smrtnostjo in zmanjšano možnostjo okrevanja (26, 27). Obvladovanje zvišanja krvnega tlaka se razlikuje glede na to, ali se z zniževanjem prične znotraj šestih ur po nastopu ZMK ali po več kot šestih urah po pojavu znakov in simptomov ZMK. Dve randomizirani študiji sta nakazali, da je pri bolnikih, pri katerih se zdravljenje začne znotraj šestih ur po pojavu simptomov, znižanje sistoličnega KT na > 140 mmHg z veliko višjih začetnih vrednosti zmanjšalo invalidnost in umrljivost, medtem ko znižanje sistoličnega KT na < 140 mmHg ni prineslo koristi, v drugih dveh randomiziranih študijah pa je nastopilo povečano število neželenih ledvičnih dogodkov (28, 29). Študija, ki je preučevala hiperakutno terapijo (v povprečju 3,6 ure po pojavu simptomov in znakov ZMK), pa je razkrila, da je znižanje KT v prvih 24 urah izboljšalo funkcionalni nevrološki izhod zdravljenja (30). Poleg tega je metaanaliza petih randomiziranih študij pri bolnikih z majhnim do zmernim volumnom hematoma ob prvi slikovni preiskavi pokazala izboljšanje funkcionalnega nevrološkega izhoda z znižanjem KT na $< 140/90$ mmHg (21), zato se sedaj pri bolnikih z akutno ZMK priporoča strožje ciljne vrednosti KT, kadar ga začnemo zgodaj zniževati po nastopu krvavitve. Kljub temu pa velja omeniti rezultate analize študij INTERACT2 in ATTACH-II, da je lahko čezmerno znižanje KT za več kot 60 mmHg pomeni slabšo prognozo v primerjavi s tistimi z manjšim znižanjem KT (31).

Vendar pa pri bolnikih z akutno ZMK in sistoličnim KT, nižjim od 220 mmHg, trenutni dokazi vseeno niso tako enoznačni, kar zadeva začetno zniževanje KT > 6 ur po pojavu simptomov ZMK. Pred kratkim opravljena metaanaliza 16 študij je pokazala, da je zmerno znižanje sistoličnega KT (povprečno 12,1 mmHg, doseženo v nekaj urah) zmanjšalo širjenje hematoma, čeprav brez jasnega učinka na končen kliničen izhod zdravljenj, zato se v najnovjših evropskih smernicah priporoča počasnejše in zmerno znižanje KT kot prednostno pred intenzivnim zniževanjem na ciljne vrednosti KT (21, 32). To pa ne velja za bolnike, ki imajo akutno ZMK in sistolični KT ≥ 220 mmHg, ker je za to manj podatkov. Zgolj ena metaanaliza (33) govori o sekundarnem izidu zdravljenja iz ene randomizirane študije (28), ki kaže na izboljšanje okrevanja ob znižanju sistoličnega KT na < 180 mmHg. V študiji ATTACH-II je bilo dokazano, da so imeli bolniki z ZMK in sistoličnim KT ≥ 220 mmHg večjo stopnjo kliničnega poslabšanja z znižanjem tlaka pod 140/90 mmHg (34). Zaključek je, da je pri takih bolnikih potrebno previdno znižanje KT na sistoličnega pod 180 mmHg, po možnosti z intravensko antihipertenzivno terapijo.

Tabela 2. Priporočila za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z akutno znotrajmožgansko krvavitvijo.

Organizacija	Klinična situacija	Uravnavanje krvnega tlaka
ESO 2021 (22)	Hiperakutna ZMK (znotraj šestih ur po nastopu simptomov in znakov)	SKT < 140 mm Hg (in > 110 mmHg) za zmanjšanje širjenja hematoma
AHA/ASA 2022 (35)	Pri bolnikih s spontano ZMK, kjer je potrebno akutno znižanje krvnega tlaka	Skrbna titracija, da se zagotovi stalen in trajen nadzor krvnega tlaka in izogibanje vrhom in veliki variabilnosti sistoličnega krvnega tlaka (30)
	Pri bolnikih s spontano ZMK z blago do zmerno klinično sliko, ki se kaže s SKT med 150 in 220 mmHg	Akutno znižanje SKT do ciljnega tlaka 140 mmHg s ciljem ohraniti krvni tlak v območju od 130 do 150 mmHg je varno in razumno za izboljšanje rezultatov zdravljenja
	Pri bolnikih s spontano ZMK z veliko oz. obsežno ZMK ali tisto, kjer je potrebna kirurška dekompresija, varnost in učinkovitost intenzivnega zniževanja krvnega tlaka nista dobro preučeni	
	Pri bolnikih s spontano ZMK z blago do zmerno klinično sliko z SKT > 150 mmHg	Akutno znižanje SKT na < 130 mmHg je potencialno škodljivo
Kanadska priporočila 2020 (36)		Prag SKT in cilj < 140–160 mmHg v prvih 24–48 urah
ESH 2023 (25)	Hiperakutna ZMK (znotraj šestih ur po nastopu simptomov in znakov)	Znižanje krvnega tlaka < 140/90 mmHg z i.v.t, da se prepreči povečanje hematoma in izboljša funkcionalni izhod zdravljenja
	Nastop ZMK pred več kot šestimi urami	Če je SKT < 220 mmHg – počasno in neagresivno zniževanje krvnega tlaka v nekaj urah do zaželenega cilja 140/90 mmHg z i.v.t, da se prepreči porast hematoma Če je SKT ≥ 220 mmHg – previdno zniževanje krvnega tlaka v nekaj urah do < 180 mmHg z i.v.t, ki je primernejše kot pa intenzivno znižanje na < 140/90 mmHg, da se izboljša funkcionalni izhod zdravljenja

ZMK – znotrajmožganska krvavitev; SKT – sistolični krvni tlak; DKT – diastolični krvni tlak; i.v.t – intravenska terapija; ESO – European Stroke Organisation (Evropsko združenje za možgansko kap); AHA/ASA – American Heart Association/American Stroke Association (Ameriško združenje za srce/Ameriško združenje za možgansko kap); ESH – European Society of Hypertension (Evropsko združenje za hipertenzijo)

Omenjena je intravenska terapija za akutno uravnavanje krvnega tlaka, in sicer nikardipin, labetalol, esmolol, enalaprilat, urapidil in fenoldopam, medtem ko naj bi se zdravilo, kot sta nitroprusid in nitroglicerol, ker lahko povečata znotrajbolnjski tlak.

Subarahnoidna krvavitev

Tako je tudi, ko obravnavamo bolnika s spontano SAK, čeprav pa optimalna terapija povišanega KT pri SAK bolnikih vseeno ni tako jasna. Velja, da pri bolnikih z akutno SAK in neoskrbljeno razpočeno anevrizmo, KT postopno znižujemo (sistolični KT npr. > 180 mmHg ali srednji arterijski KT > 120 mmHg), v

skladu z najnovejšimi smernicami (37, 38). Specifični cilj je treba vseeno določiti individualno glede na resnost začetnega zvišanja krvnega tlaka, prisotnost edema možganov in tveganje za okvaro ledvic. Za večino bolnikov z akutno SAK uporabljamo ciljni sistolični KT, nižji od 160 mmHg, ali srednji arterijski KT < 110 mmHg. Za izboljšanje teh ciljev je smiselno uporabiti premorbidni izhodiščni krvni tlak (39), izogibati pa se je treba hipotenziji.

Medtem ko lahko znižanje KT zmanjša tveganje za ponovno krvavitev pri bolniku z neoskrbljeno razpočeno anevrizmo, pa je lahko ta korist izničena s povečanim tveganjem za nastanek ishemije in posledičnega možganskega infarkta. Kot je razvidno s slike 2, je možganski perfuzijski tlak izračun razlike med srednjim arterijskim KT in znotrajlobanjskim tlakom. Tako je lahko s povečanjem slednjega oslABLJENA možganska perfuzija in je lahko zvišanje srednjega arterijskega KT edini način za vzdrževanje perfuzije skozi možgane na ravni, ki prepreči nastanek vazospazma, ishemije in končnega infarkta možganov. Rezultati ene študije kažejo, da je lahko ta prag pri 70 mmHg (40). V drugi študiji (41), kjer so zniževali diastolični KT pod 100 mmHg, pa so ugotovili sicer manjšo pojavnost ponovnih krvavitev vsled ponovnega razpoka anevrizme, vendar pa večjo pojavnost možganskega infarkta, zato se v bistvu priporoča, da se v odsotnosti meritev znotrajlobanjskega tlaka antihipertenzivno zdravljenje večinoma opusti, razen če pride do resnega zvišanja KT (42). Pri budnih bolnikih je priporočljivo spremljati kognitivni status, ki je lahko koristen vodnik (tak ukrep je bil nekoč vodilo za spremljanje razvoja vazospazma tudi na Oddelku nevrološke intenzivne terapije). Če je bolnik pozoren, je praviloma perfuzijski tlak ustrezen in lahko znižanje krvnega tlaka zmanjša tveganje za ponovno krvavitev; pri takih bolnikih običajno vzdržujemo sistolični KT pod 140 mmHg. V nasprotju s tem se antihipertenzivna terapija na splošno opusti pri tistih s hudo moteno stopnjo zavesti, saj je lahko okvara posledica znižanega možganskega perfuzijskega tlaka.

ZAKLJUČEK

Iz podanih različnih priporočil, zasnovanih tudi na dokazih podprtih medicino, po več kot 200 letih po prvi objavljeni študiji, zlasti pa v razmahu študij zadnjih nekaj let, še vedno nimamo povsem univerzalnih in zadovoljujočih priporočil za akutno urejanje krvnega tlaka ob nastopu možganskožilnega dogodka. Priporočilo bi lahko bilo univerzalno v tem, da upoštevamo individualno obravnavo bolnikov ob pomoči predloženih grobih smernic in dobri anamnezi predhodnega stanja, tudi kar zadeva krvni tlak. Tako bomo lahko natančneje in uspešneje vodili akutno terapijo pri slehernem bolniku in bolnikom omogočili optimalen izhod zdravljenja že na njegovem samem začetku.

LITERATURA

1. Foy J. *Case of Melancholia, from a Material Cause in the Brain, Terminating in Effusion of Blood There, and Apoplexy; with the Appearances on Dissection.* *Med Chir J Rev.* 1816; 2(10): 267–70.
2. National Library of Medicine, PubMed. [Cited 2023 Oct 28] Available at: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/nukweb.nuk.uni-lj.si/?term=\(\(\(\(\(\(\(blood\)%20AND%20\(pressure\)%20AND%20\(acute\)%20AND%20\(stroke\)%20OR%20\(ntracerebral\)\)%20AND%20\(hemorrhage\)\)%20OR%20\(brain\)\)%20AND%20\(hemorrhage\)\)%20OR\(cerebral\)%20\)%20AND%20\(hemorrhage\)&timeline=expanded&page=1000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/nukweb.nuk.uni-lj.si/?term=(((((((blood)%20AND%20(pressure)%20AND%20(acute)%20AND%20(stroke)%20OR%20(ntracerebral))%20AND%20(hemorrhage))%20OR%20(brain))%20AND%20(hemorrhage))%20OR(cerebral)%20)%20AND%20(hemorrhage)&timeline=expanded&page=1000).
3. Berge E. Should high blood pressure be lowered in the acute stroke? *J Hypertens.* 2011; 29(8): 1478–9.
4. Švigelj V. *Obravnava bolnika s subarahnoidno krvavitvijo.* V: Švigelj V, Žvan B, eds. *Akutna možganska kap II. Učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce.* Ljubljana: Boehringer Ingelheim Pharma, Podružnica. 2007; 149–75.
5. Kaplan NM. Management of hypertensive emergencies. *Lancet.* 1994; 344:1335–8.
6. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens.* 1989; 2: 486–92.
7. Qureshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. *Circulation.* 2008; 118(2): 176–87.
8. Aiyagari V, Gorelick PB. Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. *Stroke.* 2009; 40(6): 2251–6.
9. Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA.* 1981; 246(19): 2177–80.
10. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, et al; IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke.* 2002; 33(5): 1315–20.
11. Okumura K, Ohya Y, Maehara A, et al. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J Hypertens.* 2005; 23(6): 1217–23.
12. Bath PM. How to manage blood pressure in acute stroke. *J Hypertens.* 2005; 23(6): 1135–6.
13. Saver JL. Time is brain-quantified. *Stroke.* 2006; 37(1): 263–6.
14. Nasi LA, Martins SCO, Gus Met, et al. Early Manipulation of Arterial Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke (MAPAS): Results of a Randomized Controlled Trial. *Neurocrit Care.* 2019; 30(2): 372–9.
15. RIGHT-2 Investigators. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10175):1009–20.
16. Oliveira-Filho J, Silva SC, Trabuço CC, et al. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology.* 2003; 61(8): 1047–51.
17. Vleck M, Schillinger M, Lang W, et al. Association between course of blood pressure within the first 24 hours and functional recovery after acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med.* 2003; 42(5): 619–26.
18. Castillo J, Leira R, García MM, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke.* 2004; 35(2): 520–6.
19. ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9968): n617–28.
20. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, et al. Effect of Blood Pressure Lowering in Early Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *Stroke.* 2015; 46(7): 1883–9.
21. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J* 2021; 6:II.

