

Acta Medica Croatica

Vol. 73 2019.

Broj 1

Zagreb

UDC 61 • AMCREF 73 (1)

1-128 (2019)

ISSN 1330-0164

ACTA MEDICA CROATICA
GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Urednik – Editor-in-Chief
PETAR KES

Pomoćnik urednika – Editorial Assistant
ILIJA KUZMAN

Tajnik – Secretary
NIKOLA JANKOVIĆ

Tehnička urednica – Technical Editor
DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors

Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Josip Čulig, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Sanjin Rački, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednik Uredničkog savjeta – Chief Council
JASNA LIPOZENČIĆ

Počasna urednica – Honorary Editor
NASTJA KUČIŠEC TEPEŠ

Urednički savjet – Editorial Council

Mladen Belicza (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Davorin Djanić (Slavonski Brod), Željko Grabarević (Zagreb), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Mladen Pavlović (Zagreb), Momir H. Polenaković (Skopje), Kristina Potočki (Zagreb), Senija Rašić (Sarajevo), Željko Reiner (Zagreb), Johannes Ring (München), Daniel Rukavina (Rijeka), Antun Tucak (Osijek), Ivan Urlić (Split), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)

Lektor – Language Editor
Antonija Redovniković

Omotna stranica – Cover designed
Ivan Picelj

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board
ACTA MEDICA CROATICA
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
Praška 2/III, 10000 Zagreb, Hrvatska

Tel/fax: +385 1 46 40 589; E-mail: actamedicacroatica@amzh.hr Web: www.amzh.hr

Časopis se tiska četiri puta godišnje. Prigodno se mogu publicirati tematski brojevi i suplementi.

The Journal is published four times a year. Conveniently may be publish supplements.

Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 350 kn, za pojedince 150 kn, a uplaćuje se na račun IBAN: HR5423600001101481831 pri Zagrebačkoj banci.

Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription outside Croatia is US \$150 to be paid to our bank account Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Privredna banka Zagreb d.d., Radnicka cesta 50, 10000 Zagreb, Croatia, SWIFT PBZGHR2X IBAN: HR6323400091110089793 (for Acta Medica Croatica).

Tisk – Print:

Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, Croatia
Tiska se u 500 primjeraka - Printed in 500 copies

*Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti i tehnologije RH.
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science and Technology of the Republic of Croatia*

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 73 Br. 1 • Str. 1-128 • Zagreb, ožujak 2019.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

Biosis Previews

Cancerlit

Embase/Excerpta Medica

Health Planning and Administration

Medline/Index Medicus

Toxline

EBSCO

LJUDSKA MIKROBIOTA I MIKROBIOM

IVANA ANTAL, MARKO JELIĆ, SARA SILA¹, SANJA KOLAČEK¹ i ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb i

¹Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Mikrobiotu čovjeka čine svi mikroorganizmi koji žive u simbiozi s ljudskim tijelom, a humani mikrobiom sadrži i do stotinu puta veći broj gena negoli ljudski genom. Iako mikroorganizme možemo naći u raznim nišama ljudskog tijela, najbrojnija je mikrobiota probavnog sustava. Mikrobiota je varijabilna među zdravim ljudima i jedinstvena za pojedinca te na nju utječe mnoštvo različitih čimbenika. I dalje je nepoznаница što je točno zdrava mikrobiota, ali poznate su neke od njenih uloga u odvijanju fizioloških procesa u stanju zdravlja. S druge strane, u slučaju narušene ravnoteže, disbioze, može doći do razvoja bolesti. Disbioza se često povezuje s nastankom brojnih patoloških stanja od kojih su najviše istražena pretilost, kronične upalne bolesti crijeva, sindrom iritabilnog kolona, kolorektalni karcinom, alergijske bolesti djece te bolesti usne šupljine. Razvoj metoda koje ne ovise o kultivaciji mikroorganizama značajno je unaprijedio proučavanje mikrobiote i doprinio bojom razumijevanju interakcije populacija nepatogenih mikroorganizama međusobno i sa svojim domaćinom. Time je otvoren put proučavanju utjecaja mikrobiote na razvoj bolesti i primjene modifikacije mikrobiote u preventivne i terapijske svrhe.

Ključne riječi: mikrobiota, mikrobiom, disbioza, metode proučavanja mikrobiote

Adresa za dopisivanje: Ivana Antal, dr. med.
Mirogojska 8
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 091 4012 014
E-pošta: iantal@bfm.hr

UVOD

U ljudskom tijelu živi oko 10^{14} bakterija koje čine fiziološku mikrobiotu čovjeka. To je zajednica od više bakterija u svakom čovjeku negoli je ikada ljudi živjelo na svijetu. Primjenom molekularne dijagnostike među ljudskom mikrobiotom otkriveno je više od 1000 različitih bakterijskih vrsta od kojih se mnoge ne mogu kultivirati (1). Ta obilna mikrobiota izvor je još izdašnjeg metagenoma koji brojem gena premašuje ljudski genom i do 100 puta (1-3). Svi mikroorganizmi jedne zajednice, zajedno sa svojim genima i molekulama koje proizvode, čine kompleksni mikrobiom te zajednice. Prvi katalog bakterijskih gena koji pripadaju ljudskom mikrobiomu proizašao je iz rezultata američkog projekta "The Human Microbiome Project" (HMP) (4) i europskog projekta "Metagenomics of the Human Intestinal Tract" (MetaHIT). Ovi projekti su opisali 15 po bakterijskom sastavu različitih niša u tijelu muškarca i 18 niša u tijelu žene (4). Iako ne postoje dva čovjeka s istim sastavom mikrobiote, postoje veće sličnosti u sastavu mikrobiote među pripadnicima istih rasa, etničkih skupina i srodnih osoba (5).

Tijekom porođaja i nakon rođenja tijelo novorođenčeta brzo naseljavaju mikroorganizmi s kojima dolazi u kontakt. Fiziološka mikrobiota pojedinca se intenzivno formira tijekom prvih mjeseci života i do kraja druge godine postiže sastav koji ostaje stabilan tijekom cijelog života (3), ako ne dođe do većih poremećaja u prehrani ili se poremećaj ne izazove unosom antibiotika. S obzirom da smo većinu primarnih bakterijskih patogena uspješno stavili pod kontrolu cijepljenjem ili poboljšanim uvjetima života, danas nastanak bakterijske infektivne bolesti više povezujemo s narušavanjem složenog humanog ekosistema negoli s patogenim potencijalom samo jednog mikroorganizma.

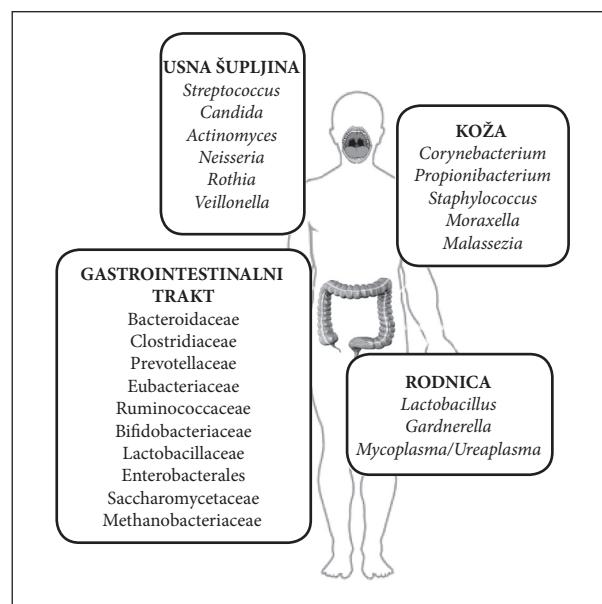
S obzirom na veliku varijabilnost mikrobioma među ljudima teško je odrediti što je zdrava mikrobiota. Mogućnost liječenja ili sprječavanja bolesti modulacijom mikrobioma pojedinca veliki je izazov u mnogim područjima medicine.

ZDRAVI MIKROBIOM

Zadnjih pedesetak godina pokušava se definirati pojam tzv. zdravog mikrobioma (mikrobioma u eubiozi), ali i dalje nije definirano što to točno podrazumijeva i što obuhvaća pojam zdravi mikrobiom u pogledu temporalno-spacijalnog te kvalitativnog i kvantitativnog udjela mikrobiota. Više se naglašava sama uloga mikroorganizama koji čine mikrobiotu, takozvanu funkcionalnu jezgru (engl. *functional core*), negoli sama vrsta mikroorganizama koji su sastavni dio ljudskog ekosustava. Neki autori smatraju da su važnije metabolička uloga mikrobiote i funkcije mikrobiote na molekularnoj razini nego sam sastav zajednice mikroorganizama. Stoga ta funkcionalna jezgra nisu nužno isti mikroorganizmi u različitim pojedinaca. Ono što karakterizira zdravi mikrobiom je njegov potencijal da se odupre štetnim događajima i da se oporavi nakon izloženosti smetnjama koje bi mogle dovesti do narušavanja zdravlja i stanja (ne)ravnoteže (5). Mikrobiota se razlikuje među zdravim ljudima, a isto se tako i kod pojedinca razlikuju vrste koje su nastanjene u pojedinim područjima tijela. Istraživanja HMP-a su pokazala da je zapravo svaki čovjek koloniziran jedinstvenom mikrobiotom i posjeduje jedinstveni mikrobiom (4,6). Vjerotatnu ulogu u toj raznovrsnosti imaju prehrana, okoliš, genetika domaćina i utjecaj rane izloženosti mikroorganizmima. Na samu varijabilnost mikrobioma utjecaj bi mogle imati i geografske razlike podneblja te stil života (5). Istraživanja mikrobiote se uvelike zasnivaju na metodama metatranskriptomike, metaproteomike i metabolomike (3).

Bakterije su glavna sastavnica zdrave ljudske mikrobiote, ali osim njih prisutni su i neki virusi (primarno bakteriofagi), glijive, neki članovi iz domene arheja (uglavnom roda *Methanobrevibacter*) i drugi eukarioti. O njihovoј funkciji u sklopu ljudskog mikrobioma nije do sada još otkriveno toliko koliko o ulozi bakterija, jer metode detekcije nisu tako razvijene kao što je razvijena tehnologija za uzgoj bakterija (1). Smatra se da oko 99 % mikrobioma čine bakterijski geni (7).

Iako je debelo crijevo najviše ispitivano stanište ljudske mikrobiote, jasno da je ona prisutna i u/na nekim drugim organskim sustavima čovjeka, uključujući usnu šupljinu, rodnicu, kožu, ostatak gastrointestinalnog trakta (sl. 1). U usnoj šupljini najviše su zastupljene vrste iz roda *Streptococcus* spp. (4), na koži *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp. i *Staphylococcus* spp. (8), dok fiziološku mikrobiotu zdrave rodnice najviše čine vrste iz roda *Lactobacillus* spp. (4). Bakterije koje većinom prevladavaju u debelome crijevu koljena su *Bacteroidetes* i *Firmicutes* (4). U manjem broju prisutne su *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* i *Fusobacteria* (3).



Sl. 1. *Mikrobiota čovjeka u raznim anatomske nišama.*
[prilagođeno prema Lloyd-Price i suradnici (5)]

Čovjek živi skupa sa svojom mikrobiotom čineći složeni simbiotski sustav u kojem vlada sklad i ravnoteža (eubioza), a poremećaj mikrobiote (disbioza) može utjecati na razvoj nekih bolesti (npr. alergijske bolesti, šećerna bolest, maligne bolesti, upalne bolesti crijeva, adipoznost). Do disbioze može doći zbog brojnih vanjskih i unutarnjih promjena, a neke od njih su promjene u prehrani, primjena antibiotika, stareće, utjecaj egzogenih faktora iz okoliša i slično (3). No, još uvijek nije razjašnjeno je li disbioza uzrok ili posljedica bolesti, odnosno utire li disbioza put kruničnoj bolesti ili kronična bolest dovodi do promjena u crijevnjoj mikrobioti (9). Kako je sastav mikrobiote individualna karakteristika pojedinca i ne postoji univerzalna formula sastava zdrave mikrobiote, ne može se točno ni razumjeti koji sastav je povezan s razvojem pojedinih bolesti što otežava prevenciju i liječenje bolesti povezanih s disbiozom (5). Mikrobiota čovjeka ima značajnu metaboličku, imunološku i zaštitnu ulogu te se zbog te svoje velike uloge može izdvojiti gotovo kao poseban organ, često nazvan i zaboravljeni organ (3,10).

