

## Liječenje moždanog udara

### *Treatment of Stroke*

**Vesna Vargek-Solter, Zlatko Trkanjec**

Klinika za neurologiju

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska c. 29

**Sažetak** Smanjiti oštećenje mozga zbog ishemije i neurološkog deficita kao posljedice moždanog udara osnovni je cilj liječenja. Zona koja okružuje središnji dio ishemije u kojoj je prisutan djelomičan poremećaj energetske kapaciteta naziva se penumbrom. Najvažnije je otpočeti liječenje što ranije u specijaliziranim jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), i to unutar 3 do 6 sati od početka bolesti. Osnovno je potvrditi dijagnozu te isključiti stanja koja mogu pokazivati kliničku sliku moždanog udara a primjena specifičnog liječenja može i pogoršati ishod. Sadašnje liječenje akutnog ishemijskog udara ograničeno je na malen broj specifične terapije i vrlo uzak vremenski prozor. Još uvijek se mnogi lijekovi rutinski primjenjuju u pogrešnom uvjerenju da su djelotvorni i sigurni za bolesnika. Sva dosadašnja saznanja uvode kao imperativ što raniji početak liječenja, a to nameće kao najvažniji zadatak edukaciju kako zdravstvenog osoblja tako i šire javnosti.

**Ključne riječi:** specifično liječenje, penumbra, rana sigurna dijagnoza, edukacija

**Summary** The main goal of treatment is to lessen the brain damage due to ischemia and the neurological deficit due to stroke. The zone encircling the ischemic part with partial disturbance of energetic capacity is called penumbra. Most important is to start the treatment as early as possible in specialized intensive care units (ICU), within 3 to 6 hours from the onset of the disease. The basic aim is to confirm the diagnosis and exclude the states that can show the features of stroke, and the application of specific treatment can even worsen the outcome. The current treatment of ischemic stroke is limited to a small number of specific therapeutic procedures and very narrow frame of time. Still many medications are applied in a wrong conviction that they are effective and safe for the patient. All present knowledge take as an imperative the early start of treatment, and that comprises the important task of educating health staff and broader population.

**Key words:** specific treatment, penumbra, early safe diagnosis, education

Prvenstveni cilj specifičnog liječenja je smanjiti oštećenje mozga uzrokovano ishemijom, a time i neurološki deficit. Smanjenjem zone infarkta smanjuje se i opasnost od pre-rane smrti, poglavito od moždanog edema i transtentori-jalne hernijacije. Mehanizam nastanka moždane ishemije je složen, a sveukupno dovodi do smanjenja opskrbe neurona hranjivim tvarima. U središtu ishemijskog procesa dolazi do smanjenja dotoka glukoze, sinteze adenozin trifosfata i fosfokreatina, što pak dovodi do smanjenja staničnog energetske kapaciteta. Zona koja okružuje središnji dio ishemije i u kojoj je prisutan djelomičan poremećaj energetske kapaciteta naziva se ishemijskom penumbrom. Ona predstavlja kritičnu zonu u kojoj terapijska intervencija može smanjiti oštećenje (1). U akutnom moždanom udaru najvažnije je početi liječenje što prije, i to u specijaliziranim jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), optimalno 3-6 sati od početka bolesti.

Terapija akutnog moždanog udara ima četiri osnovna cilja:

- restituciju moždane cirkulacije (reperfuzija),
- prevenciju propagacije tromboze - antitrombotička terapija,
- neuroprotekciju,
- suportivnu terapiju.

Svaka od tih komponenata predmet je intenzivna istraživanja.

Mnogi se lijekovi rutinski primjenjuju u pogrešnom uvjerenju da su djelotvorni i sigurni za bolesnika s akutnim inzultom.

Liječenje moždanog udara može početi tek onda kada se potvrdi dijagnoza (lumbalna punkcija, kompjutorizirana tomografija mozga, magnetna rezonancija mozga, dopler karotida, laboratorijski nalazi) te isključe stanja koja mogu pokazivati kliničku sliku moždanog udara, a primjena specifičnog liječenja može pogoršati ishod bolesti.

Takva su stanja:

- trauma i arterijska disekcija
- upalne vaskularne bolesti
- kongenitalne arterijske malformacije
- migrena
- inzult udružen s akutnim srčanim infarktom
- upale
- maligna angioendotelioza
- tumori
- trudnoća
- Moyamoya sindrom
- mitohondrijska citopatija
- hipo/hiperglikemija

## Opće mjere

### Antihipertenzivi

Elevacija tlaka česta je u akutnoj fazi i može biti kompenzacija za reducirani krvni protok u ishemijskoj penumbri. Antihipertenzivi su kontraindicirani u akutnoj fazi kada mogu smanjiti moždanu perfuziju i dovesti do povećanja početne ishemijske zone moždanog infarkta i pogoršanja neurološkog statusa. Krvni tlak opada spontano nakon nekoliko dana do 2 tjedna (2, 3).

Liječenje hipertenzije važno je u subakutnoj i kroničnoj fazi poslije inzulata, za sprječavanje recidiva inzulata i drugih kardiovaskularnih komplikacija.

Antihipertenzivi su indicirani i u akutnoj fazi:

- ako postoje znakovi hipertenzivne encefalopatije
- ako je sistolički tlak viši od 185 mmHg ili dijastolički viši od 110 mmHg
- srčano ili bubrežno zatajenje
- aortalna disekcija

Kod trombolitičkog liječenja razina tlaka mora se držati ispod razine 185/110 mmHg za vrijeme i poslije liječenja.

U akutnoj fazi liječenja preporučaju se kratkodjelujući beta-blokatori (labetalol, esmolol).