22. 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.
23. Boulanger JM, Lindsay MP, Gubitz G, et al. Canadian stroke best practice recommendations for acute stroke management: prehospital, emergency department, and acute inpatient stroke care, 6th Edition, Update 2018. *Int J Stroke.* 2018; 13(9): 949–84.
24. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e344–e418.
25. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. Authors/Task Force Members: 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023; 41(12): 1874–2071.
26. Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2013; 20: 1277–83.
27. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke.* 2013; 44: 1846–51.
28. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *NEJM.* 2013; 368: 2355–65.
29. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *NEJM* 2016; 375: 1033–43.
30. Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 857–64.
31. Wang X, Di Tanna GL, Moullaali TJ, et al. J-shape relation of blood pressure reduction and outcome in acute intracerebral hemorrhage: A pooled analysis of INTERACT2 and ATACH-II individual participant data. *Int J Stroke.* 2022; 17: 1129–36.
32. Moullaali TJ, Wang X, Sandset EC, et al. Early lowering of blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022; 93: 6–13.
33. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology.* 2014; 83: 1523–9.
34. Qureshi AI, Huang W, Lobanova I, et al. Outcomes of Intensive Systolic Blood Pressure Reduction in Patients With Intracerebral Hemorrhage and Excessively High Initial Systolic Blood Pressure: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 1355–65.
35. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, 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.
36. Shoamanesh A, Patrice Lindsay M, Castellucci LA, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, 7th Edition Update 2020. *Int J Stroke.* 2021; 16: 321–41.
37. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023; 54(7): e314–e370.

38. Treggiari MM, Rabinstein AA, Busl KM, et al. Guidelines for the Neurocritical Care Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2023; 39(1): 1–28.
39. Diringier MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, et al; Neurocritical Care Society. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011; 15(2): 211–40.
40. Schmidt JM, Ko SB, Helbok R, et al. Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011; 42(5): 1351–6.
41. Wijdicks EF, Vermeulen M, Murray GD, et al. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 1990; 92(2): 111–7.
42. van Gijn J. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1992; 339(8794): 653–5.



prim. doc. dr.

VIKTOR ŠVIGELJ

dr. med., višji svetnik, nevrolog

Prim. doc. dr. Viktor Švigelj, dr. med., višji svetnik, se je rodil 21. 7. 1960 v Ljubljani. Osnovno šolo je obiskoval v Preserju, leta 1979 pa je opravil maturo na Gimnaziji Bežigrad, na oddelku za intenzivno matematiko in fiziko. Na Medicinski fakulteti v Ljubljani je diplomiral 26. 9. 1985. Po opravljenem stažu se je zaposlil v Zdravstvenem domu Moste, nato pa na takratnem Pediatričnem oddelku kirurških strok Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Od 1. 1. 1990 do 31. 12. 2019 je bil zaposlen na Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani, na Nevrološki kliniki, Oddelku za intenzivno nevrološko terapijo. Od 1. 1. 2020 je zaposlen kot strokovni vodja v Bolnišnici Sežana.

Leta 1993 je zagovarjal magistrsko nalogo, specialistični izpit iz nevrologije je opravil 22. 12. 1994. Leta 2008 je prejel tudi naziv primarij. Poleg naziva specialist nevrologije je pridobil tudi naziv specialist intenzivne medicine. Leta 2015 je pridobil naziv doktorja znanosti in od leta 2017 je docent na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Novembra 2019 je pridobil tudi naziv višji svetnik. Je aktiven član več domačih in tujih združenj, sodeloval je v domačih in tujih raziskovalnih projektih, zlasti v mednarodnem projektu SITS (Safe Implementation of Treatment in Stroke) na področju spremljanja učinkovitosti zdravljenja akutne ishemične možganske kapi.

Je recenzent v medicinskih strokovnih revijah Stroke, Southeast European Journal of Emergency and Disaster Medicine, Neurologia Croatica, ABC in HALO-194.

BRAIN COMPUTER INTERFACE TREATMENT FOR LOWER LIMB REHABILITATION IN STROKE PATIENTS

ZDRAVLJENJE Z VMESNIKOM MOŽGANI-RAČUNALNIK ZA REHABILITACIJO SPODNJIH OKONČIN PRI BOLNIKI PO MOŽGANSKI KAPI

Sebastian Sieghartsleitner, Marc Sebastián-Romagosa, Woosang Cho, Rupert Ortner, Christoph Guger

SUMMARY

Background and aims

Neurorehabilitation based on brain-computer interfaces (BCIs) shows important rehabilitation effects for patients after stroke. Previous studies have shown improvements for patients who are in a chronic stage and/or have severe hemiparesis and are particularly challenging for conventional rehabilitation techniques.

Methods

Seven stroke patients in chronic phase with lower limb hemiparesis were recruited. All of them participated in 25 BCI sessions about 3 times/week. The BCI system was based on motor imagery (MI) of paretic ankle dorsiflexion and healthy wrist dorsiflexion with functional electrical stimulation (FES) and avatar feedback. Assessments were conducted to assess the changes before and after therapy. The functional scales used were: 10-metre walk test (10MWT), range of motion (ROM) of the ankle dorsiflexion and Timed Up and Go (TUG).

Results

Results show a significant increase in walking speed on the primary measure of 10MWT by 0.71 s [-6.2 to -0.5], $P = 0.031$. This improvement is above the minimum clinically important difference. TUG performance also significantly increased, by -2.7 s [-11.6 to -2.6], $P = 0.002$. Ankle dorsiflexion range of motion also increased after therapy, Δ ROM active = 4.7 [1.7 to 7.4], $P = 0.039$.

Conclusions

These outcomes show the feasibility of the BCI approach, and further support the growing consensus that these types of tools might develop into a new paradigm for a gait rehabilitation tool for stroke patients. However, the results are from seven chronic stroke patients so the authors believe that this approach should be further validated in larger studies involving more patients.



Key words: BCI, functional electrical stimulation, gait, lower limb, neurorehabilitation, stroke, 10-metre walk test.

POVZETEK

Ozadje in cilji

Nevrorehabilitacija, ki temelji na vmesniku možgani-računalnik (BCI – Brain-Computer Interfaces), kaže pomembne rehabilitacijske učinke za bolnike po možganski kapi. Prejšnje študije so pokazale izboljšave pri bolnikih, ki so v kronični fazi in/ali imajo hudo hemiparezo in je njihovo resno stanje še posebej zahtevno za običajne rehabilitacijske tehnike.

Metode

V raziskavo je bilo vključenih sedem bolnikov z možgansko kapjo v kronični fazi s hemiparezo spodnjih okončin. Vsi so sodelovali v 25 seansah BCI približno trikrat tedensko. Sistem BCI je temeljil na motoričnih predstavah (MI) o dorzifleksiji paretične goleni in dorzifleksiji zdravega zapestja s funkcionalno električno stimulacijo (FES) in povratnimi informacijami avatarja. Izvedene so bile ocene za oceno sprememb pred terapijo in po njej. Uporabljene so bile naslednje funkcionalne lestvice: test hoje na 10 metrov (10MWT), obseg gibanja (ROM) dorzifleksije gležnja in časovno omejeno vstajanje in hoja (TUG).

Rezultati

Rezultati kažejo na pomembno povečanje hitrosti hoje pri primarnem merilu 10MWT za $-0,71$ s [$-6,2$ do $-0,5$], $P = 0,031$. To izboljšanje je nad minimalno klinično pomembno razliko. Pomembno se je povečala tudi zmogljivost TUG, in sicer za $-2,7$ s [$-11,6$ do $-2,6$], $P = 0,002$. Po terapiji se je povečal tudi obseg gibanja pri dorzifleksiji gležnja, Δ ROM active = $4,7$ [$1,7$ do $7,4$], $P = 0,039$.

Zaključki

Ti rezultati kažejo na izvedljivost tega pristopa BCI in dodatno podpirajo naraščajoče soglasje, da bi se lahko tovrstna orodja razvila v novo paradigmo orodja za rehabilitacijo hoje pri bolnikih po možganski kapi, so pa rezultati pridobljeni na samo sedmih bolnikih s kronično možgansko kapjo, zato avtorji menijo, da je treba ta pristop dodatno potrditi v obsežnejših študijah, ki vključujejo več bolnikov.

Ključne besede: funkcionalna električna stimulacija, hoja, možganska kap, nevrorehabilitacija, spodnja okončina, test hoje na 10 metrov, vmesnik računalnik-možgani

LITERATURA

1. *Fernando L, Alonso N, Gomez-Gil J. Brain Computer Interfaces, a Review. Sensors (Basel). 2012; 12(2): 1211–79.*



mag.

SEBASTIAN SIEGHARTSLEITNER

dipl. inž.

Sebastian Sieghartsleitner studied medical engineering at the University of Applied Sciences Upper Austria. Both his Bachelor's and Master's thesis were in the field of BCIs for stroke rehabilitation. Currently, he is a PhD student at g.tec medical engineering GmbH in association with the Institute of Computational Perception at the Johannes Kepler University in Linz, Austria. His PhD thesis concerns features and methods for invasive and non-invasive brain-computer interfaces.



MULTIPLE SCLEROSIS GAIT REHABILITATION WITH BRAIN-COMPUTER INTERFACE TREATMENT

REHABILITACIJA HOJE PRI MULTIPLI SKLEROZI Z VMESNIKOM MOŽGANI- RAČUNALNIK

Sebastian Sieghartsleitner, Marc Sebastián-Romagosa, Woosang Cho, Rupert Ortner, Christoph Guger

SUMMARY

Background and aims

Multiple sclerosis (MS) is a chronic neurodegenerative disease in which a person's immune system attacks healthy nerves. People with MS (PwMS) often experience pain, fatigue, cognitive dysfunction and reduced mobility. MS is still incurable, and treatments can at best slow the progression of the disease and manage some symptoms. In this study, a brain-computer interfaces (BCI) system (recoveriX developed by g.tec medical engineering GmbH) is used to train the functionality of PwMS by reducing fatigue and improving gait ability and endurance.

Methods

Six PwMS were enrolled in this study. All completed 30 recoveriX sessions. The BCI system was based on motor imagery (MI) of paretic ankle dorsiflexion and healthy wrist dorsiflexion with functional electrical stimulation (FES) and avatar feedback. Assessments were performed to evaluate changes before and after therapy. The functional scales used were the 6-minute walk test (6MWT), Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), and Timed Up and Go (TUG).