MIKROBIOTA GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA

Najveći broj mikroorganizama ljudske mikrobiote našao je svoje skrovište u humanim crijevima s velikim utjecajem na održavanje ljudskog zdravlja (3). Anaerobnih bakterija ima oko 1000 puta više nego fakultativnih anaeroba (11). Crijevna mikrobiota ima ulogu u održavanju homeostaze svog domaćina, ima utjecaj na metaboličke procese, fiziološke funkcije, imunološki

sustav, probavu hrane i štiti od patogena, a remećenje te ravnoteže i nastanak disbioze povezuje se s nekim bolestima gastrointestinalnog trakta (3).

Nedavno je dokazano da mekonij novorođenčeta nije sterilan, odnosno da naseljavanje probavnog sustava počinje već intrauterino (12). Nakon porođaja, prvi mikroorganizmi koji koloniziraju crijevo podrijetlom su s epitela vagine majke, ali i iz okoline (13) i uključuju enterobakterije i enterokoke, a potom slijedi kolonizacija anaerobnim organizmima poput roda *Bifidobacterium*, *Clostridia*, *Bacteroides* te anaerobnim streptokokima (3,14). Crijevna mikrobiota novorođenčadi nije tako složena i raznovrsna kao kod odraslih osoba (3). U njenom razvoju i sastavu imaju ulogu raznoliki čimbenici poput načina porođaja (vaginalno ili carskim rezom), vrste prehrane (majčino mlijeko ili dojenačke formule) te primjena antibiotika (15). Smatra se da u dobi od dvije godine struktura crijevne mikrobiote djeteta nalikuje sastavu crijevne mikrobiote odraslog čovjeka (3). S druge strane, starenjem se mikrobiota također mijenja te je u ljudi starijih od 65 godina uočena smanjena raznolikost. Koljeno *Bacteroidetes* prevladava u onih koji su smješteni na trajnu skrb, dok je kod ostalih izraženije koljeno *Firmicutes*. Primjećeno je kako se javljaju upalne promjene koje su povezane s disbiozom te posljedično s pogoršanjem bolesti i slabosti u starijih ljudi (3).

Metabolička uloga. Mikrobiota sudjeluje u regulaciji metabolizma ugljikohidrata, bjelančevina i lipida, primjerice, ekspresijom svojih enzima, utjecajem na domaćinove enzime, fermentacijom. Djelovanjem mikrobiote dolazi do sinteze kratkolančanih masnih kiselina (engl. *short chain fatty acid*, SCFA). Nadalje, mikrobiota ima svoje mjesto pri sintezi vitamina K i nekih vitamina B skupine, u metabolizmu žučnih kiselina i polifenola iz hrane. Također utječe na metabolizam ksenobiotika i lijekova (10).

Antimikrobna zaštitna uloga. Crijevni komenzali sprječavaju kolonizaciju i prevladavanje mikroorganizama ne samo zauzimanjem životnog prostora i kompeticijom za nutrijente, već i na brojne indirektne načine poput stimulacije lokalnog imunosnog odgovora ili proizvodnje raznih spojeva s antimikrobnim učinkom. Tako, na primjer, vrste roda *Lactobacillus* stvaraju metabolizmom mlječnu kiselinu koja sudjeluje u razaranju bakterijske stijenke (10), a sastav žučnih kiselina, koji je odraz ukupnog metabolizma mikrobiote, bitno utječe na germinaciju spora vrste *Clostridioides difficile*.

Utjecaj na imunološki sustav. Crijevna mikrobiota pridonosi modulaciji imunosnog sustava utječući na oblikovanje crijevima pridruženog limfoidnog tkiva (engl. *gut associated lymphoid tissues*, GALT), sudje-

lujući u razvoju i djelovanju regulacijskih limfocita T (engl. *T regulatory cells*, Treg) te regulirajući prirodne limfoidne stanice (engl. *innate lymphoid cells*, ILCs) (10). Isto tako vrlo je važna uloga razvoja mikrobiote u ranim razdobljima djeteta u sazrijevanju imunološkog sustava i razvoju alergijskih bolesti (2).

Očuvanje gastrointestinalnog sustava. Postoje dokazi da crijevna mikrobiota pozitivno utječe na održavanje strukturne barijere gastrointestinalnog sustava (npr. djelovanjem na međustanične veze - engl. *tight junctions*, održavanje dezmosoma). Također djeluje na transkripcijski faktor angiogenin-3 koji ima ulogu razvoju krvnih žila u crijevima (10).

MIKROBIOTA I GASTROINTESTINALNE BOLESTI

Promjene crijevne mikrobiote uočene su kod pretlosti, kroničnih upalnih bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) - ulceroznog kolitisa (engl. *ulcerative colitis*, UC) i Crohnove bolesti (engl. *Crohn's disease*, CD), sindroma iritabilnog kolona (engl. *irritable bowel syndrome*, IBS), kolorektalnog karcinoma, nealkoholne masne jetre te u još nekim bolestima (3,16-18).

Sindrom iritabilnog kolona. Sindrom iritabilnog kolona je funkcionalni poremećaj crijeva obilježen bolima ili nelagodom u abdomenu, izmjenjivanjem crijevnog zatvora s proljevastim stolicama i meteorizmom te nekim drugim gastrointestinalnim tegobama. Glede crijevne flore, novije studije ne samo da potvrđuju razlike u sastavu u usporedbi sa „zdravim“ pojedincima, nego upućuju i na moguću etiopatogenetsku ulogu u razvoju ovog gastrointestinalnog poremećaja (3,16,17). Navodni mehanizmi koji objašnjavaju ulogu mikrobiote u patogenezi IBS-a uključuju promijenjeni sastav ili metaboličku aktivnost mikrobiote, aktivaciju odgovora imunosnog sustava, povećanu propusnost crijevne stijenke i oštećenu funkciju sluznične barijere, senzorno-motoričke poremećaje izazvane mikrobiotom te poremećenu os crijevo-mikrobiota-mozak (engl. *gut-microbiota-brain axis*) (19). U nekoliko studija nađen je porast bakterija iz koljena *Firmicutes*, kao i *Ruminococcus*, *Clostridium* i *Dorea*, te značajno smanjenje vrsta roda *Bifidobacterium* i *Faecalibacterium* u odnosu na zdravu populaciju (3). Nađen je i povećan omjer koljena *Firmicutes* i *Bacteroidetes* (3). S obzirom na navedeno modulacija crijevne mikrobiote promjena u prehrani, upotreboom antibiotika, probiotika i protuupalnih lijekova spominje se u literaturi kao jedna od mogućih strategija u ublažavanju simptoma IBS-a (19) no za konačnu potvrdu potrebno je pričekati rezultate relevantnih prospektivnih randomiziranih studija.

Kronične upalne bolesti crijeva. Crohnova bolest i ulcerozni kolitis su kronične upalne bolesti gastrointestinalnog sustava koje karakteriziraju faze relapsa i remisije (3,20). Premda etiologija IBD-a nije u cijelosti razjašnjena, riječ je o neadekvatnom upalnom odgovoru na sadržaj crijeva koji se razvija u naslijedno predisponiranih pojedinaca (21). Povećanje incidencije IBD-a povezuje se s nizom okolišnih čimbenika kao što su način porođaja, rana prehrana, rana primjena antibiotika, pretjerana higijena i nedostatak parazitarnih infekcija te s unosom određenih nutrijenata (majčino mlijeko vs. umjetna prehrana) (22). Pretpostavlja se da je uzrok upale smanjena bakterijska raznolikost, a između ostalog i smanjena količina bakterija iz koljena koja inače dominiraju, *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, te su reducirani i *Clostridium leptum* i *Clostridium coccoides* grupe (23). S druge strane, neki istraživači smatraju da su u patogenezu IBD-a uključene specifične vrste, a ne općenita disbioza mikrobiote. Na primer, povezanost *Enterobacteriales* kod pacijenata s UC i adhерентно-invazivne *E. coli* kod bolesnika s CD (3).

Kolorektalni karcinom. Kolorektalni karcinom (engl. *colorectal cancer*, CRC) je jedan od vodećih uzroka smrtnosti među malignim bolestima. Postoje studije koje pokazuju poveznicu između mikrobiote i razvoja CRC-a. Cinjenica je da debelo crijevo sadržava najveću gustoću mikrobne populacije u gastrointestinalnom traktu i stoga ne čudi moguća uloga mikrobiote u razvoju CRC-a. Utvrđeno je da određena hrana i hranjive tvari utječu na rizik razvoja CRC-a (24), budući da utječu na sastav crijevne mikrobiote (25). Istraživanjima se utvrdilo da je izlaganje antibioticima rano u životu povezano s povećanim rizikom od CRC-a u dobi od 60 godina (26), što upućuje da stečena disbioza ostaje promijenjenom duže razdoblje (27). Smatra se da osim bakterija i njihovi metabolički produkti utječu na karcinogenetu stanica debelog crijeva. Crijevna mikrobiota i njeni metaboliti mogu dovesti do upalnih zbivanja, što je rizični čimbenik za pokretanje kaskade koja dovodi do oštećenja DNA stanice i mehanizama popravka, odnosno do maligne transformacije. Rezultati nekih istraživanja ukazuju da vrste roda *Fusobacterium*, *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, enterotoksični *B. fragilis* te adhерентно-invazivna *E. coli* imaju prokarcinogena svojstva (18). Uočena je veća prisutnost *Fusobacterium* spp. (28) i *Campylobacter* spp. u tkivu kolorektalnog karcinoma (18).

Pretilost. Broj pretilih osoba raste iz dana u dan, stoga pretilost predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama. Govorimo o epidemiji pretilosti koja je primila globalni razmjer (1). Osim do sada već dobro poznatih čimbenika koji dovode do nastanka pretilsti, smatra se da i crijevna mikrobiota ima ulogu u eti-

ologiji debljine. Danas je velik broj istraživanja usmjeren na ulogu prebiotika i probiotika u manipulaciji sastava crijevne mikrobiote, a sve se više pozornosti obraća učinku različitih restriktivnih dijeta i tjelesne aktivnosti na njezin sastav. Vjerovatno najpoznatiji eksperimenti koji ukazuju na ulogu crijevne mikrobiote u energetskoj ravnoteži su oni na „sterilnim“ i „normalnim“ laboratorijskim miševima, gdje se pokazalo da transplantacija mikrobiote izolirane iz debelog crijeva pretilih miševa u miševe sa sterilnim crijevima (uzgojenih bez prisutnosti mikroorganizama) dovodi do povećanja udjela masnog tkiva i pojave inzulinske rezistencije kod „sterilnih“ miševa (30). To upućuje da sastav crijevne mikrobiote pretilih miševa promovira porast tjelesne mase. Rezultati studija na ljudima u skladu su s rezultatima studija na životinjama te se pokazalo da pretile osobe imaju niži udio bakterija koljena *Bacteroidetes*, a viši udio bakterija koljena *Firmicutes* u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je imala adekvatnu tjelesnu masu (31). Nije još do kraja razjašnjeno kako mikrobiota utječe na homeostazu energije u čovjekovom organizmu, no nekoliko je pretpostavljenih mehanizama i ovdje će biti spomenuti samo neki od njih (32). Crijevna mikrobiota utječe na regulaciju receptora vezanih za G-protein (npr. GPR41) prozvodnjom SCFA, liganda za ove receptore (33). Istraživanja su pokazala da je količina proizvedenih SCFA veća kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom i pretilih osoba (31). Bakterijski lipopolisaharid (LPS) iz stijenki gram-negativnih bakterija potiče lučenje proupatnih citokina poput interleukina 6 (IL-6) i čimbenika nekroze tumora α (engl. *tumor necrosis factor α*, TNF-α), a poznato je da je kronična upala nižeg stupnja povezana s pretilošću (34). Zasigurno će daljnje novije spoznaje o „skrivenom metaboličkom organu“, odnosno o crijevnoj mikrobioti pripomoći i pri liječenju navedenih gastrointestinalnih bolesti.