### Održavanje metaboličke i elektrolitske ravnoteže

Dehidracija povećava mortalitet i morbiditet bolesnika s akutnim inzultom. Prosječno je potrebno 2000 do 2500 ml tekućine na dan (4).

Upotrebu hiperglikemičnih otopina treba izbjegavati, jer je kod bolesnika razina glukoze u krvi često povišena kao reakcija na stres. U studijama na životinjama dokazano je da je hiperglikemija kod akutnog inzulata

udružena s velikim infarktom. Klinička izvješća pokazuju da je produžena hiperglikemija nakon inzulata udružena s povećanom smrtnošću (5). Sredstvo izbora je izotonična otopina bez dekstroze ili s laktosom (Ringer).

Svakako treba izbjeći povišenje serumske osmolalnosti. Hipernatremija je obično uzrokovana dehidracijom. Može je izazvati i jaka diureza nakon primjene manitola.

Hipoosmolarna stanja pogoršavaju moždani edem, koji se kod bolesnika s ishemijskim inzultom prvotno događa zbog autolize u ishemijskim stanicama pogođenim ishemijskom, prije proboja oštećene krvno-moždane barijere (6).

### Moždani edem

Moždani edem je najčešći uzrok smrti kod bolesnika s akutnim ishemijskim inzultom. Nastaje unutar 28 do 48 sati od početka bolesti, a vrhunac mu je 96. sata (7).

Glicerol i manitol (Manit PLIVA) reduciraju moždani edem, snižuju intrakranijski tlak i možda pojačavaju moždanu cirkulaciju. Studija provedena na 593 bolesnika pokazala je da je primjena glicerola u akutnom inzultu udružena s marginalno značajnom redukcijom rane smrtnosti. Analiza liječenja na funkcionalni ishod nije moguća (8).

Ako se manitol uvede u terapiju, preporuča se doza 0,25 do 0,5 g/kg svakih 6 sati uz kontrolu serumske osmolalnosti. Preagresivna terapija manitolom može izazvati pogoršanje stanja.

Kortikosteroidi (najčešće deksametazon) reduciraju vazogeni cerebralni edem, ali njihova primjena u akutnom ishemijskom inzultu nije opravdana.

Provedeno je 14 različitih studija koje su pokazale da je liječenje kortikosteroidima bilo povezano s većom smrtnošću i do 20% (9). Registrirano je i značajno povećanje broja infekcija. Primjena je opravdana samo u upalnim vaskularnim poremećajima (10).

Sve te terapije nisu standardizirane i upotrebljavaju se u različitim, uglavnom malom postotku, u različitim zemljama (tablica 1).

### Hemodilucija

Hemodilucija se uglavnom postiže davanjem infuzija dekstrana, hidroksietila ili albumina. Te infuzije povećavaju volumen krvi (hipervolemična hemodilucija). U pacijenta s akutnim moždanim udarom u kojih povećanje kompletnog volumena krvi nije poželjno, hemodilucija se može postići izovolemično, tj. da se istovremeno odstrani nekoliko stotina mililitara krvi. Ovaj postupak vodi do smanjenja viskoziteta krvi, a ako se postigne optimalni hematokrit, i do povećanja oksigenacije moždanog tkiva. Ako se povećana oksigenacija uspije postići u praksi, ona može djelovati neuroprotektivno i tako smanjiti volumen infarkta.

Sustavno je pregledano petnaest randomiziranih kontroliranih studija uključivši 2268 bolesnika (11). Nije

Tablica 1. Upotreba glicerola, kortikosteroida, Ca<sup>2+</sup> antagonista i hemodilucije kod 12 273 bolesnika uključenih u IST

	Broj bolesnika	Glicerol (%)	Kortikosteroidi (%)	Ca <sup>2+</sup> antagonisti (%)	Hemodilucija (%)
Argentina	149	0	19	8	1
Australija	390	0	1	6	0
Austrija	173	0	1	18	58
Belgija	145	1	4	7	0
Kanada	87	0	0	9	7
Čile	51	0	0	25	0
Češka Rep.	284	3	11	50	37
Danska	18	0	6	0	0
Finska	49	0	2	12	0
Grčka	110	2	1	1	2
Mađarska	82	12	0	13	10
Indija	33	0	6	6	0
Izrael	83	0	2	0	0
Italija	2248	50	7	21	1
Nizozemska	585	0	1	2	0
Novi Zeland	345	0	1	6	0
Norveška	381	0	1	2	0
Poljska	382	26	3	12	9
Slovenija	29	0	0	52	10
Vel. Britanija	4048	0	2	5	0
SAD	74	0	0	8	0
Sve zemlje	12273	10	4	11	3

uočen sveukupni efekt na preživljenje. Među preživjeli-ma neurološki ishod nije se značajno razlikovao između bolesnika s hemodilucijom i kontrolne skupine. Udio bolesnika koji su na posljednjoj kontroli bili neovisni u obavljanju dnevnih aktivnosti nije se značajno razlikovao između tih dviju skupina. Nije identificirana podskupina u kojoj je hemodilucija pokazala jasnu korist.

Duboka venska tromboza i plućna embolija možda su bile smanjene u skupini liječenoj hemodilucijom.

Prema ovim informacijama nema razloga za upotrebu ove metode liječenja u rutinskoj kliničkoj praksi iako se često provodi u Austriji, kao i u nekim dijelovima istočne Europe (tablica 1).

## Antikoagulantna terapija

Antikoagulansi se rabe radi sprječavanja lokalnog propagiranja okludirajućeg tromba, za postizanje spontane lize okludirajućeg tromba i sprječavanje rane reembo-lizacije iz bilo koje proksimalne arterije ili srca.