Results

The results show that patients were able to increase their endurance by 55.42 m [39.9–73.6]. on the 6MWT. This functional improvement was followed by an increase in coordination and gait ability in the TUG of -2.13 s [-3.19 to -1.81]. Patients also reported an increase in activities of daily living as assessed by the MSIS-29 of -5 points [-11.25 to -2.5] and a reduction in fatigue as assessed by the MFIS of -8.5 points [-10.75 to -5.5].

Conclusions

This is the first time that BCI technology has been used to treat PwMS. These preliminary results demonstrate the safety and efficacy of the treatment. MS

patients improved endurance and coordination and reduced the impact of MS on activities of daily living. However, these results are from six MS patients, so the authors believe that this approach should be further validated in larger studies involving more patients.

Key words: BCI, functional electrical stimulation, gait, multiple sclerosis, neurorehabilitation, 6-minute walk test.

POVZETEK

Ozadje in cilji

Multipla skleroza (MS) je kronična nevrodegenerativna bolezen, pri kateri imunski sistem napade zdrave živce. Osebe z MS (PwMS) pogosto občutijo bolečine, utrujenost, kognitivne motnje in zmanjšano mobilnost. Multipla skleroza je še vedno neozdravljiva, zdravljenje pa lahko v najboljšem primeru upočasnjuje napredovanje bolezni in ublaži nekatere simptome. V tej študiji se sistem vmesnik računalnik-možgani (BCI – Brain-Computer Interfaces) (recoveriX, ki ga je razvilo podjetje g.tec medical engineering GmbH) uporablja za urjenje funkcionalnosti PwMS z zmanjšanjem utrujenosti ter izboljšanjem sposobnosti hoje in vzdržljivosti.

Metode

V to študijo je bilo vključenih šest PwMS. Vsi so opravili 30 seans s sistemom recoveriX. Sistem BCI je temeljil na motoričnih predstavah (MI) o dorzifleksiji paretičnega gležnja in dorzifleksiji zdravega zapestja s funkcionalno električno stimulacijo (FES) in povratnimi informacijami avatarja. Izvedene so bile ocene za oceno sprememb pred terapijo in po njej. Uporabljene so bile naslednje funkcionalne lestvice: 6-minutni test hoje (6MWT), lestvica vpliva multiple skleroze (MSIS-29), spremenjena lestvica vpliva utrujenosti (MFIS) in časovno omejeno vstajanje in hoja (TUG).

Rezultati

Rezultati kažejo, da so bolniki na testu 6MWT povečali svojo vzdržljivost za 55,42 m [39,9–73,6]. Temu funkcionalnemu izboljšanju je sledilo izboljšanje koordinacije in sposobnosti hoje pri TUG za –2,13 s [–3,19 do –1,81]. Bolniki so poročali tudi o izboljšanju vsakodnevnih življenjskih aktivnosti, ocenjenih z MSIS-29, za –5 točk [–11,25 do –2,5] in zmanjšanju utrujenosti, ocenjene z MFIS, za –8,5 točke [–10,75 do –5,5].

Zaključki

Tehnologija BCI je bila prvič uporabljena za zdravljenje PwMS. Ti predhodni rezultati dokazujejo varnost in učinkovitost zdravljenja. PwMS so izboljšali vzdržljivost in koordinacijo ter zmanjšali vpliv MS na dejavnosti vsakdanjega življenja, so pa ti rezultati pridobljeni od samo šestih PwMS, zato avtorji menijo, da je treba ta pristop dodatno potrditi v večjih študijah, ki vključujejo več bolnikov.

Ključne besede: funkcionalna električna stimulacija, hoja, multipla skleroza, nevrorehabilitacija, 6-minutni test hoje na 10 metrov, vmesnik računalnik-možgani.

LITERATURA

1. *Fernando L, Alonso N, Gomez-Gil J. Brain Computer Interfaces, a Review. Sensors (Basel). 2012; 12(2): 1211–79.*

HIDROTERAPIJA PRI BOLNIKI V SUBAKUTNI FAZI PO MOŽGANSKI KAPI

HYDROTHERAPY FOR SUBACUTE STROKE PATIENTS

Ana Golež

POVZETEK

Uvod

Možganska kap je eden najpogostejših vzrokov smrti v svetu in med najpomembnejšimi dejavniki za nastanek trajne kognitivne ali telesne oviranosti, ki vpliva na slabšo kakovost življenja preživelih (1). Bolniki pričnejo z nevrorehabilitacijo v akutni fazi, v subakutni pa so lahko vključeni tudi v hidroterapijo, če zanje ni kontraindikacij (1, 2). Izsledki redkih objavljenih študij kažejo, da je vključitev bolnikov v hidroterapijo znotraj subakutnega obdobja po možganski kapi varna in učinkovita glede na izboljšanje gibljivosti, mišične moči, pomičnosti, spastičnosti, bolečine in kakovosti življenja (1, 2). Namen prispevka je predstaviti rezultate raziskav.

Razprava

V podatkovnih bazah CINAHL, Cochrane, MEDLINE, Pub Med, ScienceDirect in UpToDate sta bili 9. oktobra 2023 uporabljeni ključni besedi hidroterapija ter subakutna možganska kap. Najdeni so bili štiri članki, kjer so bolniki vsaj dva do tri tedne po nastopu možganske kapi pričeli z rehabilitacijo v vodi (1, 2). V randomizirani kontrolirani študiji so Lee in sodelavci ugotovili, da je pri 21 bolnikih z možgansko kapjo z nastopom simptomov pred vsaj tremi tedni trening na tekalni stezi v vodi izboljšal funkcionalnost hoje glede na 10-metrski test hoje, Bergovo lestvico ravnotežja, lestvico zaupanja pri dejavnostih, povezanih z ravnotežjem, in prostorsko-časovno simetrijo hoje, čeprav brez statistične pomembnosti (1). Leta 2014 sta Tripp in Krakov opravila randomizirano kontrolirano študijo in poročala, da je v primerjavi s kontrolno skupino bistveno več preiskovancev v skupini s Halliwickovo terapijo (83,3 % v primerjavi s 46,7 %) doseglo pomembno izboljšanje po Bergovi lestvici ravnotežja ($P < 0,05$) (2). Izboljšanje sposobnosti funkcionalne hoje je bilo značilno večje v skupini s Halliwickovo terapijo (povprečno (SD) 1,25 (0,86)) kot v kontrolni skupini (povprečje (SD) 0,73 (0,70)) ($P < 0,1$) (2). Povprečni razliki v izboljšavah funkcijskega dosega in funkcijske mobilnosti med skupinama nista bili statistično značilni (6).

Zaključek

Rezultati študij kažejo, da je hidroterapija za bolnike s subakutno možgansko kapjo varna in enostavna za uporabo, pozitivno vpliva na mobilnost,



ravnotežje, spastičnost ter bolečino in izboljšuje kakovost življenja. Potrebne bodo nadaljnje študije za ugotavljanje učinkovitosti hidroterapije pri bolnikih s subakutno možgansko kapjo.

Ključne besede: hidroterapija, subakutna kap.

SUMMARY

Background

Stroke is one of the most common causes of death in the world and among the most important factors for the permanent cognitive or physical disability that affects the quality of life of survivors (1). Patients start neurorehabilitation in the acute phase and later they can also have hydrotherapy if it is not contraindicated (1,2). In the past, rehabilitation commenced within six to eight weeks after stroke, if there were no contraindications (2). The results of the few published studies show that the inclusion of patients in hydrotherapy within the subacute period after stroke is safe and effective in terms of improvements in mobility, spasticity, range of motion, spasticity, pain and quality of life. The aim of this paper is to present the results of the research.

Discussion

The key words hydrotherapy and subacute stroke were used to search the databases CINAHL, Cochrane, MEDLINE, Pub Med, ScienceDirect and UpToDate on 9 October 2023. Four articles were found where patients underwent rehabilitation in water at least two to three weeks after the onset of stroke (1,2). In a randomized controlled trial Lee and colleagues found out that in 21 stroke patients with the onset of symptoms at least 3 weeks ago, aquatic treadmill training improved the functional aspects of gait, including the Comfortable 10-Meter Walk Test, Berg Balance Scale, and Activities-Specific Balance Confidence Scale, and spatiotemporal gait symmetry, though without statistical significance (1). In 2014 Tripp and Krakow conducted a randomized controlled trial and reported that, compared to the control group, significantly more subjects in the Halliwick-Therapy group (83.3% versus 46.7%) attained significant improvement of the Berg Balance Scale ($P < 0.05$), (2). Improvement of the functional gait ability was significantly higher in the Halliwick-Therapy group (mean (SD) 1.25(0.86)) than in the control group (mean (SD) 0.73 (0.70)) ($P < 0.1$) (2). The mean differences of improvements in functional reach and basic functional mobility were not statistically significant between groups (6).

Conclusion

Results of studies indicate that hydrotherapy for subacute stroke patients is safe, well tolerated and has positive effects on mobility, balance, lowers spasticity and pain, and improves quality of life. Further studies are required to examine the potential benefits of hydrotherapy for subacute stroke patients.

Key words: individual hydrotherapy, subacute stroke.

LITERATURA

1. Lee ME, Jo GY, Do HK, et al. *Efficacy of aquatic treadmill training on gait symmetry and balance in subacute stroke patients. Ann Rehabil Med.* 2017; 41(3): 376-86.
2. Tripp F, Krakow K. *Effects of an aquatic therapy approach (Halliwick-Therapy) on functional mobility in subacute stroke patients: a randomized controlled trial. Clin Rehabil.* 2014; 28(5): 432-9.

dr.

ANA GOLEŽ

dr. med.

Dr. Ana Golež, dr. med., sem diplomirala na Medicinski fakulteti v Ljubljani leta 2008.

Specialistični izpit iz fizikalne in rehabilitacijske medicine sem opravila leta 2015 v Ljubljani, naslednje leto pa zaključila doktorski študij Biomedicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. Od leta 2016 sem zaposlena na Oddelku za medicinsko rehabilitacijo v Splošni bolnišnici Celje. Sem članica Slovenskega združenja za fizikalno in rehabilitacijsko medicino ter se redno izobražujem.

SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

AbbVie Biofarmaceutvska družba d. o. o.

Amgen zdravila d. o. o.

Berlin-Chemie/A. Menarini Distribution Ljubljana d. o. o.

Boehringer Ingelheim RCV, podružnica Ljubljana

Euromed d. o. o.

Medica d. o. o.

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

RAZVIT PO MERI STAREJŠIH^{1,2,#}

- Pomembno zmanjšanje tveganja za velike krvavitve^{1,3,*}
- Dosledno preprečevanje možganske kapi / SEE^{2,3*}
- Dosledna varnost in učinkovitost ne glede na pridružene bolezni^{1*,†}

*v prim. z varfarinom;

Raziskava ENGAGE AF-TIMI 48 je vključila bolnike starosti 21 let ali več (srednja starost 72 let; interkvartilni razpon 64-78 let; starost ≥ 75 let za varfarin: N=2820/7036=40,1%, za visoke odmerke (60 mg/30 mg): N=2848/7035=40,5%).
†CHADS2 rezultat ≥2, vključno z bolniki z: starost ≥75 let, kong. srčno popuščanje, hipertenzija, sladk. bolezen, možg. kap ali TIA.

Zdravilo Roteas[®] sodi v skupino NOAK in se jemlje enkrat dnevno za indikacijo preprečevanja možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAF - Non-Valvular Atrial Fibrillation) z enim ali več dejavniki tveganja, kot so kongestivno popuščanje srca, hipertenzija, starost ≥ 75 let, sladkorna bolezen, prehodna možganska kap ali prehodna možganska ishemija (TIA - Transient Ischaemic Attack).⁴ Zdravilo Roteas[®] je indicirano za zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih.⁴



Reference:

1. Giuliano RP et al. N Engl J Med 2013; 369(22):2093-2104; and supplementary appendix.
2. Kato ET et al. J Am Heart Assoc 2016; 5(5), pii: e003432.
3. Ruff CT et al. Lancet 2015; 385(9984):2288-95.
4. Roteas[®]. Povzetek glavnih znač. zdravila, datum rev. 08/2023.