MIKROBIOTA I ALERGIJE

Slično pretilosti, posljednja su desetljeća obilježena i znatnim povećanjem pobola od alergijskih bolesti kod djece u razvijenim zemljama, a jedna od hipoteza poznata pod nazivom „hipoteza o pojačanoj higijeni“ pretpostavlja da je riječ o posljedici izostanka kontakta s velikim brojem raznorodnih bakterija i crijevnih parazita kojemu je u prethodnim tisućljećima bila izložena svaka ludska jedinka od samog rođenja nadalje (35). Ove najčešće kronične bolesti u djece razvijaju se u naslijedno predisponiranih pojedinaca (36), ali uz znatan utjecaj okolišnih čimbenika kakvi su prehrana, stres, onečišćenje okoliša, neki lijekovi te već spomenuta reducirana izloženost bakterijama i parazitima (37,38). Koje su bakterijske vrste protektivne, a koje potiču alergiju nije, međutim, do kraja razjašnjeno (34).

Brojne su studije potvrdile da se crijevna mikrobiota u alergične djece razlikuje od crijevne flore u zdravih vršnjaka (34). Štoviše, utvrđene su i povezanosti pojedinih atopijskih bolesti (astme, atopijskog dermatitisa, alergijskih reakcija na hranu, alergijskog rinokonjunktivitisa) sa čimbenicima koji mogu trajno uvjetovati promjene u sastavu mikrobiote poput rane primjene antibiotika, carskog reza, dojenačke prehrane, stanja okoline, uvjeta stanovanja (npr. prašina), itd. (38). Već je dulje vrijeme poznato da crijevna mikrobiota uvjetuje na različite načine i putem različitih mehanizama na razvoj i sazrijevanje imunosnog sustava te stoga ne čudi da promjena njezina sastava može biti povezana s alergijskim bolestima. Osim što prvi mjeseci života imaju važnu ulogu u stvaranju raznovrsne mikrobiote, bitni su i događaji tijekom trudnoće. Neke studije pokazuju protektivni učinak na razvoj alergija kod djece čije su majke bile u kontaktu sa stokom (38). Uočeno je da su djeca koja boluju od alergijskih bolesti manje kolonizirana bakterijama iz koljena *Bacteroides* i vrstama iz roda *Bifidobacterium*. Izloženost bakterijama iz koljena *Bacteroidetes* i *Firmicutes* u kućnoj prašini tijekom prve godine života može biti zaštitni čimbenik za pojavu otežanog disanja (38), dok je jača kolonizacija vrstama *Staphylococcus aureus* i *Clostridioides difficile* potencijalni čimbenik za nastanak alergije (38).

Osim važnosti crijevne mikrobiote, pokazalo se da i mikrobiota u dišnim putevima utječe na razvoj astme. Kolonizacija orofarinksa vrstama *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ili *Moraxella catarrhalis* u prvim mjesecima života rizični je čimbenik za razvoj astme (2). Prema nekim studijama mikrobiota dišnog sustava kod oboljelih od astme ima utjecaj i na odgovor na terapiju kortikosteroidima. Jednako kao što je bitan razvoj crijevne mikrobiote u ranom životu djeteta, tako su prvi mjeseci bitni i u razvoju mikrobiote dišnih puteva. S obzirom na ulogu mikrobiote u razvoju alergijskih bolesti, ne čudi interes za primjenom probiotika u cilju prevencije alergijskih bolesti kod djece. Velik broj randomiziranih kontroliranih studija istraživalo je ulogu probiotika u razvoju atopijskog dermatitisa. No, primjena različitih vrsta i sojeva bakterija, doza i trajanja terapije te vremena aplikacije otežavaju tumačenje rezultata istraživanja (39). Iako su najnovija istraživanja pokazala da uporaba probiotika smanjuje rizik od atopijskog dermatitisa ako se daju majci tijekom trudnoće i djetetu nakon rođenja, pokazalo se da oni ne sprječavaju kasniji nastanak alergijske astme i alergijskog rinitisa, odnosno da čak povećavaju rizik od njihova nastanka (35).

MIKROBIOTA I PATOLOŠKE PROMJENE U USNOJ ŠUPLJINI

Mikrobiota usne šupljine je nakon crijevne mikrobiote druga po raznolikosti mikroorganizama u tijelu te je i u ovom prostoru nađeno oko 700 vrsta bakterija od kojih dominiraju rodovi *Streptococcus*, *Leptotrichia*, *Actinomyces*, *Neisseria*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* i *Kingella* (40,41). Baza podataka *The human oral microbiome database* (HOMD) pruža detaljan uvid u sekvene bakterijskog genoma oralne mikrobiote. Osim bakterija mikrobiotu usne šupljine čine i neki virusi, protozoe (*Entamoeba gingivalis* i *Trichomonas tenax*), gljive (*Candida* spp. i ostale vrste) i neke vrste arheje (*Methanobrevibacter oralis*). Teško je točno precizirati koji sve mikroorganizmi koloniziraju usnu šupljinu, jer bakterije iz okoliša (iz vode, hrane, zraka) lako dospijevaju u ustu, a na kolonizaciju utječe i kontakt među ljudima (npr. ljubljenje). Osim toga većina ovih mikroorganizama se teško kultivira u laboratorijskim uvjetima (6,41). Održavanje oralne higijene bitno je za zdravlje usne šupljine, jer u suprotnom u interakciji domaćina i bakterija dolazi do stvaranja biofilma na površini zuba i olakšanog razvoja karijesa i parodontalne bolesti (parodontitis) koji se ubrajaju u najčešće bolesti čovjeka. Ako uđe u krvotok, mikrobiota usne šupljine može izazvati i sistemnu bolest poput infektivnog endokarditisa ili apscesa u mozgu i jetri (6).

Kod ljudi koji kontinuirano konzumiraju veće količine namirnica bogate ugljikohidratima, razgradnjom šećera stvara se okoliš s nižim pH koji sprječava rast na kiselinu osjetljivih mikroorganizama, a pogoduje rastu vrsta kojima kiseli okoliš odgovara, poput vrste *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus* spp. te dolazi do disbioze oralne mikrobiote i predispozicije za nastanak karijesa (6). Kariogene vrste su i same proizvođači kiselina što doprinosi oštećenju cakline i dodatno priodonosi stvaranju karijesa. Ako se karijes ne liječi, oštećenje može napredovati sve do pulpe zuba i anaerobne proteolitičke bakterije mogu dovesti do endodontičkih infekcija. Na površini Zubiju stvara se dentalni plak (biofilm) čiji su prvi kolonizatori gram-pozitivni aerobni i fakultativni anaerobni uzročnici (*Streptococcus* spp. i *Actinomyces* spp.). Sve dok se redovito i pravilno održava higijene usne šupljine taj plak je u stadiju koji nije opasnost za zdravlje. Kada se oralna higijena ne održava, plak se mijenja i dominiraju gram-negativne (*Fusobacterium*, *Treponema*) i anaerobne vrste koje svojim djelovanjem izazivaju upalne promjene i nastanak gingivitisa. Kod parodontitisa se stvaraju duboki džepovi zbog razdvajanja gingive i zuba te anaerobni uzročnici stvaraju infekciju koja dovodi do razgradnje kosti. Zub se rasklimava, a u uznapredovaloj fazi može doći i do njegovog ispadanja (6,40).

UPORABA U FORENZICI

Fierer i sur. (42) su izveli nekoliko studija kojima su pokazali kako bi se različit individualni bakterijski sastav na koži mogao iskoristiti u forenzičke svrhe. Usapoređivali su bakterije (odnosno bakterijsku DNA) na koži jagodica s bakterijama koje su nađene na predmetima koje su dirali pojedinci i uočili da sastav bakterija na predmetu koji je dirala određena osoba odgovara sastavu bakterija na koži te osobe čak i ako je predmet stajao na sobnoj temperaturi 2 tjedna. Istraživani predmet bili su tipkovnica i računalni miš te su uvidjeli da je sličnost sastava bakterija na koži vlasnika tipkovnice i nađenih bakterija na tipkovnici veća nego s drugim osobama. Bakterije su s prstiju prenesene na predmete i većina tamo i opstaje zbog svoje otpornosti na uvjete okoliša. Tako bismo mogli reći da je kožna mikrobiota poput otiska prsta karakteristična za svaku osobu (42). Bit će zanimljivo pratiti mogućnost nove uloge mikrobiote u forenzičkom svijetu u budućnosti.

METODE ZA PROUČAVANJE MIKROBIOTE

Otkako je Robert Koch 1881. godine implementirao tehniku uzgoja na krutim hranjivim podlogama, dugo je vremena pozornost mikrobiologa bila usmjerena isključivo na interakciju ljudskog organizma i patogenih mikroorganizama (43). Zbog ograničenja metoda kultivacije i prevladavajućeg mišljenja koje je u značajnoj mjeri marginaliziralo utjecaj nepatogenih mikroorganizama, istraživanja utjecaja kolonizirajućih i nepatogenih populacija mikroorganizama na ljudski organizam bila su ostavljena po strani (44).

Razvoj metoda koje se temelje na kultivaciji, ali i metoda koje ne ovise o kultivaciji mikroorganizama unaprijedilo je proučavanje mikrobiote i doprinijelo je boljem razumijevanju važnosti interakcije populacija nepatogenih mikroorganizama koje nastanjuju različite niše ljudskog organizma.

Općenita pretpostavka je da se 10–50 % različitih bakterijskih vrsta ljudske mikrobiote može izolirati i uzgojiti klasičnim mikrobiološkim metodama *in vitro* (45,46), no uzgoj mikroorganizama ovisi o velikom broju različitih parametara koji uvelike ograničavaju detaljno istraživanje mikrobiote. Slabo zastupljene, oligotrofne, spororastuće mikroorganizme često pre-rastu zastupljenje vrste i vrste koje karakterizira brži rast. Sastav konvencionalnih hranjivih medija, pH, temperatura i esencijalne hranjive tvari bitni su faktori koje treba prilagoditi svakom mikroorganizmu (3,44). Iako su nedostaci ovakvih metoda očiti, kultivacija mikroorganizama koji sačinjavaju mikrobiotu nužna je zbog detaljne analize pojedinih vrsta i sojeva

u svrhu pobližeg razumijevanja fiziološkog odnosa s domaćinom i mogućnosti njihove primjene u terapijske svrhe (44).

Veliki napredak u istraživanju mikrobiote postignut je 1980-ih godina implementacijom molekularno-bioloških metoda. Ovakvim se metodama analizira ukupna DNA izolirana iz uzorka bez potrebe za kultivacijom mikroorganizama *in vitro* čime se dobiva neposredan uvid u sastav mikrobiote. Molekularno biološke metode su, za razliku od metoda ovisnih o uzgoju, pouzdanije i brže, temelje se na analizi nukleinskih kiselina (uglavnom DNA) i ne ovise o varijabilnim morfološkim karakteristikama mikroorganizama koje često variraju ovisno o uvjetima uzgoja (44,47).