Antikoagulansi mogu teoretski povećati rizik od simptomatskog intrakranijskog krvarenja u području ishemijskog infarkta. Hemoragija se može dogoditi i spontano kao dio prirodne evolucije u primarno blagom infarktu kada bolesnici i ne primaju antitrombotičku terapiju.

Asimptomatska hemoragijska transformacija infarkta javlja se i u do 50% bolesnika, a simptomatsko krvarenje, obično udruženo s formiranim hematoma, u oko 5% bolesnika (12).

Rutinska antikoagulantna terapija u akutnoj fazi moždanog udara nije preporučljiva. Kod sekundarne prevencije tjedan ili dva nakon infarkta dugi niz godina heparin se upotrebljavao kod progresivnog infarkta, ali njegova efikasnost nije bila potvrđena.

Oralni antikoagulansi ne djeluju dovoljno brzo da bi se primjenjivali u akutnoj fazi.

Primjena heparina i aspirina u akutnom infarktu ili infarktu u razvoju niz godina bila je predmet diskusija. Mnogo je jasnija situacija nakon završene mega-studije International Stroke Trial (IST) (13). U IST-u je ispitano 19 435 bolesnika s akutnim infarktom koji su tretirani supkutano heparinom dva puta na dan po 5000 IU ili dva puta na dan po 12 500 IU sc. Uspoređeni su s grupom koja nije primala heparin.

Rezultati provedenih studija pokazali su da bolesnici tretirani heparinom nisu imali bolji ishod bolesti, niti manji invaliditet, ali su imali značajno više fatalnog krvarenja. Usporedba bolesnika s 10 000 IU heparina na dan i grupe od 25 000 IU na dan pokazuje u drugoj grupi ispitanika značajno više ekstrakranijskih krvarenja, više hemoragijskih infarkta, više smrti unutar 14 dana.

Kod bolesnika s kardioembolijskim infarktom nema pouzdanih dokaza o odnosu rizika i koristi kod neposredne antikoagulantne terapije. Zaključak provedenog ispitivanja je bio da se rutinski heparin ne primjenjuje u akutnoj fazi moždanog udara.

Kod bolesnika s akutnim infarktom koji su od ranije na antikoagulantnoj terapiji, preporuka je nastaviti s terapijom ako je na CT-u ishemijski infarkt ili manji hemoragijski infarkt, ukidanje terapije samo kod hemoragije mozga. U prevenciji duboke tromboze i plućne embolije preporuča se niskomolekularni heparin.

Moguće indikacije za primjenu heparina u akutnom ishemijskom infarktu:

1. Duboka venska tromboza
2. Progresivni infarkt
3. Intrakranijska stenoza visokog stupnja
4. Karotidna stenoza visokog stupnja
5. Kardioembolički infarkt

## Antiagregacijska terapija

Acetil salicilna kiselina (ASK) može spriječiti distalnu i proksimalnu propagaciju arterijskog tromba kao i reembo-lizaciju, u mikrocirkulaciji, prevenirajući agregaciju trombocita (oslobađanjem tromboksana i drugih neurotoksičnih eikosanoida). U venskoj cirkulaciji antiagregacijska terapija reducira duboku vensku trombozu, plućnu emboliju. Kod bolesnika s visokim rizikom kao rezultat kirurškog zahvata, antiagregacijska terapija

reducira duboku vensku trombozu za 39% i plućnu emboliju za 64%. Antiagregatni lijekovi imaju značajno antihe-mostatsko djelovanje, no neosporno je da u nekim slučajevima izazivaju krvarenja, pa tako i intrakranijska. Odnos između rizika i koristi u akutnoj fazi je nejasan, za razliku od jasne koristi u prevenciji infarkta.

Dva ispitivanja provedena su s ciljem da se na velikom broju bolesnika ispita sigurnost i efikasnost terapije: International Stroke Trial (IST) i Chinese Acute Stroke Trial (CAST) (13, 14). U IST-u bolesnici su dobivali 300 mg ASK-a na dan, u usporedbi s grupom bez njega. U CAST-u ispitivano je 20000 bolesnika u dvije grupe: placebo i 160 mg ASK-a. Rezultati koji su pratili parametar smrtnosti unutar 14 dana od početka tretiranja nisu pokazali značajnu razliku između grupa (12,6% prema 10%). Ni nakon 6 mjeseci nije bilo značajne razlike između te dvije grupe što se tiče smrtnog ishoda. Bolesnici tretirani ASK-om imali su značajno nižu stopu recidiva infarkta unutar 14 dana (2,8 prema 3,9%) te neznčajnu razliku u signifikantnom krvarenju u tom periodu (0,9 prema 0,8%). ASK je pokazao ekstrakranijsko krvarenje u 5 bolesnika na 1000 ispitanika. Zaključak ispitivanja je da aspirin u akutnom moždanom udaru reducira 10 smrti ili teških recidiva na 1000 bolesnika u prvih nekoliko tjedana od početka bolesti. Rezultat pokazuje da terapiju treba početi što ranije, a u sekundarnoj prevenciji primjenjuje se kontinuirano niža doza ASK-a.

Mnoge studije pokazale su da dodatak acetil salicilne kiseline heparinu nema učinka, ali povećava rizik od krvarenja.

U slučajevima tranzitornih ishemijskih ataka ili blažih infarkta koji se oporavljaju unutar 24 sata preporuča se odmah početi s antiagregacijskom terapijom kao sekundarnom prevencijom.