SEE, sistemske embolični dogodke.
NOAK, peroralni antikoagulant, ki ni antagonist vitamina K.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Roteas 15 mg, filmsko obložene tablete, Roteas 30 mg filmsko obložene tablete, Roteas 60 mg filmsko obložene tablete

Ena 15 mg ali 30 mg ali 60 mg filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg ali 30 mg ali 60 mg edoksabana (v obliki tozilat). Roteas je indiciran za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z NVAF z enim ali več dejavniki tveganja, kot so kongestivno puščanje srca, hipertenzija, starost ≥ 75 let, sladkorna bolezen, predhodna možganska kap ali TIA. Roteas je indiciran za zdravljenje VTE in PE ter za preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih (za hemodinamično nestabilne bolnike s PE). **Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije:** Priporočeni odmerek je 60 mg 1x na dan. Zdravljenje bolnikov z NVAF z edoksabanom je treba nadaljevati dolgo časa. **Zdravljenje GVT, PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTE):** Priporočeni odmerek je 60 mg 1x na dan po začetni vsaj 5-dnevni uporabi parenteralnega antikoagulant. Edoksaban in začetnega parenteralnega antikoagulant ne smete dajati sočasno. Trajanje terapije za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE se določi individualno po skrbni oceni koristi zdravljenja glede na tveganje za krvavitve. Kratkotrajna terapija (vsaj 3 mesece) naj temelji na prehodnih dejavnikih tveganja (nedavna operacija, poškodba, imobilizacija), dolgotrajna terapija pa naj temelji na trajnih dejavnikih tveganja ali idopatski GVT ali PE. Za NVAF in VTE je priporočeni odmerek 30 mg 1x na dan pri bolnikih z enim ali več od naslednjih kliničnih dejavnikov: zmerna/huda okvara ledvic, majhna telesna masa ≤ 60 kg, sočasna uporaba inh. Pgp kot so ciklosporin, dronedaron, eritromicin ali ketokonazol. Če bolnik pozabi vzeti odmerek edoksabana, naj ga nemudoma vzame, naslednjega dne naj nadaljuje z jemanjem 1x na dan, kot priporočeno. Bolnik naj ne vzame dvakratnega predpisane odmerka istega dne, da nadomesti pozabljeni odmerek. **Zamenjava edoksabana z drugim zdravilom in obratno:** Pri bolnikih z NVAF in VTE je pomembna neprekinjena antikoagulantna terapija. Možne so situacije, ko je upravičena sprememba antikoagulantne terapije. Priporočila: zamenjava VKA z edoksabanom: ukinite VKA in začnite z edoksabanom, ko bo INR $\leq 2,5$. Zamenjava drugega peroralnega antikoagulant, razen VKA (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) z edoksabanom: ukinite dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban ali ukinite z edoksabanom ob času naslednjega odmerka peroralnega antikoagulant. Parenteralni antikoagulant in edoksaban se ne smejo uporabljati sočasno. Subkutani antikoagulant: ukinite subkutani antikoagulant in začnite dajati edoksaban ob času naslednjega načrtovanega odmerka subkutane antikoagulant; IV nefrakcionirani heparin (UFH): ukinite infuzijo in 4 h pozneje začnite dajati edoksaban. **Starejši:** Zmanjšanje odmerka ni potrebno. **Okvara ledvic:** Pred začetkom zdravljenja z edoksabanom je treba pri vseh bolnikih oceniti delovanje ledvic pred izračuna CrCl, da izločite bolnike z boleznijo ledvic v končnem stadiju in da se uporabi pravilen odmerek edoksabana. Delovanje ledvic je treba oceniti tudi, če se med zdravljenjem pojavi suma na spremembo v delovanju ledvic. CockcroftGaultova metoda je priporočena pri ocenjevanju CrCl bolnikov pred zdravljenjem z edoksabanom in med njim. Bolniki z blago okvaro ledvic: priporočeni odmerek 60 mg 1x/dan, zmerna/huda okvara ledvic: 30 mg 1x/dan, bolniki z boleznijo ledvic v končnem stadiju ali so na dializi, uporabe edoksabana ne priporočajo. Bolniki z visokim CrCl: sme uporabljati le po skrbni individualni presoji tveganja za trombembolijo in krvavitve. **Okvara jeter:** uporaba je kontraindicirana pri bolnikih z boleznijo jeter, ki imajo hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve. Bolnik s hudo okvaro jeter: edoksaban se ne priporoča. Bolniki z blago do zmerno okvaro jeter: priporočeni odmerek 60 mg 1x na dan. Potrebna je previdnost uporabe. Bolnike z zvišanimi jetrnimi encimi ali celotnim bilirubinom $\geq 1,5 \times$ ULN so izključili iz kliničnih študij, zato pri njih potrebna previdnost. Pred uvajanjem edoksabana je treba opraviti testiranje funkcije jeter. **Telesna masa ≤ 60 kg:** priporočeni odmerek 30 mg 1x/dan. **Spol:** Zmanjšanje odmerka ni potrebno. **Sočasna uporaba zdravila Roteas z inhibitorji P-gp:** ciklosporin, dronedaron, eritromicin, ketokonazol, priporočeni odmerek 30 mg Roteas 1x/dan. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost edoksabana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija:** Pri bolnikih, ki potrebujejo kardioverzijo, je mogoče uvesti Roteas ali nadaljevati z njim. Pri bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija, vodena s TEE, ki niso bili predhodno zdravljeni z antikoagulant, je treba zdravljenje z Roteas začeti vsaj 2 uri pred kardioverzijo, da se zagotovi zadostna antikoagulacija. Kardioverzijo je treba izvesti največ 12 ur po odmerku Roteas na dan posega. Za vse bolnike, pri katerih se izvaja kardioverzija: Pred kardioverzijo potrebno prepricati, da je bolnik vzel Roteas kot predpisano. Pri bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija, se je treba pri odločitvah glede uvedbe in trajanja zdravljenja ravnati po uveljavljenih smernicah za zdravljenje z antikoagulant. Peroralna uporaba: Lahko se jemlje skupaj s hrano ali brez. Če bolnik ne more pogoltiti celih tablet, je tablete Roteas mogoče zdrobiti in zmešati z vodo/jabolčno čežano ter jih takoj peroralno zaužiti. Tablete Roteas je mogoče tudi zdrobiti in suspendirati v majhni količini vode ter jih takoj aplicirati prek gastrične sonde. Zdrobljene tablete Roteas so v vodi ali jabolčni čežani stabilne do 4 ure. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Klinično pomembna aktivna krvavitve; bolezen jeter, ki je povezana z motnjami strjevanja krvi in s klinično pomembnimi tveganjem za krvavitve. Poškodbe ali stanja, ki predstavljajo pomembno tveganje za velike krvavitve: aktivno, nedavno razjedo v prebavilih, prisotnost maligno neoplazmo z visokim tveganjem za krvavitve, nedavno poškodbo možganov ali hrbtnice, nedavni kirurški poseg na možganih, hrbtnici ali očeh, nedavno intrakranialno krvavitve, varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske nepravilnosti, žilne anevризme ali velike intraspiralne ali intracerebralne žilne nepravilnosti. Neobvladana težka hipertenzija. Sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, razen v posebnih primerih zamenjave peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje predhodnosti centralnega venskega ali arterijskega katera. Nosečnost in dojenje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Roteas 15 mg ni indiciran za monoterapijo, saj bi lahko prišlo do zmanjšane učinkovitosti. Indiciran je le v postopku prehoda z edoksabana 30 mg na VKA, v kombinaciji z ustreznim odmerkom VKA. Edoksaban zvečuje tveganje krvavitve in lahko povzroči resno krvavitve, ki je lahko smrtna. Priporočljivo je, da se edoksaban, uporablja previdno pri bolnikih z zvečanim tveganjem za krvavitve. Zdravljenje z edoksabanom je treba prekiniti, če se pojavijo hude krvavitve. Poleg ustreznega kliničnega nadzora je za odkrivanje prikritih krvavitve lahko koristno laboratorijsko določanje vrednosti hemoglobina/hematokrita, če je potrebno. Pri številnih podskupinah bolnikov obstaja zvečano tveganje za krvavitve zato je treba po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati znake in simptome zapletov s krvavitvami in anemije. Vsako nerazloženo zmanjšanje hemoglobina ali znižanje KT mora sprožiti iskanje mesta krvavitve. Antikoagulantnega delovanja edoksabana ni mogoče zanesljivo spremljati s standardnimi laboratorijskimi testi. Specifične učinkovine, ki bi nevtiralizirala antikoagulantni učinek edoksabana, ni na voljo. Hemodializa ne prispeva pomembno k očistku edoksabana. **Starejši:** Pri sočasnem dajanju edoksabana in ASA moramo biti previdni zaradi možnega večjega tveganja krvavitve. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju ali na dializi zdravila Roteas ne priporočajo. **Delovanje ledvic pri NVAF:** Edoksaban se pri bolnikih z NVAF in visokim CrCl sme uporabljati le po skrbni individualni presoji tveganja za trombembolijo in krvavitve. CrCl je treba pri vseh bolnikih spremljati na začetku zdravljenja, nato pa skladno s kliničnimi indikacijami. **Okvara jeter:** Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporaba edoksabana ni priporočljiva. Pri bolnikih z blago/zmerno okvaro jeter je treba edoksaban uporabljati previdno. Pred uvajanjem edoksabana je treba opraviti testiranje funkcije jeter. Pri bolnikih, ki se zdravijo z edoksabanom dalj od 1 leta, je priporočljivo spremljanje funkcije jeter v rednih presledkih. **Ukinitev zaradi operacije in drugih posegov:** Če morate antikoagulacijo prekiniti, da se zmanjša nevarnost krvavitve pri kirurških ali drugih postopkih, edoksaban ukinite, takoj ko je to mogoče, po možnosti pa vsaj 24 ur pred postopkom. Pri odločanju, ali naj se poseg odloži na čas, ko bo minilo 24 ur od zadnjega odmerka edoksabana, je treba pretehtati zvečanje tveganja za krvavitve in njunost posega. Po kirurških ali drugih postopkih je treba edoksaban ponovno vzeti, kot se vzpostavi zadostna hemostaza, pri čemer upoštevajte, da je čas do nastopa antikoagulantnega terapevtskega učinka edoksabana 1 - 2h. Če bolnik med kirurškim posegom/pojem ne more jemati peroralnih zdravil, pride v poštev uporaba parenteralnega antikoagulant, nato prehod na edoksaban 1x na dan. **Interakcije z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo:** Sočasna uporaba lahko zveča nevarnost krvavitve. Ta zdravila vključujejo ASA, inh. trombotocit P2Y₁, druge antitrombotike, fibrinolitikno terapijo, SSRI, SNRI in kronične NSAID. Uporaba edoksabana pri bolnikih z umetne srčno zaklopko in zmerno do težko mitralna stenozo ni priporočljiva. **Hemodinamično nestabilni bolniki s PE, bolniki, ki potrebujejo trombolizo/pljučno embolektomijo:** Edoksaban ni priporočen. **Bolniki z aktivnim rakom:** Učinkovitost in varnost edoksabana v zdravljenju in/ali preprečevanju VTE pri bolnikih z aktivnim rakom niso ugotovili. **Bolniki z antifosfolipidnim sindromom:** Uporaba ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih je zdravljenje s peroralnimi antikoagulant z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov. Pri zdravljenju z edoksabanom ni potrebno rutinsko spremljanje laboratorijskih koagulacijskih parametrov. Pri prevelikem odmerjanju in nujnem kirurškem posegu, lahko ocena s kalibriranim kvantitativnim testom zavriganja faktorja Xa pomaga pri klinični odločitvi. **Interakcije z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Edoksaban se absorbira pretežno v zgornjem GI traktu. Zato zdravila ali bolezenska stanja, ki pospešujejo praznjenje želodca in motiliteto črevesa, lahko zmanjšajo raztapljanje in absorpcijo edoksabana. **Inhibitorji Pgp:** Pri sočasni uporabi edoksabana s ciklosporinom, dronedaronom, eritromicinom, ketokonazolom je potrebno zmanjšanje odmerka na 30 mg 1x/dan. Pri sočasni uporabi edoksabana s kinidinom, verapamilom, amjodaronom zmanjšanje odmerka na podlagi kliničnih podatkov ni potrebno. **Spodbujevalci P-gp:** previdna uporaba. **Antikoagulant:** sočasna uporaba edoksabana z drugimi antikoagulant je kontraindicirana zaradi zvečane nevarnosti krvavitve. **ASA:** sočasna uporaba odmerkov ASA, večjih od 100 mg, je dovoljena samo pod medicinskimi nadzorom. Edoksaban se lahko uporablja sočasno z ASA v odmerkih ≤ 100 mg/dan. **Zaviralci agregacije trombocitov:** Izklužen je zelo malo. Kronične uporabe NSAID z edoksabanom ne priporočajo. **SSRI/SNRI:** zaradi njihove poročane učinka na trombotično nevarnost krvavitve lahko zvečana. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi med zdravljenjem z edoksabanom ne smejo zanositi. Varnost in učinkovitost edoksabana pri nosečnicah ni bila dokazani. Zaradi možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja, tveganja za krvavitve in dokazov, da edoksaban prehaja skozi placento, je uporaba zdravila Roteas med nosečnostjo kontraindicirana. Uporaba zdravila Roteas je med dojenjem kontraindicirana. Odločiti se je treba, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti zdravljenje. Posebni študij o vplivu edoksabana na plodnost pri ljudeh niso opravili. V študiji na samcih in samicah podgan niso opazili vpliva na plodnost. Edoksaban nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Pogosti neželeni učinki** so anemija, glavobol, epistaksa, bolečine v trebuhu, krvavitve v spodnjih in zgornjih prebavilih, krvavitve in usulo/zrelo, navzea, zvišan bilirubin v krvi, zvišana gama-glutamil transferaza, kožna krvavitve v mehkem tkivu, izpuščaji, pruritus, makroskopska hematurija/uretralna krvavitve, vaginalna krvavitve, abnormali testi delovanja jeter. Ostali neželeni učinki so navedeni v celotnem SmPC. **Preveliko odmerjanje** lahko povzroči krvavitve. Specifičnega antidota, ki bi izničil FD učinke edoksabana, ni na voljo. V primeru prevelikega odmerka edoksabana pride v poštev čimprejšnja uporaba aktivnega oglja za zmanjšanje absorpcije. **Seznam pomožnih snovi:** gletje celotno SmPC. **Imetnik dovoljenja za promet:** Berlin-Chemie AG, Nemčija. **Način in režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Datum zadnje revizije besedila:** 08/2023 **Dodatne informacije** so na voljo pri: BERLIN-CHEMIE / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, telefon 01 300 2160, faks 01 300 2169; e-mail: slovenia@berlin-chemie.com