Među prvim molekularno-biološkim metodama korištenima u istraživanjima mikrobioma je fluorescentna hibridizacija *in situ* (engl. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) te Sangerovo sekvenciranje (44,48). Zbog svojih ograničenja i tehnički zahtjevne izvedbe ove metode se ne ubrajaju u tzv. visokoprotične metode (engl. *high-throughput*) analize mikrobioma i ne pružaju detaljan uvid u raznolikost mikrobioloških populacija mikrobiote (44,49).

Molekularno-biološke metode neovisne o uzgoju koje mogu obraditi veću količinu uzorka uključuju polimorfizam dužine terminalnih restriktičkih fragmenata (engl. *terminal restriction fragment length polymorphism*, T-RFLP) i denaturirajuću gradijentnu gel elektroforezu (engl. *denaturing gradient gel electrophoresis*, DGGE) (2). T-RFLP je zbog relativne jednostavnosti jedna od najčešće korištenih tzv. „fingerprinting“ metoda koja se redovito koristi u analizi ribosomskih gena gljiva (18S rDNA), bakterija i arheja (16S rDNA). Intenzivna analiza mikrobioma u suštini započinje 2005. godine primjenom metoda sekvenciranja DNA sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS) (44). Za razliku od Sangerovog sekvenciranja DNA, NGS-om je moguće sekvencirati kompletni bakterijski genom za nekoliko sati ili dana uz drastično smanjenje troškova i kompleksnosti izvođenja. Primjena NGS-a omogućuje detaljnu analizu sastava mikrobioma i istovremenu identifikaciju pojedinih bakterijskih vrsta, a zbog uspješne detekcije i najmanje zastupljenih mikroorganizama pogodno je za praćenje minimalnih promjena i fluktuacija populacija mikroorganizama (44,47). Primjena NGS metoda uključuje zahtjevnu bioinformatičku analizu i kontrolu kvalitete te dostupnost opsežne referentne baze podataka.

Unatoč primjeni sve naprednijih metoda sekvenciranja DNA i bioinformatičke obrade velike količine podatka vjerni prikaz sastava mikrobiote i dalje ovisi o često previđenom problemu kvalitetne izolacije ukupne DNA i amplifikaciji gena lančanom reakcijom po-

limerazom (3). Različiti protokoli izolacije DNA istih uzoraka često rezultiraju drugačijim rezultatima. Ovo se pogotovo odnosi na problem nejednakog učinkovite izolacije DNA gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija (40). Prisutnost kompleksnih polisaharida, žučnih soli, lipida i ostalih inhibitora lančane reakcije polimerazom često narušavaju učinkovitost amplifikacije DNA.

Trenutno se razvijaju platforme sekvenciranja „treće generacije“ kojima je moguće sekvencirati samo jednu molekulu DNA. Najznačajnije platforme takvog tipa su PacBio RS II (*Pacific Biosciences*) i MinION nanopore device (*Oxford Nanopore Technologies*) koje ne zahtijevaju amplifikaciju DNA lančanom reakcijom polimerazom. Iako obećavajuće, ovakve platforme i dalje karakterizira određena nestabilnost i velik postotak pogreške te njihova primjena trenutno nema veliko značenje u analizi mikrobioma i sekvenciranju općenito (44).

Sama prisutnost i fluktuacija populacija mikroorganizama koji čine mikrobiotu nije jedini čimbenik koji utječe na interakciju s ljudskim organizmom. Istraživanja mikrobiote na razini transkriptoma, proteoma i metaboloma nadopunjaju ranije opisane metode analize DNA i pružaju sveobuhvatniji uvid u prirodu interakcije mikrobiote i organizma domaćina (47). Metatranskriptomski pristup omogućuje praćenje ekspresije detektiranih gena i rasvjjetjava mehanizme kojima mikrobiota reagira na promjene u okolišu (44). Metaproteomskim pristupom analiziraju se proteini koje proizvode mikroorganizmi mikrobiote, no u isto vrijeme detektiraju se i identificiraju proteini domaćina koji nastaju kao posljedica interakcije domaćina s mikrobiotom ili se javljaju kao posljedica upalnih procesa (47). Metametabolomska istraživanja obuhvaćaju analizu svih produkata metabolizma koji se javljaju zbog interakcija između mikroorganizama mikrobiote, odnosno mikrobiote i domaćina (43). Zbog navedenog u obzir treba uzeti sve navedene pristupe u istraživanju mikrobiote kako bi se vjerodostojno utvrdila prava priroda odnosa mikrobiote i domaćina te uloga koju taj odnos ima u razvoju bolesti.

ZAKLJUČAK

Humani mikrobiom je složeni ekosistem koji uključuje razna područja i niše humanog organizma naseljena bakterijama, arhejama i eukarijama sastava (kvalitativnog i kvantitativnog) specifičnog za pojedinca i anatomske cjeline. Ubrzana istraživanja ljudskog mikrobioma dovode sve više do mijenjanja tradicionalnog mišljenja da je za bolest u čovjeka odgovoran jedan, dobro definirani patogen, a sve je više indikacija

da nastanku raznih, pa i neinfektivnih, bolesti doprinosi poremećaj ravnoteže autohtonog mikrobioma (tj. disbioza mikrobioma). Razvoj metoda u bakteriologiji, posebno onih koje ne ovise o kultivaciji mikroorganizama, unaprijedio je proučavanje mikrobiote, metagenoma, transkriptoma, proteoma i metaboloma što doprinosi sve boljem razumijevanju brojnih interakcija između raznih populacija bakterija te bakterija i domaćina. Uz sve naprednija tehnološka rješenja analize mikrobioma postaju sve brže, sve detaljnije i sve pristupačnije za rutinsku primjenu, no veliku količinu podataka i uz napredne bioinformatičke programe postaje sve zahtjevниje smisleno tumačiti. Podatci o ulozi sastava mikrobiote pri nastanku određenih bolesti čovjeka su, ipak, još oskudni te se još uvijek više govori o povezanosti i istovremenom pojavljivanju mikrobiote određenog sastava s određenim bolestima negoli o jasnoj uzročno-posljedičnoj povezanosti. Primjeri gdje manipulacija mikrobiotom dovodi do terapijskih uspjeha već postoje te je sigurno da detaljnije proučavanje međusobnog odnosa čovjeka i njegovog mikrobioma otvara puteve pronalaženja uspješnih preventivnih i terapijskih intervencija za mnoge bolesti.

ZAHVALA

Ovaj je rad dio istraživanja koji pod nazivom „Kronične upalne bolesti crijeva u djece: incidencija, tijek bolesti te uloga prehrane i crijevne mikroflore u etiopatogenezi“ i brojem IP-2014-09-3788 financira Hrvatska zaklada za znanost.

LITERATURA

- Baohong W, Mingfei Y, Longxian L, Zongxin L, Lanjuan L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering* 2017; 3 (1): 71-82.
- Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host Microbe* 2015; 17(5): 592-602.
- Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6(4): 295-308.
- The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-14.
- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016; 8 (1):51.
- Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69(1): 137-43.

7. Qin J, Li R, Raes J i sur. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59-65.
8. Grice EA, Kong HH, Conlan S i sur. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science* 2009; 324(5931): 1190-2.
9. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489: 231-41.
10. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21(29): 8787-803.
11. Plečko V. Normalna flora u čovjeka. U: Kalenić S, ur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2013, 312-5.
12. Jimenez E, Marin ML, Martin R i sur. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* 2008; 159: 187-93.
13. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 428-38.
14. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr* 2009; 98(2): 229-38.
15. Meropol SB, Edwards A. Development of the infant intestinal microbiome: A bird's eye view of a complex process. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015; 105: 228-39.
16. Mättö J, Maunuksela L, Kajander K i sur. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome - a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 43(2): 213-22.
17. Bennet SM, Ohman L, Simren M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2015; 9(3): 318-31.
18. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12(10): 661-72.
19. Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20(27): 8886-97.
20. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend or foe? *World J Gastroenterol* 2011; 17(5): 557-66.
21. Spooren CEGM, Pierik MJ, Zeegers MP, Feskens EJM, Masclee AAM, Jonkers DMAE. Review article: the association of diet with onset and relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(10): 1172-87.
22. Legaki E, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 112-25.
23. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E i sur. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55(2): 205-11.
24. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology* 2015; 148, 1244-60.
25. Shanahan F, van Sinderen D, O'Toole PW, Stanton C. Feeding the microbiota: transducer of nutrient signals for the host. *Gut* 2017; 66(9): 1709-17.
26. Cao Y, Wu K, Mehta R i sur. Long-term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma. *Gut* 2017; ;0: 1-7.
27. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352: 539-44.
28. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS i sur. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22(2): 292-8.
29. Narayanaswami V, Dwoskin LP. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther* 2017; 170: 116-47.
30. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(3): 979-84.
31. Schwietz A, Taras D, Schäfer K i sur. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(1): 190-5.
32. Krznarić Ž. Debljina i mikrobiota. Plivamed.net [internetska stranica] 2017. Dostupno na URL adresi: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/12881/Debljina-i-mikrobiota.html>. Datum pristupa informaciji: 18. prosinca 2018.
33. Samuel BS, Shaito A, Motoike T i sur. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain-fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(43): 16767-72.
34. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(4): 460-9.
35. Gupta RS, Singh AM, Walkner M i sur. Hygiene factors associated with childhood food allergy and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 140-6.
36. Aberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 59-63.
37. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1): 23-30.
38. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res* 2015; 77(1-2): 214-9.
39. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL i sur. European guidance on paediatric use of probiotics states that benefits are limited to several conditions and urges caution with specific vulnerable groups. *Acta Paediatr* 2018; 107(6): 927-37.
40. Duran-Pinedo AE, Frias-Lopez J. Beyond microbial community composition: functional activities of oral microbiome in health and disease. *Microbes Infect* 2015; 17(7): 505-16.

41. Liu B, Faller LL, Klitgord N i sur. Deep sequencing of the oral microbiome reveals signatures of periodontal disease. PLoS One 2012; 7(6): e37919.
42. Fierer N, Lauber CL, Zhou N, McDonald D, Costello EK, Knight R. Forensic identification using skin bacterial communities. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107(14): 6477-81.
43. Blevins SM, Bronze MS. Robert Koch and the 'golden age' of bacteriology. Int J Infect Dis 2010; 14: e744-51.
44. Hiergeist A, Glasner J, Reischl U, Gessner A. Analyses of Intestinal Microbiota: Culture versus Sequencing. ILAR J 2015; 56: 228-40.
45. Ward DM, Weller R, Bateson MM. 16S rRNA sequences reveal numerous uncultured microorganisms in a natural community. Nature 1990; 345: 63-5.
46. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN i sur. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 308: 1635-8.
47. van den Elsen LW, Poyntz HC, Weyrich LS, Young W, Forbes-Blom EE. Embracing the gut microbiota: the new frontier for inflammatory and infectious diseases. Clin Transl Immunol 2017; 6: e125.
48. Amann RI, Ludwig W, Schleifer KH. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. Microbiol Rev 1995; 59: 143-69.
49. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 9: 312-22.
50. Schutte UM, Abdo Z, Bent SJ i sur. Advances in the use of terminal restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) analysis of 16S rRNA genes to characterize microbial communities. Appl Microbiol Biotechnol 2008; 80: 365-80.
51. Lim MY, Song EJ, Kim SH, Lee J, Nam YD. Comparison of DNA extraction methods for human gut microbial community profiling. Syst Appl Microbiol 2018; 41: 151-7.