## Tromboliza

Uspostava krvotoka, reperfuzija ishemijskog mozga što je brže moguće, nakon što je žila okludirana, cilj je trombolitičke terapije.

Konceptcija lize ugruška u liječenju akutnog infarkta stara je više od 30 godina, evidentirana brojnim ranijim publikacijama. Tek su u skorije vrijeme dobri klinički pokusi osmislili njezinu sigurnu i racionalnu primjenu i dali nadu u poboljšanje ishoda u nekih bolesnika.

Trombolitičku terapiju u ranom ishemijskom infarktu prikazali su prvi Sussman i Fitch 1958. godine (15).

Rani eksperimenti s intravenoznom primjenom trombolitika u akutnom infarktu opisivali su arterijske rekanalizacije, ishod i rizik krvarenja. Općenito rezultati su sugerirali da je sistemska primjena rizična i od male koristi. Korisnost tih studija bila je ograničena zbog dugog intervala od nastanka infarkta i početka liječenja. Interval je bio manji od 6 sati, do 72 sata i čak 6 mjeseci u jednoj studiji. U to doba, prije uvođenja CT-a, bilo je teško isključiti bolesnike s intrakranijskim krvarenjem.

Od kasnih pedesetih do kasnih sedamdesetih mnoge nekontrolirane studije rabile su jedno ili više intravenoznih

fibrinolitičkih sredstava u simptomatskih bolesnika s bilo klinički ili angiografski dokazanom moždanom trombo-okluzijom.

Općenito smrtnost je bila visoka, krvarenje često, a jasnog terapijskog učinka nije bilo.

Godine 1991. del Zoppo te Wardlaw i Warlow godine 1992. objavili su pregled svih izviještenih studija koje su se odnosile na uporabu trombolitičke terapije u akutnom infarktu (16, 17). Uključili su sistemska i interarterijska ispitivanja za infarkte u karotidnom i vertebro-bazilarnom slivu. Postotak rekanalizacije varirao je od 39% do 43% s rekombiniranim aktivatorom tkivnog plasminogena (recombinant tissue plasminogen activator r-TPA) u okluziji MCA i do 100% kod okluzije karotidnih arterija koje su liječene intraarterijski streptokinazom (SK). Pa ipak parenhimskih krvarenja kao komplikacije trombolitičke terapije bilo je do 16,6% u liječenim.

Nedostatak randomizacije, nemogućnost isključenja hemoragije, različite doze streptokinaze, urokinaze, različita postembolička terapija antikoagulancijama i s produženim vremenskim okvirom od nastanka simptoma do početka liječenja nisu dopustili izbor najboljeg sredstva, načina uporabe te procjene odnosa koristi prema štetnosti.

Godine 1992. del Zoppo je objavio rezultate otvorene studije postupnim povišenjem doze kod sistemske fibrinolize (18). Studija je ispitivala učinak r-TPA iv. na arterijsku moždanu rekanalizaciju kod bolesnika s akutnom žarišnom moždanom ishemijom i arterijskom okluzijom koji su liječeni unutar 8 sati od početka bolesti. Nakon 24 sata liječenja 4 od 93 bolesnika (4,3%) imala su potpunu rekanalizaciju, 28 (30%) djelomičnu rekanalizaciju, a intrakranijska krvarenja javila su se kod 30% bolesnika. U 1993. godini Recombinant TPA Acute Stroke Study Group ispitivala je radiografski učinkovitost i kliničku sigurnost r-TPA u 93 bolesnika liječenih unutar 6 sati od nastanka infarkta (19). Postterapijska angiografija pokazala je parcijalnu rekanalizaciju u 28 bolesnika (30%), a inkompletnu rekanalizaciju u 4 bolesnika (4%). Rekanalizacija je bila značajna za distalne intrakranijske okluzije, a manje uspješna za ekstrakranijske okluzije karotidne arterije.

Efikasnost koronarne trombolize, razvitak novih trombolitičkih sredstava, uočavanje metodoloških slabosti u ranijim studijama i uvođenje CT-a i radi isključenja intrakranijskog krvarenja osvežili su interese za trombolizu središnjega živčanog sustava.

Wardlaw i Warlow objavili su seriju od 6 randomiziranih kontroliranih ispitivanja od 1982. godine (16). Trombolitička sredstva bila su r-TPA, streptokinaza i urokinaza. Vrijeme primjene variralo je od 6 sati u 2 studije, manje od 72 sata u 2 studije, manje od 5 dana u 1 studiji i manje od 30 dana u 1 studiji.

Analiza svih ispitivanja pokazala je da je rizik od smrti kod trombolitičke terapije povećan za 20%. Analiza 4-ju ispitivanja kod kojih je CT-om ranije isključeno krvarenje pokazala je smanjenje smrtnosti za 37% trombolitičkom terapijom.

Yamaguchi je izvijestio o rezultatu dvostruko slijepog multicentričnog ispitivanja s 20 milijuna iv. r-TPA (duteplase) kod 98 bolesnika (20). Bolesnici su bili mlađi od 70 godina. Neurološki deficit bio je u skladu s hemisferalnim akutnim ishemijskim inzultom. CT je bio negativan u smislu krvarenja ili svježeg infarkta.

Liječenje je provedeno unutar 6 sati od početka bolesti. Angiografija poslije liječenja pokazala je 50% arterijske rekanalizacije kod 10 bolesnika (25%) u grupi koja je liječena u usporedbi s 2 (4%) placebne grupe. Pa ipak klinički ishod nakon 24 sata, 7 i 28 dana nakon liječenja nije bio vidljivo bolji u liječenoj grupi.