BERLIN-CHEMIE / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, telefon 01 300 2160, faks 01 300 2169; e-mail: slovenia@berlin-chemie.com

Datum priprave informacije oktober 2023.
SI-ROT-07-2023_v01_Lad



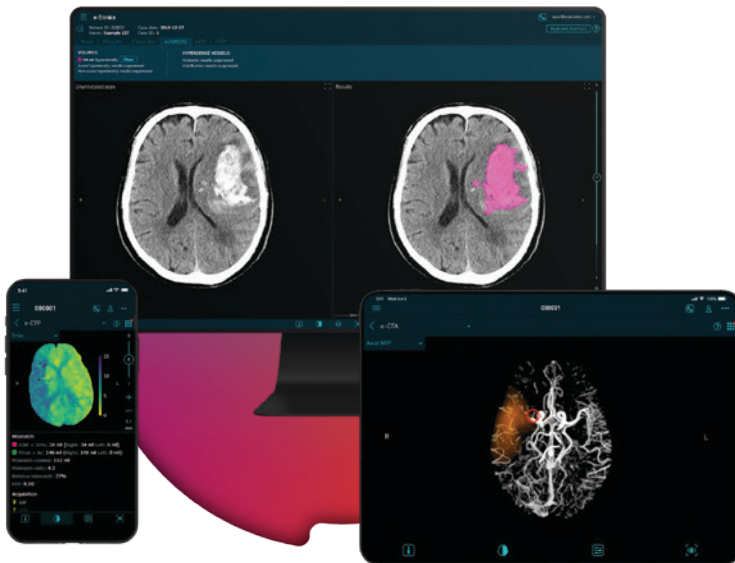
Priloga predpisovanju prosimo, preberite celotno Povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Te informacije o zdravilu na recept so namenjene izključno strokovni javnosti.

© 2023

Roteas[®]
edoksaban

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

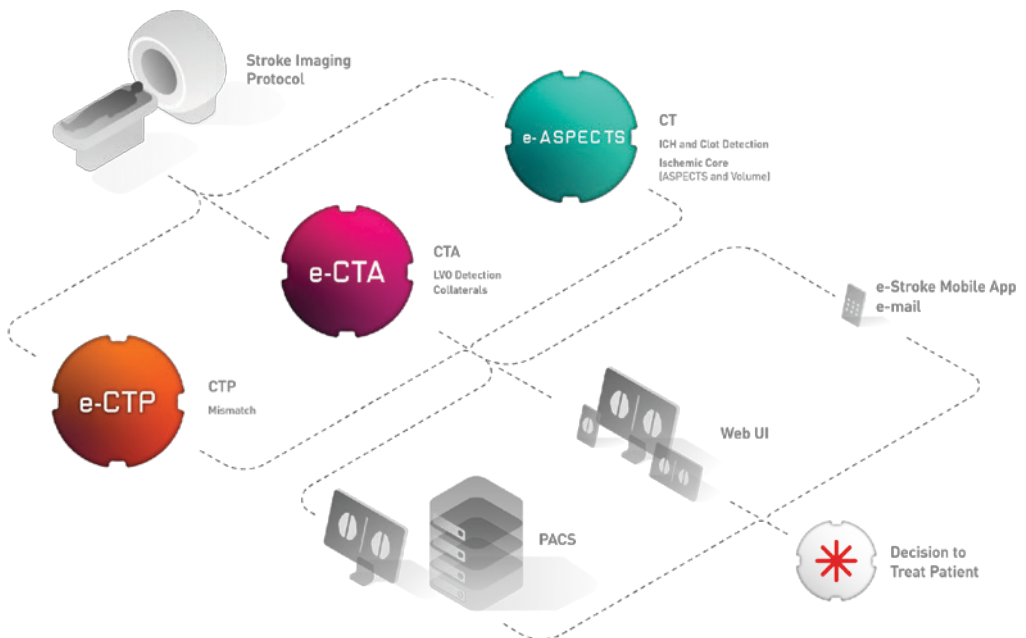
e-ASPECTS can detect and measure both **Large Vessel Occlusion (LVO)** and **hyperdense volumes** (which may indicate bleeding), automatically assess **infarct volume** and assess **ASPECTS score** in **non-contrast CT images**, with **overlaid heatmaps** for visual aid.

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



Eliquis®

apiksaban

NOAK #1 globalno

Po vsem svetu predpisanih več dni zdravljenja bolnikov** kot s katerim koli drugim NOAK pri indikacijah NVAF in VTE.***

**** Ocene predpisanega števila dni zdravljenja bolnikov temeljijo na zadnjem šestmesečnem obdobju, podatki IQVIA MIDAS o veleprodaji/maloprodaji za prvo četrtletje 2023. Standardne enote, deljene s priporočenim dajanjem posameznega NOAK v 24 urah.**

***** Indikacije z upoštevanjem standardne enote količine na podlagi medicinske revizije IQVIA in ustreznih kod MKB10 Svetovne zdravstvene organizacije.**