S U M M A R Y

HUMAN MICROBIOTA AND MICROBIOME

I. ANTAL, M. JELIĆ, S. SILA¹, S. KOLAČEK¹ and A. TAMBIĆ ANDRAŠEVIC

*Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb and
¹Zagreb Children's Hospital, Zagreb, Croatia*

Human microbiota consists of all microorganisms living in symbiosis with the human body, and human microbiome contains 100-fold more genes than the human genome. Although microorganisms can be found in various niches of the human body, the most numerous is the gut microbiota. The microbiota is variable among healthy people and unique for an individual, and it is influenced by many different factors. It is still unclear what exactly a healthy microbiota is, but some of its roles in physiological processes in health are known. On the other hand, in case of imbalance of the microbiota, or dysbiosis, diseases may develop. Dysbiosis is often associated with the emergence of many pathological conditions, of which the most studied are obesity, chronic inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, colorectal cancer, allergic diseases of children, and oral cavity diseases. Development of methods that do not depend on the cultivation of microorganisms has significantly improved the study of microbiota and contributed to better understanding of the interaction of nonpathogenic microorganism populations with each other and with their host. This is paving the way for studying the influence of microbiota on the development of diseases, as well as applying microbiota modification for preventive and therapeutic purpose.

Key words: microbiota, microbiome, dysbiosis, methods for studying microbiota

OUTCOME OF KIDNEY TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS – A SINGLE CENTER EXPERIENCE AND REVIEW OF THE LITERATURE

LEA KATALINIĆ¹, EMMA ELIASSON¹, LANA GELLINEO^{1,2}, BRANIMIR ANIĆ^{1,2}
and NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ^{1,2,3}

¹Zagreb University Hospital Centre, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, ²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, and ³Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, School of Medicine, Osijek, Croatia

Aims: Kidney transplantation (KT) is the treatment of choice for end-stage kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Still, these patients tend to fare worse than other patient groups with chronic kidney failure. The main aim of this retrospective observational study was to evaluate the outcomes of KT in patients with SLE. **Methods:** Data were obtained from medical records and charts. **Results:** From February 2007, a total of 12 SLE patients, average age 37 (18-56) years, underwent deceased donor KT at our Center. Comorbidities were primarily cardiovascular. At the time of KT, 91.7% of patients showed no signs of SLE activity. Immunological matching was favorable and all allografts showed satisfactory initial function. Median graft survival for the whole patient population was 41 (0-93) months. In 66.7% of patients with stable graft function, median survival was 61 (22-93) months, in three patients longer than five years. One patient died 4 months after the transplantation from neurologic complications, whereas 25% of allografts were lost in the early post-transplant period, in 0-5 months after KT. Our patient outcomes showed no clear correlation between age, previous KT or number of comorbidities. Episodes of acute rejection or recurrent lupus nephritis brought a higher risk of poor outcome. **Conclusion:** While there still are many unanswered questions relating to the management of this immunologically very sensitive group of patients, forming a multidisciplinary transplantation team would enable pre-transplant evaluation of SLE patients with possible risk assessment and adjustment of follow up strategy to achieve an optimal survival outcome.

Key words: lupus nephritis, renal replacement therapy, kidney transplantation, outcome

Address for correspondence: Prof. Nikolina Bašić-Jukić, MD, PhD
 Department of Nephrology, Arterial Hypertension,
 Dialysis and Transplantation
 Zagreb University Hospital Centre
 Kišpatičeva 12
 10 000 Zagreb, Croatia
 E-mail: nina_basic@net.hr

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disorder of connective tissue characterized by the presence of autoreactive B- and T-lymphocytes responsible for the production of a heterogeneous spectrum of autoantibodies (1). Lupus nephritis (LN) is a serious complication, which affects up to 60% of adults with SLE, contributing as a significant cause of morbidity and mortality (2). Despite better understanding of the pathophysiological process and new,

more aggressive treatment protocols, the incidence of end-stage kidney disease (ESKD) has increased significantly between 1982 and 2004 from 1.16 cases per million person-years in 1982 to 3.08 and 4.9 cases per million person-years in 1995 and 2004 (3). Thus, choosing the optimal modality of renal replacement therapy (RRT) is of great importance (4,5). Although the 5- and 10-year survival rates were similar in patients treated with hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD), kidney transplantation (KT) was shown to be highly superior (6). When compared to dialysis,

KT achieves better survival rate and better quality of life, at the same time reducing the SLE activity (7-9). Over the course of time, since transplantation started in the 1950s until the 1990s, the 5-year survival rate in LN patients after transplant increased from less than 50% to more than 93% (10). Although clinical outcome after KT in patients with LN has lately been shown to be comparable to other causes of ESKD (for example, diabetes mellitus and arterial hypertension), a controversy still exists. Infection, recurrent disease, acute and chronic rejection and thrombosis are some of the risks factors leading to graft failure in SLE patients (11). Furthermore, SLE patients have a higher rate of cardiovascular disease, which is a common cause of death after transplant (2,12). The aim of this study was to evaluate the outcomes of KT in patients with SLE and discuss future management options for improved survival in this patient category.

PATIENTS AND METHODS

A total of 12 patients having undergone KT during the period from February 2007 until October 2013 were included in this retrospective observational study. We investigated disease duration, type of RRT and dialysis vintage, comorbidities, induction and maintenance therapies, and blood values for signs of SLE activity or decreased graft function.

RESULTS

Patient characteristics

There were eight female (66.7%) and four male (33.3%) patients, median age 37 (18-56) years. The average duration of RRT before transplant was 7 (1-18) years. One patient had been previously transplanted. His first graft was lost due to LN recurrence in 1991, two years after transplantation. Comorbidities were primarily cardiovascular.

All patients received kidney from deceased donors. Eleven (91.7%) patients showed no clinical or serologic signs of SLE activity at the time of transplantation; total complement activity (CH50), as well as the levels of complement proteins C3 and C4 were normal, anti-dsDNA and antinuclear antibodies (ANA) were not detected by indirect immunofluorescence technique prior to transplantation. Antiphospholipid (APS) antibodies were also negative. Immunological matching was favorable. Maintenance immunosuppressive therapy included calcineurin inhibitor, mycophenolic acid and steroids. Patient data are summarized in Table 1.

Table 1
Patients' characteristics

Characteristic	Value
Age (median, range), years	37 (range, 18-56)
Gender (% male)	33.3
Dialysis modality (n)	
Hemodialysis	10
Peritoneal dialysis	2
Dialysis vintage (median, range), years	7 (range, 1-18)
Comorbidities (n)	
Arterial hypertension	10
Acute myocardial infarction	2
Atrial fibrillation	1
Valvular insufficiency	1
HCV infection	2
Epilepsy	1
Avascular necrosis of the femoral head	1
Number of HLA mismatches	
1	1
2	6
3	1
4	4
Immunosuppression protocol (n)	
CSA + MPA + steroid	4
TAC + MPA + steroid	8

HCV – hepatitis C virus; CSA – cyclosporine A; TAC – tacrolimus; MPA – mycophenolic acid

Patient survival

One patient died 4 months after the transplantation from neurological complications. She had no clinical signs of SLE at the time of transplantation, however, elevated anti-dsDNA antibodies, ANA, PRA (80%) and low platelet count were recorded before transplantation. After consulting the immunologist who followed-up the patient, she underwent transplantation. Induction therapy included Thymoglobulin. Graft function was immediate, but the patient developed severe acute humoral rejection on day 13 post-transplant. After intensifying immunosuppressive therapy with 5 boluses of corticosteroids combined with 4 plasma-exchanges (one plasma volume, albumins as replacement fluid) on alternate days, her laboratory values stabilized and she was discharged from the hospital. Four months later, she went into a coma after a short period of febrility and died shortly thereafter. Her family refused autopsy.

Graft survival

Out of 12 patients, 11 (91.7%) are still alive, eight (66.7%) with stable graft function. Median graft survival for the whole patient population was 41 (0-93) months. In those with stable graft function, median survival was 61 (22-93) months, in three patients longer than five years. The causes of graft loss included death with a functioning graft, pseudoaneurysm of the

renal graft artery, thrombosis of the renal graft vein, and severe biopsy confirmed acute allograft rejection accompanied with sepsis. All patients with allograft loss had 2 or more comorbidities, one being hypertension. The others were avascular necrosis of the femoral head and triple (aortic, mitral and tricuspid) valvular insufficiency in the patient with acute rejection, epilepsy in the patient with venous thrombosis, and atrial fibrillation in the patient with the graft artery pseudoaneurysm. Disease duration, defined as the time from diagnosis until the year of transplant, was shorter in the group who lost their allograft, i.e. mean 11.7 years compared with 12.7 years in those with stable graft function (n=8) (not significant). Two (16.7%) patients experienced thrombotic events, one of the graft artery, which led to explantation, and the other of the deep veins of the leg and this patient has a functioning graft today. Serological screening for APS antibodies prior to transplantation was negative in both patients. There was no correlation between immunological matching and transplant outcome.

Post-transplant complications

Early post-transplant period was complicated with secondary wound healing in two patients, lymphorrhea in one patient, and development of lymphocele followed by obstructive uropathy and hydronephrosis of the graft in one patient. Major complications that arose after transplantation were cardiovascular and included atrial fibrillation in one patient, valvular insufficiency, graft artery pseudoaneurysm, graft vein thrombosis and deep vein thrombosis. Also, one patient developed new-onset diabetes after transplantation (NODAT). One patient developed urinary bladder carcinoma and was switched from cyclosporine to sirolimus. One year later, the graft function deteriorated requiring graft biopsy. Biopsy was complicated with perirenal hematoma measuring 15x8 cm. The histopathologic finding indicated LN recurrence in the allograft although she had been serologically negative for 15 years.

One patient developed cytomegalovirus infection, which was successfully treated with valgancyclovir. Hematologic complications included two cases of leukopenia that demanded use of filgrastim, and erythrocytosis in one patient. Acute rejection was recorded in two patients. One had already described acute humoral rejection, and the other patient experienced two episodes of acute cellular allograft rejection successfully treated with steroid boluses. Two patients had problems with tendons. One developed rupture of the Achilles tendon, and the other had severe tendinitis after the use of ciprofloxacin, which was immediately stopped. It is interesting to mention our female patient who underwent a dual kidney transplant from a pedi-

atric donor in 2002, although she was not included in the study. She was diagnosed with SLE in 1997 after a biopsy taken during an episode of preeclampsia. After transplantation, the graft function was immediate although ultrasound showed mild dilatation of the ureter and pyelon on one side. That kidney was explanted in 2009 due to recurrent urinary tract infections. Histopathologic evaluation showed signs of necrosis of ureter epithelium, urinary leak and hydronephrosis. The other kidney is functioning well and her lab values are satisfactory. She has had no other manifestation of SLE since the biopsy in 1997.

DISCUSSION

Systemic lupus erythematosus is a chronic multi-system disorder affecting many organs, with renal involvement being the most important predictor of mortality (2). As this specific population of patients tends to develop ESKD at a much younger age, choosing the individual RRT protocol is a priority, with KT being the ultimate goal (4,5,13). The majority of studies that compared different renal replacement modalities demonstrated that KT offered better outcomes and lower complication rates in comparison with other treatment modalities (6,14-16). Although living related KT (LRKT) was shown to give better results than grafts from deceased donors, other studies revealed that grafts from deceased donors had similar outcomes to LRKT (17-19). Preemptive KT has also been pointed out as a treatment option with superior survival outcomes. It offered lower risk of death and rejection with a significantly greater chance of getting an allograft from a living donor (20). However, when discussing preemptive KT we should clearly state that not all SLE patients are eligible for this kind of approach. Current recommendations state that patients who progress to ESKD as a result of LN worsening or newly diagnosed SLE patients with rapidly progressive renal disease should start HD treatment for 3 to 6 months prior to proceeding to KT. The rationale behind this is to achieve overall remission of SLE activity before KT, as HD is believed to have a 'burn-out' effect on the disease. Furthermore, it seems that some patients with aggressive forms of rapid progressive glomerulonephritis recover their renal function after starting HD (3,21). Even though all our recipients received kidneys from deceased donors, 66.7% have completely satisfying graft function with median graft survival of 41 (0-93) months for the whole patient population. It has been shown that greater Charlson comorbidity index and immunizing events prior to KT (higher panel reactive antibody (PRA) levels, previous transplants, multiple blood transfusions and pre-transplant pregnancy) have been associated with worse outcomes (19).