Nekoliko suvremenih kontroliranih pilotskih studija pokazuju sigurnost trombolitičke terapije s rt-PA ako se primjenjuje u manje od 90 i 180 minuta od nastupa simptoma.

Sandercock je izvijestio o podacima 8 kompletnih ispitivanja trombolize u akutnom inzultu i zaključio da je smrtnost u grupi s r-TPA 23,1% u usporedbi s 18,8% u kontrolnoj skupini, uz tri i pol puta viši porast simptomatskog krvarenja (21).

Pa ipak ako se smrtnost i potpuna invalidnost izraze zajedno, završni lošiji ishod kontrolne skupine je 51% u odnosu na 41% u grupi s trombolitičkom terapijom.

Nekoliko ispitivanja sa streptokinazom u akutnom inzultu bilo je prekinuto zbog povećanog mortaliteta (22).

Multicenter Acute Stroke Trial in Europe (MAST-E), u Italiji (MAST-I) i u Australiji (ASK) zaključili su da je rani ishod nakon trombolize lošiji s povećanim mortalitetom i intrakranijskim krvarenjem (22, 23, 24).

U MAST-I praćena je terapija acetil salicilnom kiselinom (ASK) uz streptokinazu te sam ASK. Ispitivanje je pokazalo poguban učinak aspirina sa SK dovodeći do razlike u krvarenju u omjeru 15:1 u usporedbi s kontrolnom skupinom bez ijednog lijeka. No, ipak tromjesečni do šestomjesečni ishod može biti bolji u korist SK, premda nijedno istraživanje SK nije poduzeto s terapijskim prozorom manjim od 180 minuta.

U ASK 72 su bolesnika liječena unutar 0-3 sata od nastupa simptoma i nisu imali povišeni mortalitet i intrakranijsko krvarenje (24).

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke r-TPA trial (NINDS) i European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) najveća su i najprovokativnija ispitivanja trombolitičke terapije sa r-TPA u akutnom inzultu (25, 26).

ECAS je prva velika randomizirana multicentrična slijepa studija s visokim dozama r-TPA osmišljena da odredi koliko je r-TPA učinkovit i siguran za liječenje akutnog ishemijskog inzulta. Uključeno je 620 bolesnika liječenih s 1,1 mg/kg r-TPA ili placebom unutar 6 sati od nastupa inzulta. Ishod je mjereno prema Barthelovu indeksu, modificiranoj Rankinovoj skali i Scandinavian Stroke skali. Ovo ispitivanje nije uspjelo pokazati korisnost r-TPA. Reevaluacija CT slika u ECASS studiji otkrila je 109 kršitelja protokola koji su trebali biti isključeni.

Učestalost parenhimatoznog krvarenja bila je povećana gotovo tri puta u liječenih (6, 3:2, 4). Krajnji ishod u tim studijama nije pokazivao rezultate koji bi ohrabрили rutinsku primjenu trombolize u akutnom inzultu.

NINDS studija imala je dva dijela. U prvom je uključen 291 bolesnik randomiziran da primi r-TPA 3 sata od nastanka inzulta. Svi bolesnici primili su 0,9 mg/kg r-TPA danih 10% u bolusu i 90% tijekom 60 minuta.

Rezultati su pokazali da nije bilo poboljšanja za 24 sata, ali za 3 mjeseca svi su se parametri ishoda popravili u liječenoj skupini. Tri mjeseca nakon terapije liječena skupina imala je 30% veće šanse za minimalni invaliditet ili potpuni oporavak.

Taj uspjeh u ishodu odnosi se na sve podgrupe ishemijskog inzulta: okluzije malih žila, kardioembolički inzult, okluzije velikih žila i dr. Korisnost ide po cijenu više incidencije simptomatskoga moždanog krvarenja unutar prvih 36 sati (6,4:0.4%). Ali ukupna smrtnost nije bila bitno različita (17% r-TPA prema 21% kontrolna skupina).

Obećavajući rezultati NINDS studije moraju se promatrati u kontekstu manje uspješnih rezultata MAST-I, MASST-E i ECASS studija. Na temelju razlike uspješnosti u tim ispitivanjima zaključilo se o nekoliko važnih činjenica:

1. Vremenski terapijski prozor NINDS studija bio je kraći, naglašavajući korist ranog liječenja.
2. NINDS studija provodila se u strogo definiranim centrima s provjerenom stručnošću kadra.
3. NINDS studija imala je stroge kriterije za uključivanje i još strože za isključivanje.

Kriteriji za isključivanje forsirani su u prvom redu da se isključe bolesnici s visokim rizikom za intrakranijsko krvarenje. Praktično je to značilo da je uključen 1 bolesnik od 25 predviđenih, ili 5% bolesnika s akutnim inzultom koji zadovoljavaju kriterije.

Nedostaci studija MAST-I, MAST-E i ECASS bili su nedovoljna selekcija centara u kojima se provodila terapija, bez dovoljne kontrole liječničkog iskustva, loša interpretacija CT nalaza i nepoštivanje kriterija za uključivanje i isključivanje. Po tim preporukama provedeno je ispitivanje ECASS II u Europi, Australiji i Novom Zelandu u 800 bolesnika s terapijskim prozorom od 3 sata (27). Rezultati ispitivanja bili su povoljniji. Simptomatsko krvarenje javilo se u 8,8% ispitanika u odnosu na 3,4% placebne skupine. Analiza trajnog ishoda pokazuje moguće dugotrajne koristi u ispitivanoj skupini. Smrtnost i teški invaliditet bili su 45% prema 51% u kontrolnoj skupini.