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Eliquis 2,5 mg in 5 mg filmsko obložene tablete
Sestava in oblika zdravila: ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg oz. 5 mg apiksabana. Indikacije: preprečevanje venskih tromboemboličnih dogodkov (VTE) pri odraslih po načrtni kirurški zamenjavi kolka ali kolena – samo 2,5 mg. Preprečevanje molskega kapi in sistemske embolije pri odraslih z nevalvularno atrialno fibrilacijo (NVAF) in enim ali več dejavniki tveganja: predhodna molska kapa ali predhodna molska imena (TIA), starost > 75 let, hipertenzija, sladkorna bolezen, simptomatiko srčno popuščanje (razredi 2 ali p. NVHA). Zdravljenje globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GV in PE pri odraslih. **Omejdenje in način uporabe:** **Preprečevanje VTE:** *načrtno kirurško zamenjavo kolka ali kolena (VTE):* priporočeni odmerek je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan, bolnik mora začeti odmerek vted od 12 do 24 ur po operaciji, zdravljenje naj traja od 32 do 38 dni (kolki) ali od 10 do 14 dni (kolena). *Preprečevanje molskega kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF:* priporočeni odmerek je 5 mg peroralno dvakrat na dan. **Zmanjšanje odmerek:** 2,5 mg dvakrat na dan pri bolnikih z NVAF in najmanj dvema od naslednjih: izračunljiva starost < 80 let, telesna masa < 60 kg ali serumsko koncentracija kreatinina > 2,15 mg/dl (133 mikromolov/l). Zdravljenje je treba nadaljevati dolga časa. **Zdravljenje VTE:** *zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GV in PE (VTE):* priporočeni odmerek za zdravljenje akutne GV in zdravljenje PE je 10 mg peroralno dvakrat na dan prvih 7 dni, čemur sledi 5 mg peroralno dvakrat na dan (brezkratno zdravljenje [najmanj 3 mesece] mora temeljiti na prehodnih dejavnih tveganju (npr. nedavni kirurški poseg, poškodba, imobilizacija). Priporočeni odmerek za preprečevanje ponovne GV in PE je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan. Če je indicirano preprečevanje ponovne GV in PE, je treba po koncu 6-mesečnega zdravljenja z apiksabonom 5 mg dvakrat na dan ali drugim antikoagulantom uvesti odmerek 2,5 mg dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja se določi individualno po skrbni oceni koristi zdravljenja glede na tveganje za krvavitve. **Začetni odmerek:** bolnik mora vzeti odmerek takoj, ko se spomni, nato pa nadaljevati z jemanjem zdravljenja dvakrat na dan, kot pred tem. **Zmanjšanje zdravila:** prehod s parenteralnega zdravljenja z antikoagulantni na zdravljenje z Eliquisom (in obratno) je mogoč ob naslednjem predvidenem odmerku. Tudi zdravlje se ne sme jemati sočasno. **Prehod z zdravljenja z antagonizmom vitamina K (AVK) na Eliquis:** z dajanjem varfarina oz. drugega AVK je treba prenehati in začeti z uporabo Eliquisa, ki je vrednost mednarodne uverljive razmerja (INR) < 2. **Prehod z Eliquisa na zdravljenje z AVK:** z dajanjem Eliquisa je treba nadaljevati vsaj najmanj 2 dneva po začetku zdravljenja z AVK, po 2 dneh sočasne uporabe je treba določiti vrednosti INR pred naslednjim predvidenim odmerkom Eliquisa, s sočasno uporabo je treba nadaljevati, dokler ni vrednost INR < 2. **Starostni bolniki:** prilagoditev odmerka ni potrebno. NVAF - prilagoditev odmerka ni potrebno, razen če izpolnjava merila za zmanjšanje odmerek. **Okvare ledvic:** pri blagi ali zmerni okvari ledvic veljajo naslednja priporočila: pri VTE, zdravljenje GV, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GV in PE (VTE) jemanje zdravila ni potrebno; pri preprečevanju molskega kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF in serumsko koncentracijo kreatinina < 1,5 mg/dl (< 133 mikromolov/l) ter starostjo > 80 let ali telesno maso < 60 kg morajo bolniki prejemati manjši odmerek, tj. 2,5 mg dvakrat na dan. Pri hudi okvari ledvic (odstek kreatinina 15–29 ml/min) veljajo naslednja priporočila: pri VTE, zdravljenje GV, zdravljenje PE in preprečevanje ponovne GV ter PE (VTE) je treba apiksaban uporabljati previdno; pri preprečevanju molskega kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF morajo bolniki prejeti manjši odmerek, tj. 2,5 mg dvakrat na dan; pri bolnikih z ostro okvaro kreatinina < 15 ml/min ali pri bolnikih na dializi klinični izkušeni ni, zato uporabi ni priporočljiva. **Okvare jeter:** glede kontraindikacije, spoobi. Pri hudi okvari jeter uporabi ni priporočljiva. Pri blagi ali zmerni okvari jeter ga je treba uporabljati previdno; odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s povišanimi vrednostmi jetrnih encimov ALT/AST > 2-kratne zaganje meje normalne ali vrednostmi skupnega bilirubina > 1,5-kratne zaganje meje normalne je treba zdravlivo uporabljati previdno, pred začetkom uporabe ga preveriti delovanje jeter. **Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija:** zdravljenje lahko uvedemo ali nadaljujemo pri bolnikih z NVAF, ki bi lahko potrebovali kardioverzijo. Pri bolnikih, predhodno nezdravljenih z antikoagulantni, je treba pred kardioverzijo razmišljati o izključitvi strdca v levmi strju z uporabo pristopa na podlagi slikovne diagnostike (npr. TEE ali TCD), skladno z uveljavljenimi medicinskimi smernicami. Bolnikom, ki se bodo začeli zdravit z apiksabonom, je treba za zagotovitev ustrezne antikoagulacije pred kardioverzijo dati 5 mg dvakrat na dan vsaj 2,5 dneva (5 ekstrahirani odmerki). Če bolnik izpolnjuje merila za zmanjšanje odmerek, je treba rdeči odmerjanje zmanjšati na 2,5 mg apiksabana, ki ga dajemo dvakrat na dan vsaj 2,5 dneva (5 ekstrahirani odmerki). Če je kardioverzija potrebna, preden je mogoče dati 5-odmerek apiksabana, je treba uporabiti 10 mg polnilni odmerek, čemur sledi 5 mg dvakrat na dan (5 mg polnilni odmerek, čemur sledi 2,5 mg na dan pri bolnikih z zopolnjenimi merili za zmanjšanje odmerek). Polnilni odmerek je treba dati vsaj 2 uri pred kardioverzijo. Pri vseh bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija, je treba pred kardioverzijo praksi, da bi bolnik jema apiksaban, kot so mu ga predpisali. **Bolniki z NVAF in akutnim koronarnim sindromom (ali percutanim koronarnim posegom):** izkušnje z zdravljenjem so omejene. **Pediatrične populacije:** varnost in učinkovitost nista bili dokazani, podatki ni na voljo. **Način uporabe:** bolnik naj tableto pogoltnje skupaj z vodo, s hrano ali brez nje. Bolnikom, ki niso zmogni pogoltniti celih tablet, lahko tableto zdrobite – za podrobnosti glede jemanja glejte PGGZ. **Kontraindikacije:** predhodnost na apiksaban ali katerikoli pomolno snov. Aktivna, klinično pomenljiva krvavitev. Bolezen jeter, povezana z motnjami strjevanja krvi in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve. Lezija ali bolezensko stanje, če-le-ta predstavlja pomemben dejavnik tveganja za večje krvavitve (npr. razjede v prebilih, maligne neoplazme itd.). Sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulantom (razen v posebnih primerih). **Pozor:** jemanje zdravila, ki gro je za nevtralizacijo antikoagulantnega zdravljenja, kadar se nefrakcionirani heparini daje v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar se nefrakcionirani heparini daje med katetro obilajcu za atrialno fibrilacijo). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Tveganje za krvavitve:** bolnik je treba skrbno spremljati glede pojave znakov krvavitve; posebna previdnost je potrebna pri stanjih, ki jih spremlja večje tveganje za krvavitve. V primeru pojave hude krvavitve je treba zdravljenje prekiniti. Na voljo je učinkovita in hitra delovanja reverzibilna na zaviralno delovanje apiksabana na faktor Xa. **Interakcije z drugimi zdravili:** kvilipidna na hemostazo; sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulantom je kontraindicirano. Sočasno uporaba skupaj z zaviralni agregacije trombocitov poveča tveganje za krvavitve. Po krutkem posegu sočasna uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov ni priporočljiva. **Bolniki s protetičnimi srčnimi zaklopi:** varnosti in učinkovitosti niso raziskovali, uporabi ni priporočljiva. **Bolniki z antitrosfolipidnim sindromom:** deluje peroralni antikoagulant z neposrednim delovanjem, vključno z apiksabonom, pri bolnikih z znanim tromboz in diagnozo antitrosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. **Zastri:** pri trojno pooblašanih bolnikih je zdravljenje v primerju z zdravljenjem z AVK lahko povezano s povečano pogostostjo nenavdajenih se trombotičnih dogodkov. **Kirurški posegi in imazni postopki:** z uporabo je treba prenehati najmanj 48 ur pred načrtovano operacijo ali invazivnim postopkom, pri katerih je pristožno zmanjšati ali veliko tveganje za krvavitve, oziroma 24 ur prej, če je pristožno majhno tveganje. Če posega ni mogoče odložiti, je potrebna ustrezna previdnost, ob upoštevanju povečanega tveganja za krvavitve. Po posegu je treba zdravljenje z apiksabonom čim prej ponovno začeti. **Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija:** sočasna tveganja za pojav epiduralnega ali spinalnega hematoma, ki lahko povzroči dolgotrajno ali trajno paraliz. **Hemodinamski nestabilni bolniki s PE ali bolniki, ki potrebujejo trombolizo ali pljučno embektomijo:** apiksaban ni priporočil kot alternativni nefrakcioniranemu heparinu. **Bolniki z aktivnim rakom:** obstaja lahko veliko tveganje za venske tromboembolije in dogledje. **Uporaba:** Kadar razmišljate o uporabi apiksabana z zdravljenjem GV ali PE pri bolnikih z rakom, je treba skrbno oceniti koristi v primerjavi s tveganjem. **Gardnja bolniki:** večja strah poveča tveganje za krvavitve. Pri sočasnem jemanju skupaj z acetilsalicilno kislino je potrebna previdnost. **Telesna masa:** majhna telesna masa (< 60 kg) lahko poveča tveganje za krvavitve. **Kirurški posegi pri žilni kolki:** uporabi ni priporočljiva. **Laboratorijski parametri:** apiksaban vpliva na vrednosti testov strjevanja krvi. **Pomožne snovi:** vsebuje laktozo in kalijev klorid; redko delo intoleranco za glukozo, odstopnosti encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** **Zaviralci CYP3A4 in P-gp:** pri bolnikih, ki se sočasno sistemsko zdravijo z zdravili, ki so močni zaviralci obseh (npr. tetrazolam, triazolam, vinkonoloz, poskalozaxol, ritonavir), uporaba apiksabana ni priporočljiva. **Induktorji CYP3A4 in P-gp:** pri sočasni uporabi močnih induktorjev obseh (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, fenilfenolol) odmerka apiksabana je treba prilagajati, vendar pa je treba apiksaban za VTE, preprečevanje molskega kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF in preprečevanje ponovne GV ter PE uporabljati previdno. Uporaba apiksabana ni priporočljiva za zdravljenje GV in PE pri bolnikih, ki prejmejo sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi induktorji take CYP3A4 kot P-gp, saj je lahko učinkovitost poslabšana. **Antikoagulantni, zaviralci agregacije trombocitov, selektivni zaviralci prvazema serotonina (SRV) /zaviralci prvazema serotoninina in noradrenalina (SNRI) in NSAID:** pri sočasni uporabi z SSRJ/SNRI, NSAID, acetilsalicilno kislino in/ali zaviralci P2Y1, je potrebna previdnost, saj ta zdravila običajno povečajo tveganje za krvavitve. **Zaviralci agregacije trombocitov ali trombolitične učinkovine:** povečanje tveganje za krvavitve, zato sočasna uporaba teh zdravil z apiksabonom ni priporočljiva. **Zdravila, odvisna od jeter:** jeter je treba uporabiti z apiksabonom in, pri čemer je treba prenehati koristiti dajanja za otroka in koristi zdravljenja in dajanje; povečanje vrednosti gama-glutamiltitransfaze, hematurija in kontuzije; pri VTE za anemija, trombocitopenija, krvavitev, hematom, epistaksa, mišice, krvavitev, krvavitev v rektumu in diresni, povečanje vrednosti gama-glutamiltitransfaze in alanin-aminotransfaze, kožni izpuščaji, hematurija, nepravilne vaginalne krvavitve, urgentalne krvavitve in kontuzije. Uporaba apiksabana je lahko povezana z večjim tveganjem za pojav krvrite ali manifestne krvavitve v katerega koli tkiva ali organa. Posledično se lahko razvije posthemoragična anemija. **Način in režim izdaje:** Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EFG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 7B67, Irska. **Datum zadnje revizije besedila:** 25.05.2023. **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

NOAK = neposredni peroralni antikoagulant; VTE = venska tromboembolija; NVAF = nevalvularna atrialna fibrilacija; Indikacije: IQVIA MIDAS – Četrtletni prodajni podatki za prvo četrtletje 2023, podatki za veleprodajo/maloprodajo;



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J.F. Kennedy, L – 1855,
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana

PP-ELI-SVN-0042
Datum priprave: september 2023
Samo za strokovno javnost.

ELIQUIS: IZBEREM UČINKOVITOST IN VARNOST

Eliquis® apiksaban



ZASE

ZA OČETA

ZA PRIJATELJA

ZA BOLNIKE

Izberite učinkovitost in varnost z zdravilom ELIQUIS

Pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo je zdravilo ELIQUIS edini zaviralec faktorja Xa, ki je pokazal:

- boljše preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije v primerjavi z varfarinom,¹
- zmanjšano pojavnost večjih krvavitev v primerjavi z varfarinom.¹

BIVSTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Eliquis 2,5 mg in 5 mg filmso obložene tablete