High PRA levels were associated with increased loss of allograft, but had no effect on mortality (14). According to some studies, the level of anti-dsDNA antibodies are not a reliable serological parameter for disease activity in transplanted patients or a good predictor of outcome. However, low complement levels has been shown to correlate with a higher risk of allograft loss (15,16,22,23). In a study dividing SLE patients into low complement and normal complement groups, the graft survival was 78.6% in the normal complement group and 30% in the low complement group after 96 months of follow up. The authors found a connection between low complement, proteinuria and poorer allograft survival. The majority of these patients had chronic allograft nephropathy with a glomerular component on biopsy compared to the normal complement group who had normal biopsy findings. They also found that low complement was more common in the group with SLE who had WHO class IV diagnosed before transplant. Complement levels before transplantation had no impact on allograft or patient survival (24). Our patient with lethal outcome had high anti-dsDNA and PRA before transplantation. Even though a high PRA is not considered a prognostic factor for lethal outcome, we can speculate whether high level of antibodies induced immune response while she received intensive immunosuppressive protocol with Thymoglobulin induction, plasma exchange before transplantation, and maintenance with tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids. The presence of antiphospholipid antibodies has been associated with an increased incidence of graft vessel thrombosis and other thrombotic events in recipients. A study comparing SLE patients with a control group demonstrated thrombotic events in 17.4% and 5%, respectively. However, it seems that not all antibodies have the same predictive prognostic value. One study showed that β 2 GPI antibodies, antiphosphatidyl serine/prothrombin antibodies and lupus antigen strongly correlated with the increased risk of thrombosis, whereas anticardiolipin had a weaker association. In addition to thrombosis, bleeding was an increased problem, as well as antiphospholipid syndrome (APS) recurrence in the grafted kidney. Outcome was compared between 3 groups APS+, APS+/- and APS- with a fatal outcome in 33%, 16% and 3.4%, respectively; 75% of the fatal outcomes in the APS+ group occurred within three months of transplantation. In four patients where efficient anticoagulation was instituted early post-transplant, three still experienced a major thrombotic event (25). Recent studies have confirmed the negative impact of antiphospholipid antibodies on survival, but reveal that the pre-transplant history of antiphospholipid syndrome has an even greater impact (26). Our result of 16.7% (n=2) incidence of a thrombotic event could suggest that some patients had antiphospholipid antibodies, although the screening

prior to transplantation showed no signs of serological positivity. Also, a case of post-biopsy extensive bleeding was recorded.

Recurrence of lupus nephritis (RLN) in the transplanted kidney has been investigated as a cause of the increased rate of graft failure in SLE patients. Results have shown that the incidence is 1%-3%, but in studies of protocol biopsies, LN was found in as many as 43% (27). Most of these were WHO class I or II, which is clinically nonsignificant and did not have an impact on graft outcome (28). The possible explanations for conflicting results in this question is that there is no consensus on the definition of disease recurrence, immunofluorescence or electron microscope are not routinely used in diagnosis, and lastly because of the small number of patients that undergo follow up biopsy (29-31). Two of our patients had RLN. One had lost his first graft due to RLN, and the other still has a functioning graft. Our patient outcomes showed no clear correlation between age, previous transplantation or number of comorbidities. Episodes of acute rejection or RLN brought a higher risk of poor outcome.

CONCLUSION

Despite advances in the treatment of SLE, the incidence of ESKD in this population is steadily increasing. Most of the studies established KT as a far superior treatment option compared with dialysis, with a higher survival rate and lower rate of complications. Preemptive KT and the use of living kidney donors seem to further improve the outcomes, but only in patients with quiescent SLE activity. Nevertheless, patients with SLE tend to have an increased risk of graft rejection and mortality than other ESKD patients. As this can be explained by their immune status, we propose thorough pre-transplant evaluation of every SLE patient in order to ensure safe approach to KT. We also recommend carefully formed post-transplant follow up strategy. Although the incidence rates of RLN seem to be higher than previously thought, we do not recommend protocol biopsies as RLN mainly is of silent nature and does not require any change in the immunosuppressive regimen. However, new-onset proteinuria, increased serum creatinine, glomerular hematuria and low serum complement levels should immediately raise suspicion of RLN and should be quickly recognized. In patients with APS, it is important to keep close immunological control since anticoagulant therapy is clearly not enough to prevent thrombotic events. While there are still many unanswered questions relating to the management of this immunologically very sensitive group of patients, forming a multidisciplinary transplantation team including rheumatologists and nephrologists would en-

able thorough evaluation of SLE patients with possible risk assessment and adjustment of follow up strategy to achieve an optimal survival outcome.

R E F E R E N C E S

1. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of lupus erythematosus: correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 321-59.
2. Betsias GK, Boumpas DT. Connective tissue diseases: lupus nephritis – winning a few battles but not the war. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 441-2.
3. Lionaki S, Skalioti C, Boletis JN. Kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *World J Transplant* 2014; 4: 176-82.
4. Farrington K, Rao R, Gilg J, Ansell D, Feest T. New adult patients starting renal replacement therapy in the UK in 2005 (Chapter 3). *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 7: 11-29.
5. Iseki K, Tozawa M, Iseki C, Takishita S, Ogawa Y. Demographic trend in the Okinawa Dialysis Study (OKIDS) registry (1971-2000). *Kidney Int* 2002; 61: 668-75.
6. Kang SH, Chung BH, Choi SR et al. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 60-7.
7. Goo YS, Park HC, Choi HY et al. The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Yonsei Med J* 2004; 45: 199-206.
8. Broder A, Khattri S, Patel R, Puttermann C. Undertreatment of disease activity in systemic lupus erythematosus patients with end stage renal failure is associated with increased all-cause mortality. *J Rheumatol* 2011; 38: 2382-9.
9. Liang CC, Huang CC, Wang IK et al. Impact on renal survival on the course and outcome of systemic lupus erythematosus patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2009; 14: 35-42.
10. Cervera R, Khamashta M, Hughes G. The Euro-Lupus Project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009; 18: 869-74.
11. Thervet E, Anglicheau D, Legendre C. Recent issues concerning renal transplantation in systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 12-4.
12. Moroni G, La Marchesina U, Banfi G et al. Cardiologic abnormalities in patients with long-term lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1995; 43: 20-8.
13. Maroz N, Segal MS. Lupus nephritis and end-stage kidney disease. *Am J Med Sci* 2013; 346: 319-23.
14. Katzenbach S, McClelland J, Cecka JM. Primary disease effects and associations. In: Terasaki P, ed. Los Angeles, CA: Clinical Transplants, 1994, 403-17.
15. Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH. Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: patient and graft survival and disease activity. The Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1991; 114: 183-8.
16. Bumgardner GL, Mauer SM, Payne W et al. Single center 1-15 year results of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transplantation* 1988; 46: 703-9.
17. Bunnapradist S, Chung P, Peng A et al. Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation* 2006; 82: 612-8.
18. Lockhead KM, Pirsch JD, D'Alessandro AM et al. Risk factors for renal allograft loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1996; 49: 512-7.
19. Tang H, Chelamcharla M, Baird BC, Shihab FS, Koford JK, Goldfarb-Rumyantzev AS. Factors affecting kidney-transplant outcome in recipients with lupus nephritis. *Clin Transplant* 2008; 22: 263-72.
20. Naveed A, Nilubol C, Melancon JK, Girlanda R, Johnson L, Javaid B. Preemptive kidney transplantation in systemic lupus erythematosus. *Transplant Proc* 2011; 43: 3713-4.
21. Katalinić L, Eliasson E, Bubić-Filipi Lj, Kes P, Anić B, Bašić-Jukić N. Transplantacija bubrega u bolesnika s lupusnim nefritisom. *Lijec Vjesn* 2014; 136: 219-23. (in Croatian)
22. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Strauss J, Zilleruelo G, Miller J. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: One center's experience. *Am J Nephrol* 1987; 7: 367-74.
23. Goss J, Cole B, Jendrisak M et al. Renal transplantation for systemic lupus erythematosus and recurrent lupus nephritis. A single-center experience and a review of the literature. *Transplantation* 1991; 52: 805-10.
24. Signori Baracat AL, Ribeiro-Alves MA, Alves-Filho G, Mazzali M. Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: is complement a good marker for graft survival? *Transpl Proc* 2008; 40: 746-8.
25. Canaud G, Bienaimé F, Noël LH et al. Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies. *Am J Transplant* 2010; 10: 2051-60.
26. Vaidya S. Ten-year renal allograft survival of patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Transplant* 2012; 26: 853-6.
27. Nyberg G, Blohmé I, Persson H, Olausson M, Svalander C. Recurrence of SLE in transplanted kidneys; a follow up transplant biopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1116-23.
28. Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1200-7.
29. Goral S, Ynares C, Shappell SB et al. Recurrent lupus nephritis in renal transplant patients revisited: it is not rare. *Transplantation* 2003; 75: 651-6.
30. Weng F, Goral S. Recurrence of lupus nephritis after renal transplantation: if we look for it, will we find it? *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 62-3.
31. Ponticelli C, Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 95-8.

S A Ž E T A K

ISHOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA KOD BOLESNIKA S LUPUSNIM NEFRITISOM – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA I PREGLED LITERATURE

L. KATALINIĆ¹, E. ELIASSEN¹, L. GELLINEO^{1,2}, B. ANIĆ^{1,2} i N. BAŠIĆ-JUKIĆ^{1,2,3}

¹*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju,*
²*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb i ³Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska*

Uvod i ciljevi: Transplantacija bubrega metoda je izbora u liječenju završnog stadija kronične bubrežne bolesti u bolesnika s lupusnim glomerulonefritisom (LN). Ipak, u usporedbi s drugim bolesnicima ova skupina unatoč napretku u liječenju i dalje pokazuje lošiji ishod. Glavni cilj ovog istraživanja bio je usporediti ishode našeg Centra s ishodima drugih studija te raspraviti nove mogućnosti u praćenju i liječenju ove skupine pacijenata. **Ispitanici i metode:** Svi istraživani parametri prikupljeni su iz dostupne medicinske dokumentacije. **Rezultati:** 12 bolesnika sa SLE, prosječne dobi 37 (18-56) godina, učinjena je transplantacija u našem Centru od veljače 2007. godine. Svi su bolesnici bili primatelji presatka kadaveričnog darivatelja. Najčešći komorbiditeti bile su kardiovaskularne bolesti. U vrijeme transplantacije 91,7% bolesnika bilo je u potpunoj se-rološkoj i kliničkoj remisiji osnovne bolesti. Stupanj tkivne podudarnosti bio je zadovoljavajući, a uspostavljanje bubrežne funkcije promptno u svih ispitanika. Prosječno vrijeme preživljivanja presatka iznosilo je 41 (0-93) mjesec. Kod 66,7% bolesnika sa stabilnom bubrežnom funkcijom, to je vrijeme iznosilo 61 (22-93) mjesec, za tri je presatka zabilježeno preživljivanje dulje od 5 godina. Tri su bolesnika grafektomirana (25%), dok je u jedne bolesnice zabilježen smrtni ishod. Gubitak pre-sadaka nastupio je u ranom posttransplantacijskom razdoblju – od 0 do 5 mjeseci nakon transplantacije. **Zaključak:** Iako postoje brojna neistražena i neodgovorena pitanja vezana uz zbrinjavanje ove imunološki vrlo osjetljive i zahtjevne skupine bolesnika, pažljiva skrb prije i nakon transplantacije te uska suradnja nefrologa i imunologa omogućavaju dobar ishod uz značajno povećanje kvalitete života.