## Indikacije za primjenu r-TPA

1. ishemijski moždani udar unutar 180 minuta i točno određeno vrijeme nastupa simptoma
2. neurološki deficit mjerljiv NIHSS-om
3. CT mozga bez znakova intrakranijskog krvarenja
4. dob >18 godina

## Kontraindikacije za primjenu r-TPA

1. intrakranijska hemoragija na CT-u
2. bolesnici s akutnim inzultom na CT-u ili MRI
3. manji simptomi inzulta (npr. <4 po NIHSS), brz oporavak ili teški simptomi (npr. >22 po NIHSS)
4. klinička slika subarahnoidalne hemoragije, čak i kod negativnog CT-a
5. anamneza intrakranijske hemoragije, AVM, aneurizme ili tumora mozga
6. anamneza inzulta ili ozljede glave tijekom posljednja 3 mjeseca
7. sistolički RR>185 mmHg ili dijastolički RR>110 mmHg (potrebna je agresivna antihipertenzivna terapija)
8. punkcija arterije na mjestu koje se ne može komprimirati ili LP unutar posljednjih tjedan dana
9. operacija ili veća ozljeda unutar posljednja dva tjedna
10. GI krvarenje ili krvarenje iz urotrakta tijekom posljednja tri tjedna
11. broj trombocita <100 000
12. APTV povišen iznad kontrolne vrijednosti zbog terapije heparinom unutar 48 sati
13. Uzimanje peroralnih antikoagulansa, PV>15 ili INR>1,7
14. konvulzivni napad kao početni simptom sadašnjeg inzulta
15. GUK <2,78 ili >22,2 mmol/L
16. nedavni infarkt miokarda, bakterijski endokarditis ili perikarditis
17. trudnoća

Dosada je oko 5000 bolesnika s akutnim inzultom uključeno u sve randomizirane studije s trombolitičkim sredstvima. Nasuprot tomu ukupno više od 50 000 bolesnika sa srčanim infarktom bilo je randomizirano prije nego je pokazan uvjerljiv učinak trombolitičke terapije i bilo je potrebno više naknadnih analiza da se odrede bolesnici koji će imati najviše koristi od trombolitičkog liječenja.

Rezultati NINDS i ECASS II studija dali su nam pozitivne potvrde da trombolitička terapija može biti korisna, sigurna u akutnoj fazi ishemijskog inzulta. Isto tako naglašava se kako je važno izbjegavati krivu primjenu liječenja zbog mogućih fatalnih posljedica.

## Intraarterijska tromboliza

Najnovija istraživanja pokazala su da je i intraarterijska tromboliza učinkovita u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara. Lokalna primjena (intraarterijska) trombolitičkog sredstva smanjuje rizik od sistemskog

krvarenja. Jedina kontrolirana randomizirana studija je Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial (PROACT) (28). U studiji je upotrijebljena prourokinaza kao prekursor urokinaze. Bolesnici su tretirani unutar 6 sati od nastanka ishemijskog moždanog udara s okluzijom srednje moždane arterije. Kriteriji su slični kao i kod sistemske trombolize. Prije primjene svi su bolesnici podvrgnuti konvencionalnoj angiografiji i ako je bila verificirana okluzija, bolesnici su randomizirani da prime intraarterijsku rekombiniranu prourokinazu (9 mg u infuziji tijekom 2 sata) ili placebo. Rezultati su pokazali rekanalizaciju okludirane žile u 67% slučajeva kod prourokinaze za razliku od 18% u placeboj skupini. Tri mjeseca nakon moždanog udara 40% bolesnika tretiranih prourokinazom bilo je neovisno o tuđoj pomoći u usporedbi sa samo 20% u placeboj skupini. Simptomatsko intraarterijsko krvarenje kao posljedica liječenja prourokinazom javilo se kod 10,2% bolesnika u usporedbi s 1,8% u placeboj skupini. Prourokinaza još nije odobrena od Food and Drug Administration (FDA).

Intraarterijska tromboliza mora se shvatiti kao terapija u istraživanju i ne smije se provoditi izvan centara za klinička istraživanja. Do sada niti jedna studija nije jasno dokazala kliničku učinkovitost i sigurnost intraarterijske trombolize niti je pružila usporedbu prema sistemske trombolizi.

## Defibrinacija

Kao sredstvo za defibrinaciju ispituje se ancred (purificirana frakcija otrova malajske zmije). Ancred razgrađuje fibrinogen na komponente koje se niti agregiraju niti zgrušavaju. Stroke Treatment With Ancred Trial (STAT) randomizirao je bolesnike unutar 3 sata od nastanka inzulta (29). Rezultati na 132 bolesnika pokazali su neznačajnu redukciju smrtnosti i lošeg ishoda. Nakon 3 mjeseca smanjenje invaliditeta u ispitivanoj skupini bilo je 41% u odnosu na kontrolnu skupinu. Simptomatsko moždano krvarenje bilo je 5,2% u ispitivanoj skupini prema 2% u kontrolnoj.

## Hipotermija

Hipotermija smanjuje energetske potrebe mozga smanjujući energiju potrebnu kako za funkciju neurona tako i za integritet stanice (30). Umjerena (32° do 34°) i duboka (17°) hipotermija upotrebljavaju se godinama. Još slovi kao zahtjevna tehnika koja uključuje kardiopulmonalni bypass radi hlađenja i kardiovaskularnu potporu. U novije vrijeme predlaže se blaži oblik hipotermije (33° do 34°) za osiguranje moždane zaštite s minimalnom kardiovaskularnom kompromitacijom. U nekoliko studija na pokusnim životinjama blaga hipotermija pokazala se kao protektivna kada se primijeni prije nastupa ishemijske (31). Busto i ostali pokazali su da sniženje temperature mozga prilikom ishemijske sprječava histopatološke posljedice ishemijske, no hipotermija nije utjecala na količinu gubitka energije (32). Uporaba blage hipotermije u ljudi

i njezin efekt na ishod još nisu bili predmet kontroliranog praćenja. Do danas je objavljeno tek jedno preliminarno ispitivanje (33).