Setava in oblika zdravlila: ena filmso obložena tableta vsebuje 2,5 mg oziroma 5 mg apiksabana. **Indikacije:** preprečevanje venoznih trombotičnih dogodkov (VTE) pri odraslih po načrtni kirurški zamenjavi kolka ali kolena – samo 2,5 mg dvakrat. Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih s nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAF) in enini ali več dejavniki tveganja: prehodna možganska kapa ali prehodna možganska ishemia (TIA), starost ≥ 75 let, hipertenzija, sladkorna bolezen, simptomatsko srčno popuščanje (razred 1 ali 2) po NYHA. **Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih.** **Preprečevanje VTE: načrtno kirurško zamenjavo kolka ali kolena (VTEa):** priporočeni odmerek je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan. Bolnik mora začeti odmerek vseh od 12 do 24 ur po operaciji, zdravljenje naj traja od 32 do 38 dni (kolka) ali od 10 do 14 dni (koleno). **Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF:** priporočeni odmerek je 5 mg peroralno dvakrat na dan. Zmanjšanje odmerka: 2,5 mg dvakrat na dan pri bolnikih z NVAF in najmanj dveh od naslednjih značilnosti: starost ≥ 80 let, telesna masa ≤ 60 kg ali serumsko koncentracija kreatinina $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l). Zdravljenje je treba nadaljevati dolgo časa. **Zdravljenje GVT: zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTEb):** priporočeni odmerek za zdravljenje akutne GVT in zdravljenje PE je 10 mg peroralno dvakrat na dan prvih 7 dni, čemur sledi 5 mg peroralno dvakrat na dan (kratkotrajno zdravljenje [najmanj 3 mesece] mora temeljiti na prehodnih dejavnih tveganjih (npr. nedavni kirurški poseg, podoba, imobilizacija). Priporočeni odmerek za preprečevanje ponovne GVT in PE je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan. Če je indicirano preprečevanje ponovne GVT in PE, je treba po koncu 3-mesečnega zdravljenja z apiksabanom 5 mg dvakrat na dan ali drugim antikoagulantom uvesti odmerek 2,5 mg dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja se določi individualno po skrbni oceni koristi zdravljenja glede na tveganje za krvavitev. **Poznejši odmerek:** bolnik mora vseh odmerkov (tako, kot se sprejme, nato pa nadaljevati z jemanjem zdravlila dvakrat na dan, kot pred tem. **Omejitve zdravljenja:** prehod s parenteralnega zdravljenja z antikoagulantni na zdravljenje z Eliquisom (in obratno) je mogoče ob naslednjem predvidenem odmerku. Teh zdravlil se ne sme jemati sočasno. **Prehod z zdravljenja z antikoagulantom vitamino K (AVK) na Eliquis:** z dajanjem varfarina oz. drugega AVK je treba prenehati in začeti z uporabo Eliquisa, ko je vrednost mednarodno usunjenega razmerja (INR) < 2 . **Prehod z Eliquisa na zdravljenje z AVK:** z dajanjem Eliquisa je treba nadaljevati še najmanj 2 dneva po zadnjem zdravljenju z AVK, po 2 dneh sočasno je treba določiti vrednost INR pred naslednjim predvidenim odmerkom Eliquisa; s sočasno uporabo je treba nadaljevati, dokler ni vrednost INR ≥ 2 . **Starši bolniki:** prilagajanje odmerka ni potrebno. **NIPE – prilagajanje odmerka ni potrebno,** razen če so izpolnena merila za zmanjšanje odmerka. **Glavne ledvice:** pri blagi ali zmerni ledvični insuficijci naslednja priporočila: pri VTEa, zdravljenju GVT, zdravljenju PE ter preprečevanju ponovne GVT in PE (VTEb) prilagajanje odmerka ni potrebno; pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF in serumsko koncentracijo kreatinina $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) ter v starosti ≥ 80 let ali telesno masa ≤ 60 kg morajo bolniki prejeti manjši odmerek, tj. 2,5 mg dvakrat na dan. Pri hudi okvari ledvic (ostrež kreatinina 15–29 ml/min) veljajo naslednja priporočila: pri VTEa, zdravljenju GVT, zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT ter PE (VTEb) je treba apiksaban uporabljati previdno; pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF morajo bolniki prejeti manjši odmerek, tj. 2,5 mg dvakrat na dan; pri bolnikih z ostrež kreatinina < 15 ml/min ali pri bolnikih na dializi ledvični izdelek ni, zato uporaba ni priporočljiva. **Glavne jetre:** glede kontindicacij, sodaj, pri hudi okvari jeter uporaba ni priporočljiva. Pri blagi ali zmerni okvari jeter je treba uporabljati previdno; odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov ALT/AST > 2 -kratne zgorje meje normale ali vrednosti skupnega bilirubina $> 1,5$ -kratne zgorje meje normale je treba zdravlilo uporabljati previdno, pred začetkom uporabe pa preveriti delovanje jetra. **Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija:** zdravljenje lahko vedemo ali nadaljevamo pri bolnikih z NVAF, ki bi lahko potrebovali kardioverzijo. Pri bolnikih, predhodno zdravljenih z antikoagulantom, je treba pred kardioverzijo zamisliti o izključitvi strdka v levem atriju in uporabo pristopa na podlagi slikovne diagnostike (npr. TEE ali CT), skladno z uveljavljenimi medicinskimi smernicami. Bolnikom, ki se bodo začeli zdravliti z apiksabanom, je treba za zagotovitev ustrezne antikoagulacije pred kardioverzijo dajati 5 mg dvakrat na dan vsaj 2,5 dneva (5 ekstrantnih odmerkov). Če bolnik izpolnjuje merila za zmanjšanje odmerka, je treba v celoti odmenjavati zmanjšanih 2,5 mg apiksabana, ki ga dajemo dvakrat na dan vsaj 2,5 dneva (5 ekstrantnih odmerkov). Če je kardioverzija potrebna, preden je mogoče dati 5 odmerkov apiksabana, je treba uporabiti 10 mg polnini odmerki, čemur sledi 5 mg dvakrat na dan (5 mg polnini odmerki, čemur sledi 2,5 mg na dan). Pri bolnikih z izpolnjenimi merili za zmanjšanje odmerka, polnini odmerki je treba dati vsaj 2 uri pred kardioverzijo. Pri vseh bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija, je treba pred kardioverzijo preveriti, da je bolnik jemanj apiksaban, kot so mu ga predpisali. **Bolniki z NVAF in akutnim koronarnim sindromom (AKSI) peroralno koronarnim posegom:** izkušnje z zdravljenjem so omejene. **Podlajšča populacija:** varnost in učinkovitost nista bili dokazani, podatki pa na voljo. **Način uporabe:** bolnik naj tableto skupaj z vodo, s hrano ali brez nje. Bolnikom, ki niso zmožni pogoltniti celih tablet, lahko tablete zdrobimo – za podrobnosti glede jemanja gljive. **PZZ:** Kontraindikacije: preobčutljivost na apiksaban ali katerikoli pomožni snov. Aktivna, klinična pomembna krvavitev. Bolezen jetra, povezana z motnjami strjevanja krvi in klinično pomembnim tveganjem za krvavice. Lezija ali bolezensko stanje, če le-ta predstavlja povezano dejavnik tveganja za večje krvavitve (npr. rane ali vnetje v prebavnem traktu, sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulantom (razen v posebnih primerih), grožnja z meningitisom ali bakterijsko zdravljenjem, kadar se nefrakcionirani heparin daje v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje preventivnega centralnega venskega ali atrijskega katetra, ali kadar se nefrakcionirani heparin daje

med katetsko ablacijo za atrijsko fibrilacijo). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Tveganje za krvavitve:** bolnika je treba skrbno spremljati glede pojavnosti znakov krvavitve; posebna previdnost je potrebna pri starih, ki jih spremlja večje tveganje za krvavitve. V primeru pojavnosti znakov krvavitve je treba izboljšati nadzor. Na voljo je učinekovi, ki deluje reverzibilno na zaviralno delovanje apiksabana na faktor Xa. **Interakcije z drugimi zdravili:** **Uporaba v kombinaciji z zaviralci agregacije trombocitov:** sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulantom je kontraindicirano. **Sočasna uporaba skupaj z zaviralci agregacije trombocitov poveča tveganje za krvavitve.** Po kirurškem posegu sočasna uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov ni priporočljiva. **Bolniki s prostetičnimi srčnimi zaklopi:** varnost in učinkovitost niso raziskovali, uporaba ni priporočljiva. **Bolniki s aritmijskimi sindromi:** Zdravljenje s apiksabanom poveča tveganje za trombozo; neposredni delovanje, vključno z apiksabanom, pri bolnikih z aritmijsko trombozo in diagnozo antitrombotičnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno postopnih bolnikih je zdravljenje v primerjavi z varfarinom; zdravljenje z AVK lahko poveza s povečano pogostnostjo ponovljajočih se trombotičnih dogodkov. **Kirurški posegi in imavnini postopki:** z uporabo je treba prenehati najmanj 48 ur pred načrtovano operacijo ali invazivnim postopki, pri katerih je prisotno zmerno ali veliko tveganje za krvavitve, oziroma 24 ur prej, če je prisotno majhno tveganje. Če posega ni mogoče odkloniti, je potrebna ustrezna previdnost, ob upoštevanju povečanega tveganja za krvavitve. Po posegu je treba zdravljenje z apiksabanom čim prej ponovno začeti, pod pogojem, da klinična situacija to dovoljuje in da je bila ustrezna zadržana hemostaza. **Začasna prekinitev zdravljenja:** ob prekinitvi uporabe antikoagulantov zaradi akutnih krvavitev, načrtovalne operacije ali invazivnih postopkov, so bolniki izpostavljeni povečanemu tveganju za trombozo; prekinitev zdravljenja se je treba izogibati. Če pa je antikoagulantno zdravljenje treba začasno prekiniti, je treba z zdravljenjem čim prej ponovno začeti. **Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija:** obstaja tveganje za pojav epiduralnega ali spinalnega hematoma, ki lahko povzroči dolgotrajno ali trajno paraliza. **Hemodinamsko nestabilni bolniki s PE ali bolniki, ki postopoma prehodijo ali pridobijo embolizacijo:** apiksaban ni priporočljiv kot alternativa nefrakcioniranemu heparinu. **Bolniki s aktivnim rakom:** obstaja veliko tveganje za verne trombotične dogodke in krvavitve. Kadar razmišljate o uporabi apiksabana za zdravljenje GVT ali PE pri bolnikih s rakom, je treba skrbno oceniti koristi v primerjavi s tveganji. **Starši bolniki:** večja starost lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri sočasni jemanju skupaj z acetilsalicilno kislino je potrebna previdnost. **Telesna masa:** majhna telesna masa (< 60 kg) lahko poveča tveganje za krvavitve. **Kirurški posegi pri zlomu kolka:** uporaba ni priporočljiva. **Laboratorijski parametri:** apiksabanov vpliva na vrednosti testov strjevanja krvi. **Pomožne snovi:** vsebuje laktazo; bolniki z redno ali nizko intoleranco za galaktozo, občutljivostjo na laktozo ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medeobojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zdravljenje CYP3A4 in P-gp; pri bolnikih, ki se sočasno sistemsko zdravijo z zdravili, ki so močni zaviralci obeh (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posazonazol, vendarin), uporaba apiksabana ni priporočljiva. **In drugi:** CYP3A4 in P-gp; pri sočasni uporabi močnih induktorjev obeh (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, seritjanjevča) odmerka apiksabana ni treba prilagajati, vendar pa je treba apiksaban z VTE, preprečevanje možganske kapi ter sistemske embolije pri bolnikih z NVAF in preprečevanje ponovne GVT ter PE uporabljati previdno. Uporaba apiksabana ni priporočljiva za zdravljenje GVT in PE pri bolnikih, ki jemljejo sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi induktori take kot CYP3A4 in P-gp, saj je lahko učinkovitost poslabšana. **Antikoagulantni zaviralci agregacije trombocitov, selektivni zaviralci prevzema serotoninov (SSRI)/zaviralci prevzema serotoninov in noradrenalina (SSRI/NSAID):** pri sočasni uporabi z SSRI/NSAID, acetilsalicilno kislino in/ali zaviralci P2Y₁₂, je potrebna previdnost, saj ta zdravila občutno povečajo tveganje za krvavitve. **Zaviralci agregacije trombocitov ali trombotične učinkovine povečajo tveganje za krvavitve, zato sočasna uporaba teh zdravlil z apiksabanom ni priporočljiva. Aktivno jemanje:** dajanje aktivnega očaja zmanjšuje izpostavljenost apiksabanu. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporaba apiksabana bolje izogibati. Odkloniti se je treba med prenehanjem jemanja in prenehanjem/načetkom zdravljenja z apiksabanom, saj ga je treba prenehati koristiti dojenja za otroke in korist zdraviti za mater. Pri študijah na živalih vpliva na plodnost niso ugotovili. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. **Nedejni učinki:** pogosti ($\geq 1/10$ do $< 1/10$) nedejni učinki so pri VTEa: anemija, krvavitve, hematomi, navoaj in krvavitve; pri NVAF: anemija, občutek krvavitve v ustih, krvavitve v očeh, krvavitve v očesi, vnetja, krvavitve, hematomi, hipertenzija (vključno s hipertenzijo med posegi), epistaksa, navzea, krvavitve v prebavnih, krvavitve v rektumu, krvavitve iz dišani, povečanje vrednosti gama-glutamilttransferaze, hematurija in kontuzije; pri VTEb pa anemija, trombocitopenija, krvavitve, hematomi, epistaksa, navzea, krvavitve v prebavnih, krvavitve v ustih, krvavitve v rektumu, krvavitve iz dišani, povečanje vrednosti gama-glutamilttransferaze in alamin-aminotransferaze, kožni izpuščaji, hematurija, nenormalno visgane krvavitve, urgenske krvavitve in kontuzije. Uporaba apiksabana je lahko povezana z večjim tveganjem za pojav prikrite ali manifestne krvavitve iz kateregoli tkiva ali organa. Posledično se lahko razvije posthemoragična anemija. **Način in režim dajanja:** R – Prepisovanje in izdelava zdravila je le na recept. **Izdelki zdravilna za promete:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer ERM, Plaza 25A, Blahardstov Corporate Park 2, Dublin 15, E-15786, Irsko. **Datum zadnje vsebnosti:** 25.05.2023.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura:
1. Granger CB in sod.: Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365:981-992.