Ključne riječi: lupusni nefritis, transplantacija, ishod

SEKSUALNE NUSPOJAVE ANTIPISIHOTIKA

NINOSLAV MIMICA^{1,2}, SUZANA UZUN^{1,3}, OLIVER KOZUMPLIK^{1,3}, MARIJA KUŠAN JUKIĆ⁴
i STIPE DRMIĆ⁵

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb,

³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, ⁴Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Centar za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti, Zagreb i

⁵Klinička bolnica Dubrava, Klinika za psihijatriju, Zagreb, Hrvatska

Istraživanja su pokazala da seksualna disfunkcija kao nuspojava liječenja psihofarmacima bitno utječe na kvalitetu života i održavanje partnerskih veza. Rezultati istraživanja pokazuju da simptomi seksualne disfunkcije koji se javljaju tijekom liječenja više zabrinjavaju psihičke bolesnike nego ekstrapiramidni simptomi. Seksualne disfunkcije opisane su kod 50 % bolesnica na terapiji psihofarmacima. Unatoč mišljenju većine psihijatara da je seksualno funkcioniranje važno za pacijente, dvije trećine psihijatara uobičajeno ne postavlja pacijentima pitanja o seksualnom funkcioniranju. Stoga se seksualna disfunkcija kao nuspojava psihofarmaka nedovoljno često prepoznaje i liječi. Atipični antipsihotici imaju brojne potencijalne prednosti u odnosu na tipične antipsihotike s obzirom na njihov učinak na seksualno funkcioniranje. Pažnju je potrebno usmjeriti na hiperprolaktinemiju tijekom dugotrajnog liječenja, posebno kod primjene visokih doza, osoba ženskog spola, osoba s ranijim početkom bolesti i kod teških bolesnika. Prema rezultatima istraživanja podaci ukazuju da se povezanost između seksualne disfunkcije i psihopatologije odnosila samo na žene. Stoga, prigodom vođenja brige o pacijentima osnovno je razmotriti spolno-specifične odnose između psihopatologije i seksualnih problema. Kod muškaraca liječenih antipsihoticima opisane su različite vrste seksualnih disfunkcija uključujući erektilnu, ejakulatornu i orgazmičku. Seksualnoj disfunkciji induciranoj antipsihoticima treba pristupiti uvažavajući osjetljivost i individualne potrebe svakog bolesnika. Zaključno možemo reći da su seksualne disfunkcije kod primjene novijih antipsihotika značajan i često slabo prepoznati problem. Adekvatnim izborom atipičnog antipsihotika s odgovarajućim farmakološkim profilom smanjuje se mogućnost pojave seksualnih poteškoća. Buduća istraživanja novih lijekova trebaju uzeti u obzir javljanje seksualnih disfunkcija.

Ključne riječi: antipsihotici, hiperprolaktinemija, liječenje, seksualne nuspojave

Adresa za dopisivanje: Doc. prim. dr. sc. Suzana Uzun, dr. med.

Klinika za psihijatriju Vrapče
Bolnička cesta 32
10 090 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: suzana.uzun@bolnica-vrapce.hr

UVOD

Liječenje psihofarmacima popraćeno je različitim nuspojavama od kojih neke dovode do prekidanja uzimanja lijekova, pogoršanja zdravstvenog stanja i učestalih rehospitalizacija. Seksualnost je bitna odrednica ljudskog života kao oblik izražavanja individualnosti. Tijekom mnogo dekada seksualno funkcioniranje bilo je zanemareno područje među pacijentima sa shizofrenijom. Postojala je prepostavka da pacijenti sa shizofrenijom mogu biti aseksualni te da bi to moglo biti između ostalih sekundarno deluzijama, halucinacijama, hostilnosti i negativnim simptomima. Poteškoće u seksualnom funkcioniranju postoje zbog čimbenika kao što su negativni simptomi (apatijsa, avolicija i amotivacija) i također kao rezultat prefrontalne

disfunkcije, tj. nemogućnosti planiranja i ostvarivanja smislenog odnosa. Neželjeni učinci psihofarmaka, osobito tipičnih antipsihotika, npr. distonija, izražena sedacija i hiperprolaktinemija mogu interferirati s pacijentovom seksualnom aktivnošću (1).

Istraživanja su pokazala da seksualna disfunkcija kao nuspojava liječenja psihofarmacima bitno utječe na kvalitetu života i održavanje partnerskih veza (2).

Također prema rezultatima istraživanja Bernera i sur. seksualna disfunkcija povezana s liječenjem psihofarmacima jedan je od glavnih razloga nesuradljivosti tijekom liječenja (3). Rezultati istraživanja pokazuju da simptomi seksualne disfunkcije koji se javljaju tijekom liječenja više zabrinjavaju psihičke bolesnike nego ek-

strapiramidalni simptomi (4). Seksualna disfunkcija odnosno barem jedan njen simptom javlja se u 82 % muških i 96 % ženskih pacijenata (5), a češća je u obojljelih od shizofrenije koji se liječe antipsihoticima (6). Seksualne disfunkcije posljedica su hiperprolaktinemije, ali i adrenolitičkog i antikolinergičkog učinka antipsihotika (7). Tijekom terapije flufenazinom, haloperidolom i pimozidom česta je impotencija. Prijapizam, poremećaji ejakulacije i bol pri orgazmu mogu se javiti pri primjeni klorpromazina, flufenazina, klozapina i sl. Sertindol i risperidon dovode do smanjenja ejakulacijskog volumena. Seksualne nuspojave često dovode do odbacivanja i neprihvaćanja antipsihotične terapije (8).

Park i sur. zaključuju na osnovi provedenog istraživanja da se tijekom liječenja risperidonom i paliperidonom u psihijatrijskim bolesnika može javiti hiperprolaktinemija (9). Prema rezultatima istraživanja hiperprolaktinemija je zabilježena u 61,3 % bolesnika u ukupnom uzorku ispitanika: 61,6 % u žena i 60,8 % u muških bolesnika. U ukupnom uzorku 15,1 % bolesnika javilo je umjereno teške do teške simptome povezane s laktacijom i nelagodom u prsim. Oko 30,4 % žena potvrdilo je ozbiljne promjene u menstrualnom ciklusu. U 24,2 % muških ispitanika došlo je do erektilne disfunkcije (10).

U bolesnika liječenih risperidonom može se javiti prijapizam, erektilna ili ejakulacijska disfunkcija i anorgasmija (11). Erektilna disfunkcija (ED) može se definirati kao stanje u kojem muškarac ne može postići ili održati erekciju do završetka seksualne aktivnosti, u većini seksualnih aktivnosti, duže od šest mjeseci (12).

Liječenje SSRI pomaže u redukciji seksualnih problema u bolesnika s PTSP-om (13). Jedna trećina bolesnika potvrdila je promjene u seksualnom funkcioniranju tijekom terapije benzodiazepinima (14).

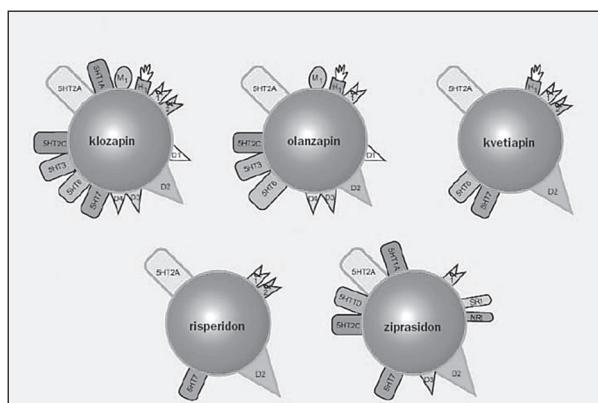
Unatoč mišljenju većine psihijatara (oko 88 %) da je seksualno funkcioniranje važno za pacijente, dvije trećine psihijatara uobičajeno ne postavlja pacijentima pitanja o seksualnom funkcioniranju. Stoga se seksualna disfunkcija kao nuspojava psihofarmaka nedovoljno često prepoznaje i liječi (15).

Istraživanja koja su se oslanjala isključivo na spontane izjave bolesnika bilježila su zamjetno manju učestalost seksualnih nuspojava od istraživanja u kojima su primjenjeni strukturirani intervjuvi odnosno upitnici (16).

MEHANIZMI NASTANKA SEKSUALNE DISFUNKCIJE UZROKOVANE ANTIPSIHOTICIMA

Antipsihotici se koriste u liječenju različitih psihijatrijskih poremećaja kao što su npr. shizofrenija, su-

manuti poremećaji i bipolarni afektivni poremećaj. Antipsihotici nove generacije djeluju na receptore više neurotransmiterskih sustava putem kojih ostvaruju terapijski učinak, ali i izazivaju nuspojave (sl. 1). To su dopaminski, serotoninski, muskarinski, histaminski i adrenergički receptori (tablica 1). Poznato je da su antipsihotici prve i druge generacije otprilike podjednako učinkoviti u uklanjanju halucinacija, sumanutih misli i formalnih poremećaja mišljenja (17). Oni taj svoj učinak postižu blokadom D₂ receptora, posebno onih u stanju visokog afiniteta za dopamin. Naime, D₂ receptori postoje u dva stanja: stanju visokog afiniteta i stanju niskog afiniteta. Premda oni mogu brzo oscilirati između ta dva stanja, samo je stanje visokog afiniteta klinički relevantno za pojavu simptoma shizofrenije, a njegova blokada odgovorna je za poboljšanje simptoma i nuspojave antipsihotika. Afinitet za dopamin, odnosno preciznije konstanta disocijacije dopamina od D₂ receptora iznosi 1,7 - 1,8 nm/L. Antipsihotici prve generacije općenito imaju tu konstantu manju od 1,75 nmol/L što znači da se snažnije vežu za receptore od dopamina i potiskuju ga iz opticaja. Nasuprot tome, konstanta disocijacije druge generacije antipsihotika je višestruko viša, odnosno oni se manje ili više labavo i prolazno vežu za D₂ receptore pa omogućuju povremeno pristup endogenog dopamina. Konstanta disocijacije za klozapin i kvetiapin je preko 20 nm/L pa nikada ne izazivaju EPS (18). Svoj terapijski učinak antipsihotici postižu blokadom više od 65 % D₂ receptora. Ako je blokada ispod 60 % (npr. kod subdoziranja ili ako bolesnik izbjegava uzimati lijek), psihički simptomi se vraćaju. Nadalje, pri blokadi više od 80 % receptora većina ljudi iskusi EPS. Kod prve generacije antipsihotika raspon između doze kojom se postiže terapijski učinak i doze kojom se izazivaju nuspojave je vrlo uzak, a često se te doze i preklapaju, dok je kod druge generacije taj raspon puno širi pa se pri terapijskom učinku obično izbjegavaju EPS, ali princip je zapravo isti (19).



Slika 1. *Atipični antipsihotici - profil receptorskog vezivanja*
Skraćenice: α1 = α1-adrenergični, α2 = α2-adrenergični, D = dopaminski, 5HT = serotoninski, H = histaminski, M = muskarinski, NRI = inhibicija ponovne pohrane norepinefrina, SRI = inhibicija ponovne pohrane serotoninina. Slika objavljena uz dozvolu© 2004 Neuroscience Education Institute. Sva prava pridržana.