## *Neuroprotektori*

Citoprotektivna ili neuroprotektivna terapija zamišljena je da djeluje izravno na neurone koji su ugroženi ishemijom. Ishemijska kaskada mogla bi biti kontrolirana farmakološkom intervencijom. Ciljevi te intervencije su biokemijska događanja koja prate ishemiju: ulazak kalcija, oslobađanje neurotransmitera, aktivacija enzima, stvaranje slobodnih radikala, abnormalna ekspresija gena (34).

Ispitivano je nekoliko lijekova koji bi mogli utjecati na odgađanje ovih staničnih procesa. Jedan od njih je dihidropiridin (blokator kalcijevih kanala). Rezultati provedenih ispitivanja nisu opravdali uporabu u akutnom moždanom udaru.

Na životinjskim modelima nekoliko neuroprotektora pokazalo je smanjenje lezije u infarktu. Nuspojave kao poremećaj svijesti, hipotenzija, halucinacije, katalapsija ograničavaju kliničku primjenu (35).

## *Specifično liječenje raznih rijetkih uzroka ishemičnoga moždanog udara*

### **Kongenitalne arterijske anomalije i nerupturirane aneurizme**

Koljenasta presavinuća i petlje karotidnih i vertebralnih arterija mogu se liječiti konzervativno. Ako se sumnja na embolizaciju iz nerupturirane intracerebralne aneurizme, opcije su ove: kirurško stavljanje klipse na aneurizmu, endovaskularno ispunjavanje aneurizme (coiling), davanje antiagregacijske terapije ili nikakvo liječenje. Ravnoteža između rizika i koristi za svaki od ovih pristupa je potpuno nepoznata.

### **Migrena**

Patofiziološka povezanost između migrene i akutnog ishemijskog moždanog udara još nije jasna i još ne postoji logičan razlog za provođenje određene terapije. Liječenje suspektanoga migrenskog ishemijskog moždanog udara treba biti provedeno prema istim principima kao i liječenje nemigrenskog infarkta.

### **Infekcije**

Infektivni endokarditis potvrđen hemokulturom zahtijeva standardno liječenje intravenskim antibioticima. Izbor

antibiotika i trajanje liječenja određuju se u dogovoru s mikrobiologom, a liječenje kardioloških komplikacija zahtijeva savjet kardiologa. Ostale specifične infekcije koje uzrokuju moždani udar (sifilis, lajmska bolest i HIV) liječe se prema standardnim protokolima.

### **Neoplazme**

Ako se radi o miksomu aatrija, potrebna je kirurška ekscizija. Marantični endokarditis kao komplikacija maligne bolesti nije liječiv.

### **Maligna angioendotelioza**

Zahtijeva specifično onkološko liječenje s radioterapijom i/ili kemoterapiju.

### **Spolni hormoni**

Mlade žene na oralnoj kontracepciji s ishemijskim moždanom udarom trebaju prestati s tom vrstom i prijeći na neki drugi oblik kontracepcije. Starije žene na hormonskoj nadomjesnoj terapiji (HNT) s ishemijskim moždanom udarom vjerojatno mogu sigurno nastaviti s istom terapijom iako će se velik broj odlučiti za prestanak HNT-a nakon moždanog udara.

### **Trudnoća**

Ako postoji potreba za antikoagulantnom terapijom za vrijeme trudnoće, u prvom trimestru treba rabiti heparin, ali ne i varfarin jer on može uzrokovati fetalne abnormalnosti.

### **Moyamoya sindrom**

Uzrok je nepoznat. Ne postoji specifična terapija za liječenje ili prevenciju ove bolesti.

### **Mitohondrijska citopatija**

Ne postoji specifična terapija, iako ponekad pomažu kortikosteroidi.

### **Sindrom kolesterolske embolizacije**

Do egzacerbacije ovog stanja može doći zbog trombolitičke ili antikoagulantne terapije. Ako je stanje uznapredovalo, može se razviti renalna insuficijencija te će biti potrebna hemodijaliza.

## *Medicinske komplikacije*

Najčešće medicinske komplikacije nakon ishemijskoga moždanog udara su povišena temperatura, zagrcavanje, aspiracija, duboka venska tromboza, dekubitusi, elektro-

litski i metabolički disbalans, pneumonije, plućne embolije, urinarni infekti.

To su predvidive komplikacije koje se mogu prevenirati ili, ako se dogode, ciljano liječiti.

## *Budućnost u terapiji moždanog udara*

Sadašnje liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara ograničeno je na malen broj specifične terapije i vrlo uski vremenski prozor.

Razvoj neuroimaging metoda i ultrazvučnih tehnika omogućit će bolju lokalizaciju arterijske okluzije i razlikovanje infarciranog tkiva od ishemijskog tkiva s rizikom infarkta. Primjena trombolitičkih sredstava sigurno će smanjiti invaliditet kod preživjelih od moždanog udara. Neuroprotekcija može naposljetku postati klinička realnost ako se dokaže da su sredstva sigurna.

Dosadašnja saznanja uvode kao imperativ što raniji početak liječenja. To u sadašnjosti i budućnosti nameće kao najvažniji zadatak edukaciju javnosti na znakove i simptome moždanog udara (slika 1) te brzu trijažu od osoblja hitne medicinske pomoći.