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L – 1855.
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letalska cesta 29a, 1000 Ljubljana

PP-ELI-SVN-0043
Datum priprave: september 2023
Samo za strokovno javnost.

ZDRAVILO JARDIANCE SEDAJ ODOBRENO tudi za zdravljenje kronične ledvične bolezni¹

Indikacije zdravila Jardiance¹



Sladkorna
bolezen tipa 2^{1*}



Srčno
popuščanje^{1**}



Kronična ledvična
bolezen^{1***}

Odmerjanje zdravila JARDIANCE: 1 tableta enkrat na dan



Jardiance® 10 mg
Peroralno **1X** dnevno



ob katerikoli uri



s hrano ali brez nje



brez titracije



uvedba do oGF ≥ 20 ml/min/1,73 m²
za vse indikacije

**BREZ
OMEJITVE
PREDPISOVANJA**

s strani ZZS²
Sprememba liste
zdravil 12.2.2020

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prenašajo empagliflozin 10 mg odmerek, z oGF ≥ 60 ml/min/1,73 m² in pri katerih je potrebna boljša urejenost glikemije, lahko odmerek povečamo na 25 mg enkrat na dan. Največji dnevni odmerek je 25 mg.¹

Pri bolnikih z oGF < 60 ml/min/1,73 m² je dnevno odmerka empagliflozina 10 mg.¹

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z oGF < 45 ml/min/1,73 m² je učinkovitost empagliflozina pri zniževanju ravni glukoze zmanjšana, pri tistih z oGF < 30 ml/min/1,73 m² pa verjetno odsotna. Zato je v primeru, da oGF pade pod 45 ml/min/1,73 m², treba razmisliti o dodatnem zdravljenju za zniževanje ravni glukoze, v kolikor je to potrebno.¹

Če se empagliflozin uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, bo morda potrebno zmanjšati odmerka sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje hipoglikemije.¹

Jardiance®
(empagliflozin)



Indikacije zdravila Jardiance®1:

* Sladkorna bolezen tipa 2:

Zdravilo Jardiance je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti:

- za samostojno zdravljenje, kadar metformin ni primerno zdravilo, ker ga bolniki ne prenašajo
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.

** Srčno popuščanje:

Zdravilo Jardiance je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s simptomatskim kroničnim srčnim popuščanjem.

***Kronična ledvična bolezen:

Zdravilo Jardiance je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično ledvično boleznijo.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Jardiance® 10 mg filmsko obložene tablete, Jardiance® 25 mg filmsko obložene tablete

Kakovostna in količinska sestava: ena tableta vsebuje 10 mg ali 25 mg empagliflozina. Vsebuje laktozo monohidrat. Ena tableta vsebuje 154,3 mg (Jardiance 10 mg) ali 107,4 mg (Jardiance 25 mg) brezvodne laktoze. **Terapevtske indikacije:** *Sladkorna bolezen tipa 2:* za zdravljenje odraslih bolnikov z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti za samostojno zdravljenje, kadar metformin ni primerno zdravilo, ker ga bolniki ne prenašajo in v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. *Srčno popuščanje:* za zdravljenje odraslih bolnikov s simptomatskim kroničnim srčnim popuščanjem. *Kronična ledvična bolezen:* za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično ledvično boleznijo. **Odmerjanje in način uporabe:** *Sladkorna bolezen tipa 2:* priporočeni začetni odmerek je 10 mg empagliflozina enkrat na dan kot samostojno zdravljenje in kot dodatno kombinirano zdravljenje z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. Pri bolnikih, ki prenašajo empagliflozin 10 mg enkrat na dan, z oGF > 60 ml/min/1,73 m² in pri katerih je potrebna boljša urejenost glikemije, lahko odmerek povečamo na 25 mg enkrat na dan. Največji dnevni odmerek je 25 mg. *Srčno popuščanje:* Priporočeni odmerek je 10 mg empagliflozina enkrat na dan. *Kronična ledvična bolezen:* Priporočeni odmerek je 10 mg empagliflozina enkrat na dan. **Vse indikacije:** Če se empagliflozin uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, bo morda potrebno zmanjšati odmerka sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje hipoglikemije. Če bolnik odmerka izpusti, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, vendar v istem dnevu ne sme vzeti dvojnega odmerka. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje; pogoltno se cele z vodo. **Ledvična okvara:** Zaradi omejenih izkušenj, zdravljenja z empagliflozinom ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z oGF < 20 ml/min/1,73 m². Pri bolnikih z oGF < 60 ml/min/1,73 m² je dnevni odmerek empagliflozina 10 mg. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z oGF < 45 ml/min/1,73 m² je učinkovitost empagliflozina pri zniževanju ravni glukoze zmanjšana, pri tistih z oGF < 30 ml/min/1,73 m² pa verjetno odsotna. Zato je v primeru, da oGF pade pod 45 ml/min/1,73 m², treba razmisliti o dodatnem zdravljenju za zniževanje ravni glukoze, v kolikor je to potrebno. **Jetna okvara:** Prilagoditev odmerka pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebna. Izpostavljenost empagliflozinu je pri bolnikih s hudo jetrno okvaro povečana. **Starejši:** Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Pri bolnikih, starih 75 let in več, je treba upoštevati večje tveganje za zmanjšanje volumna. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost empagliflozina pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. **Za natančnejša navodila glede odmerjanja glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Kontraindikacije:** preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, vključno z empagliflozinom so poročali o primerih ketoacidoze, vključno z življenjsko ogrožujočimi in smrtnimi primeri. Ni znano, ali je pri večjih odmerkih empagliflozina verjetnost za pojav ketoacidoze povečana. Čeprav je pojav ketoacidoze pri bolnikih brez sladkorne bolezni manj verjeten, so o primerih poročali tudi pri teh bolnikih. Pred uvedbo empagliflozina je treba oceniti dejavnike v bolnikovi anamnezi, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi. Pri bolnikih s sumom ali diagnozo ketoacidoze je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z empagliflozinom. Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. Pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila diabetična ketoacidoza, ponovna uvedba zaviralca SGLT2 ni priporočljiva, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedومن sprožilni dejavnik. Zdravila Jardiance se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Podatki iz programa kliničnih preskušanj pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 so pokazali povečano število primerov ketoacidoze, ki se je pri bolnikih, zdravljenih s 10 mg in 25 mg empagliflozina kot dodatka k insulinu, pojavljala pogosto v primerjavi s placebom. **Za natančnejša navodila glede ketoacidoze glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Za navodila pri ledvični okvari glejte poglavje *Odmerjanje in način uporabe*. Priporočila se spremljanje delovanja ledvic pred uvedbo empagliflozina in nato redno med zdravljenjem, tj. vsaj enkrat letno in pred uvedbo katerega koli sočasnega zdravila, ki lahko negativno vpliva na delovanje ledvic. Zdrabi načina delovanja, lahko povzročijo manjše znižanje krvnega tlaka, zato je potrebna previdnost pri bolnikih z znano boleznijo srca in ožilja, bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi s hipotenzijo v anamnezi ali bolnikih, starih 75 let ali več. V primeru stanj, ki lahko povzročijo izgubo tekočine, je priporočljivo skrbno spremljanje stanja volumna in elektrolitov. Pri bolnikih, starih 75 let in več, obstaja povečano tveganje za zmanjšanje volumna, zato je treba pri teh bolnikih posebno pozornost nameniti vnosu tekočin v primeru sočasnega zdravljenja z zdravili, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna. Pri bolnikih, zdravljenih z empagliflozinom, so poročali o primerih zapletenih okužb sečil, vključno s pielonefritisom in uresepsom. Pri bolnikih z zapleteno okužbo sečil je treba razmisliti o začasni prekinitvi empagliflozina. Poročali so o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierova gangrena) pri bolnikih in bolnicah s sladkorno boleznijo, ki so jemali zaviralce SGLT2. To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki. Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierovo gangreno, je treba zdravilo Jardiance ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje. V dolgoročnih kliničnih študijah z drugim zaviralcem SGLT2, so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Kot pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da jih podučimo o rutinski preventivni negi stopal. V kliničnih preskušanjih z empagliflozinom so poročali o primerih poškodb jeter. Terapevtske izkušnje pri bolnikih s hudo jetrno okvaro so omejene, zato se uporabe pri tej populaciji ne priporoča. Pri zdravljenju z empagliflozinom so opazili zvišanje hematokrita. Bolniki z albuminurijo imajo lahko več koristi od zdravljenja z empagliflozinom. Bolnikov z infiltrativno boleznijo ali s kardiomiopatijo takotsubo niso posebej preučevali. Učinkovitost pri teh bolnikih zato ni bila dokazana. Zaradi mehanizma delovanja bodo rezultati testov glukoze v urinu pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Jardiance, pozitivni. Spremljanje urejenosti glikemije s preskavo 1,5-AG ni priporočljivo, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem vrednosti 1,5-AG ni mogoče zanesljivo oceniti urejenosti glikemije. Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Med nosečnostjo se je bolje izogibati uporabi zdravila Jardiance, med dojenjem pa ga ne smemo uporabljati. Zdravilo Jardiance ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Ena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni "brez natrija". **Interakcije:** diuretiki (tiazidi in diuretiki Henlejeve zanke), insulin in sekretagogi insulina, probencid, manj kot 1 mmol UGT, gemfibrozil, prenašalci OATP1B1/1B3, rifampicin, verapamil, digoksin in litij. **Neželni učinki:** zelo pogosti: hipoglikemija (pri uporabi s sulfonilsečnino ali insulinom), zmanjšanje volumna. Pogosti: vaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis in druge okužbe spolovila, okužbe sečil (vključno s pielonefritisom in uresepsom), žejna, zaprtje, pruritus (generaliziran), izpuščaj, pogostejše uriniranje, zvišana raven lipoidov. Občasni: ketoacidoza, urtikarija, angioedem, disurija, zvišana raven kreatinina v krvi/zmanjšana hitrost glomerulne filtracije, zvišan hematokrit. Redki: nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierova gangrena). Zelo redki: tubulointersticijski nefritis. **Nacni in režim izdaje:** Rp. **Imetnik dovoljenja za promet:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija. **Za podrobnejše informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila 07/2023.**

ZZS - zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, **oGF** - ocenjena hitrost glomerularne filtracije

LITERATURA: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Jardiance, julij 2023, 2. ZZS Spremembe liste zdravil, 12.2.2020

V kolikor imate medicinsko vprašanje v povezavi z zdravilom podjetja Boehringer Ingelheim, Podružnica Ljubljana, Vas prosimo, da pokličete na telefonsko številko 01/5864-000 ali pošljete vaše vprašanje na elektronski naslov: medinfo@boehringer-ingelheim.com.

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 prijave: november 2022
SI-BCM-220002

Pripravilo podjetje AbbVie.
SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

abbvie

BOTOX®