Slika 1. Prepoznajte iznenadne znakove moždanog udara:

- smetnje u hodu,
- slabost jedne strane tijela,
- smetnje vida i
- poteškoće u govoru

## *Literatura*

1. DEMARIN V i sur. Moždani udar. Priručnik iz neurologije. Bjelovar: Prosvjeta 1998:227-274.
2. ADAMS HP, BRUTT TG, CROWELL RM et al. Guidelines for management of patients with acute ischemic stroke. Statement for health care professionals from a special writing group of the Stroke council, American Heart Association. Circulation 1994;90:1588.
3. TIETJEN CS, HURN PD, VLATKOWSKI JA, KIRSCH JR. Treatment modalitis for hypertensive patients with intracranial pathology: option and risk. Unit Care Med 1996; 24:311.
4. OPPENHEIMER S, HACHINSKI V. Complications of acute stroke. Lancet 1992; 339:721.
5. VARGEK-SOLTER V, SOLTER M. L'hyperglycemiae en phase initiale d'un accident vasculaire cerebral est de mauvais pronostic. Press Med 1988;17:168-9.
6. BOWEN J, YASTEC V. Effect of a acute stroke protocol on hospital costs of stroke units. Neurology 1994;44:1961.
7. WARLOW CP, DENNIS MS, HANKEY GJ, SANDERCOCK PA, BAMFORD JM, WARDLAW J. Special treatment of acute ischemic stroke. U. Stroke Blackwel Science Ltd 1996: 385-450.
8. AZZINIDBU G, CASMIRO M, D'ALESSANDRO R, FIORANI I, NUNINO F. Italian trial, glycerol in ischemic stroke. Stroke 1994;25:2113.
9. QIZILBASH N, MURPHY M. Meta analysis of trials of corticosteroids in acute stroke. Age Ageing 22 (Suppl) 1995.



10. HANKEY G. Isolated angiitis/angiopathy of central nervous system. *Cerebrovasc. dis.* 1991;1;2-15
11. ASPLUND K. Haemodilution in acute stroke. In: Warlow C, van Gjin J, Sandercock P. *Stroke Module of Cochrane Collaboration Database of systematic reviews.* London: BMJ PUBL. 1995:182-7.
12. HART RG, BOOP BS, ANERSON DC. Oral anticoagulants and intracranial haemorrhage. *Facts and hypothesis. Stroke* 1995; 26:1471-7.
13. The international Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or nider among 19 435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-81.
14. Chinese Acute Stroke trial (CAST) Collaborative Group CAST: a randomised placebo-control trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9.
15. SUSSMAN BJ, FITCH TSP. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 168:1705-9.
16. WARDLAW JM, WARLOW CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: does it work. *Stroke* 1992;23:1926-38.
17. Del ZOPPO GJ, PESSIN MS, MORI E et al. Thrombolytic intervention in acute thrombotic and embolic stroke. *Semin neurol* 1991;11:368-84.
18. Del ZOPPO GJ, POECK K, PESSIN M Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *An Neurol* 1992;32:78-86.
19. WOLPERT SM, BRUCKMAN H, GREENLEE R et al. Neurologic evaluation of patients with recombinant tissue plasminogen activator: The rTPA Acute Stroke Group, AJNR. *Am J Neuroradiol* 1993; 14:3-13.
20. YAMAGUSHI T, HAYAKAWA T, KIUCHI H. Japanese thrombolysis study group. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorated the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:269-73.
21. SANDERCOCK P. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Lancet* 1995;346:1504-5.
22. HOMMEL M, BOISSEL JP, CORNU C et al. Termination of trial of streptokinase in severe acute stroke. *Lancet* 1995;345:57.
23. Multicentre acute stroke trial Italy (MAST I) group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1995;346:1509-54.
24. DONNAN GA, DAVIS SM, CHAMBERS BR et al. Trials of streptokinase in severe acute ischemic stroke. *Lancet* 1995;345:578-9.
25. The National Institute of neurological disorders and stroke rt-TPA stroke study Groups, tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl J Med* 1995;333:1581-7.
26. HACKE W, KASTE M, FIESCHI C et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute stroke study (ECASS) 1995;274:1017-25.
27. HACHE W, KASE M, FIESCHI C et al. Randomised double-blind placebo - controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASSII). *Lancet* 1998;352:1245-51.
28. FURLAN AJ, HIGASHI DA, WECHSLER L et al. PROACT II: recombinant prourokinase (r-proUR) in acute cerebral thromboembolism. Initial trial results. *Stroke* 1999; 30:234.
29. SHERMAN DG. Defibrination with vipinex (ancrod) for the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:234.
30. MILDE LN, WEGLINSKI MR. Pathophysiology of metabolic brain injury. *Anesth neurosurg* 1994:59-92.
31. KUBOJAMA K, SAFAR P, TISHERMAN SA et al. Delayed cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative randomized study. *Crit Care Med* 1993;21:1345-58.
32. BUSTO R, GLOBUS MY, DIETRICH WD et al. Effect of mild hypothermia on ischemia-included release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989;20:904-10.
33. MARION DW, OBRIST WD, CARLIER PM et al. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with head injury. *J. Neurosurgery* 1993;79:354-62.
34. GROTTA J. The current status of neuronal protective therapy: why have all neuronal protective drugs worked in animals but none so far in stroke patients. *Cerebrovascular dis.* 1994;4:115-20.
35. SILVER B, WEBER S, FUSCHER M. Medical therapy for ischemic stroke *Clin. Neuropharmacology* 1996;19: 110-23.
36. DIENER HC. Multinational randomized controlled trial of lubeluzole in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:172-81.