Tablica 1.
Terapijski učinak i nuspojave antipsihotika s obzirom na receptore

Receptori	Terapijski učinak	Nuspojave
Dopaminski	antipsihotični	EPS, hiperprolaktinemija
Serotoninski	antipsihotični, manje EPS	metaboličke nuspojave
Muskarinski	manje EPS	antikolinergičke
Histaminski	sedacija	pojačan tek
Adrenergički	antipsihotični	ortostatska hipotenzija

EPS = ekstrapiramidne smetnje

U normalnu seksualnu funkciju uključeni su: dopamin, noradrenalin, serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT), acetilkolin, φ -aminomaslačna kiselina, oksitocin, dušični oksid, arginin-vazopresin, angiotenzin II, gondotropin-oslobađajući hormon, tvar P, neuropeptid Y i kolecistokinin. Od njih, dopamin, serotonin i dušični oksid imaju najvažniju ulogu u patofiziologiji i liječenju seksualne disfunkcije uzrokovane antipsihoticima (6). Glavni mehanizam antipsihotičnog djelovanja je blokada dopamina. Donedavno su bila istražena četiri dopaminergična puta u središnjem živčanom sustavu: mezokortikalni dopaminski put, nigrostrijatni put, tuberoinfudibulni put i mezolimbički put. U novije vrijeme govori se i o petom, talamičkom putu. Za pojavu seksualnih nuspojava najvažniji je tuberoinfudibulni dopaminski put. Normalna funkcija dopamina u tuberoinfudibulnom putu koči oslobađanje prolaktina. Kod žena nakon poroda aktivnost u ovom putu se smanjuje što omogućuje laktaciju. Ako je narušena funkcija ovog puta, npr. antipsihoticima koji blokiraju D_2 receptore, može doći do hiperprolaktinemije s posljedičnim nuspojavama poput galaktoreje, amenoreje i seksualne disfunkcije. Atipični antipsihotici koji se najviše povezuju s hiperprolaktinemijom su risperidon i amisulprid (tablica 2). Osim dopaminskog sustava važan je i serotoninski neurotransmiterski sustav. Serotonin regulira otpuštanje dopamina u središnjem živčanom sustavu. U perifernom živčanom sustavu serotonin ima vazokonstriktički i vazodilatacijski učinak i sudjeluje u normalnom ciklusu seksualnog odgovora kroz seksualno uzbuđenje (20). Promjene serotoninske aktivnosti uzrokovane selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SIPPS) i atipičnim antipsihoticima mogu na taj način utjecati na seksualnu funkciju.

Tablica 2.
Djelovanje antipsihotika na serumsku koncentraciju prolaktina

Amisulprid, flufenazin, haloperidol, klorpromazin, risperidon, sulpirid, zuklopentiksol	+++
Promazin, tioridazin	++
Olanzapin	+
Ziprasidon	+/-
Aripiprazol, klozapin, kvetiapin, sertindol	-

+++ jako; ++ umjereni jako; + slabo; +/- umjereni slabo;
 - izrazito slabo

Neki atipični antipsihotici imaju značajan afinitet za 5-HT₂ receptore kao i za dopaminske D₂ receptore. Budući da 5-HT₂ antagonisti mogu stimulirati seksualno ponašanje – primjena lijekova koji pokazuju istovjetan učinak popraćena je manjom učestalosti seksualnih nuspojava (20).

U patofiziologiji seksualne disfunkcije važan je i adrenergički sustav koji je uključen u integracijsku fazu erekcije i ejakulacije, pa će antipsihotici koji imaju izraženiji afinitet za alfa-2 adrenergičke receptore kao npr. sertindol izazivati više erektilnih i ejakulacijskih poteškoća (21,22).

SEKSUALNA DISFUNKCIJA UZROKOVANA ANTIPSIHOTICIMA U ŽENA I MUŠKARACA

Rezultati istraživanja pokazuju da antipsihotici, iako oporavljaju seksualnu želju koja se gubi u shizofreniji, mogu štetno djelovati na izvedbu seksualnog čina (23). Kod muškaraca liječenim antipsihoticima opisane su različite vrste seksualnih disfunkcija uključujući erektilnu, ejakulacijsku i orgazmičku disfunkciju (24). Seksualna disfunkcija povezana s psihotropnim lijekovima utječe na bolesnikovu kvalitetu života i glavni je razlog nesuradljivosti. Psihotropni lijekovi mogu oštetići seksualni odgovor na različite načine ovisno o njihovom neurobiološkom modelu djelovanja (3).

Premda su opsežna istraživanja pokazala da noviji antipsihotici u liječenju psihičkih poremećaja nisu učinkovitiji od konvencionalnih, njihov profil nuspojava prihvatljiviji je za pacijente te je i suradljivost u liječenju bolja (25).

U pogledu seksualnosti autori preporučuju atipične antipsihotike kao prvu liniju liječenja za pacijente koji do tada nisu bili liječeni antipsihoticima, kao i one koji su bili liječeni antipsihoticima uzimajući u obzir zamjenu tipičnih antipsihotika atipičnim antipsihoticima. Aripiprazol, klozapin, olanzapin i kvetiapin pokazuju koristi u pogledu oporavka seksualnog funkciranja zbog njihovog atipičnog mehanizma djelovanja (1). Spontana ejakulacija bez uzbuđenja opisana je kod različitih tipičnih i atipičnih antipsihotika. Autori su opisali slučaj muškarca koji je imao spontanu ejakulaciju nakon prekida terapije risperidonom i započimanja terapije aripiprazolom u dnevnoj dozi od 30 mg. Spontane ejakulacije nestale su nakon snižavanja doze aripiprazola na 15 mg/dan. Bolesnik je negirao seksualne fantazije ili pojačanu seksualnu želju u razdoblju u kojem su se javljale spontane ejakulacije. Parcijalni agonistički učinak aripiprazola na D₂ receptore mogao je pojačati mezolimbički dopaminergički put, koji je bio suprimiran risperidonom, uzrokujući spontane

ejakulacije u ovih pacijenata. Serotoninergički učinci aripiprazola također bi trebali biti razmotreni (1).

Odgođeni orgazam kod liječenih žena može biti analogan inhibiciji ejakulacije koja se javlja kod muškaraca i čini se da postoji određeni stupanj sličnosti između seksualnih nuspojava kod muškaraca i žena na terapiji antipsihoticima (26).

NOVIJI ANTIPSIHOTICI KAO MOGUĆI UZROK SEKSUALNE DISFUNKCIJE

Premda su opsežna istraživanja pokazala da noviji antipsihotici u liječenju psihičkih poremećaja nisu učinkovitiji od konvencionalnih, njihov profil nuspojava prihvatljiviji je za pacijente te je i suradljivost u liječenju bolja (27). Tako noviji antipsihotici imaju više prednosti kada govorimo o seksualnim disfunkcijama kao pratećim nuspojavama liječenja (23,28). Klinička istraživanja pokazuju da je učestalost seksualnih nuspojava novijih antipsihotika u vezi s njihovim slabijim učinkom (osim risperidona i amisulprida) na koncentraciju prolaktina u serumu (tablica 2). Povećanje prolaktina ovisno o dozi risperidona može se pratiti tijekom liječenja, za razliku od tek blagog ili umjerenog povišenja prolaktina koje prati liječenje olanzapinom. Liječenje ziprasidonom prati prolazna hiperprolaktinemija, dok kvetiapin u studijama nema većeg učinka na razinu prolaktina u usporedbi s placebom (29).

Asimptomatska hiperprolaktinemija nađena je u 16 % žena i 37 % muškaraca. Hiperprolaktinemija uzrokuje menstrualne poremećaje (oligomenoreja i amenoreja), galaktoreju u žena. Povezana je sa sniženim libidom i kvalitetom života zbog seksualne disfunkcije u bolesnika oba spola. Hiperprolaktinemija je povezana s odgođenim orgazmom i vaginalnom suhoćom tijekom seksualnog odnosa u žena. U muškaraca povezana je s erektilnom disfunkcijom (30).

Seksualne nuspojave mogu biti povezane s genetskim rizičnim čimbenicima, utjecajem na neurotransmitere i hormone te s psihološkim čimbenicima. Učinkovite strategije nošenja s lijekovima induciranoj seksualnom disfunkcijom su inicijalni izbor lijeka za koji nije vjerojatno da će uzrokovati seksualnu disfunkciju, prebacivanje na drugi lijek i dodavanje antidota da bi se poništila seksualna disfunkcija. Odgovarajuće intervencije trebale bi biti determinirane na osnovi kliničkih pojedinačnih slučajeva (31). I strategije dodavanja i zamjene bile su učinkovite u rješavanju hiperprolaktinemije inducirane antipsihoticima i nuspojavama povezanimi s hiperprolaktinemijom uključujući menstrualne poremećaje i seksualnu disfunkciju. Dodatno, ovi rezultati ukazuju da prelazak na aripiprazol može biti učinkovitiji od dodavanja aripiprazola za norma-

liziranje hiperprolaktinemije i poboljšanje nuspojava povezanih s hiperprolaktinemijom u bolesnika sa shizofrenijom (32). Manje ekstrapiramidalnih simptoma pri terapiji novijim antipsihoticima povećava potkrepljivost pacijenata i povoljno djeluje na seksualno funkcioniranje. Također, noviji antipsihotici slabije djeluju na periferne kolinergičke i α -adrenergičke receptore koji su važni za seksualno funkcioniranje. Hiperprolaktinemija, koju izazivaju antipsihotici prve generacije i risperidon, ima značajnu ulogu u razvoju ne samo amenoreje i galaktoreje nego i pojave seksualnih disfunkcija koje zahvaćaju podjednako i muškarce i žene (smanjeni seksualni interes kod žena, smetnje erekcije kod muškaraca) (33,34).

Prema farmakodinamskim hipotezama neki antipsihotici (klozapin, kvetiapin, olanzapin i ziprasidon) ne izazivaju hiperprolaktinemiju, jer im je viši omjer afiniteta za serotonininske nego dopaminske receptore i jer se labavo vežu za dopaminske receptore (34). Shizofreni bolesnici imaju visoku prevalenciju osteoporoze (35). Ona je posljedica hiperprolaktinemije koja dovodi do snižene koncentracije estrogena i testosterona, oslabljene sinteze D vitamina i intestinalne apsorpcije kalcija i posljedične demineralizacije kostiju. Premda nasljedni faktori i faktori sjedilačkog životnog stila potiču osteoporozu, najveći utjecaj imaju ipak antipsihotici koji izazivaju hiperprolaktinemiju (34). Uz osteoporozu se veže drugi komorbiditet.

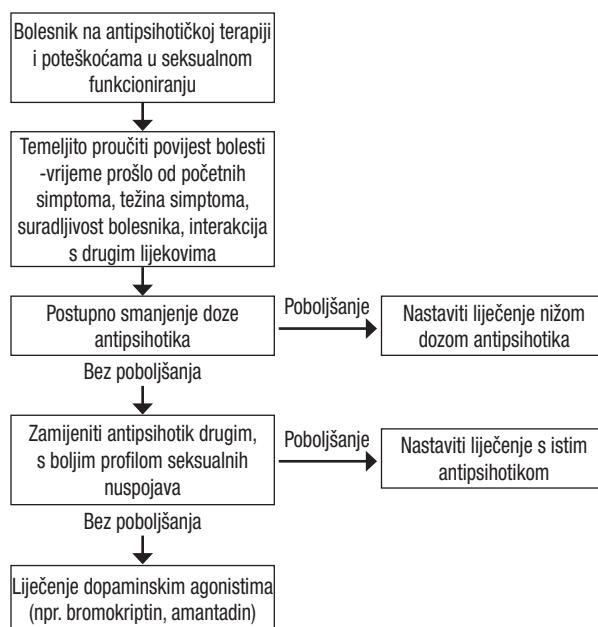
Premda seksualni interes i seksualne funkcije mogu biti oštećeni u sklopu same shizofrenije, hiperprolaktinemija izazvana tipičnim antipsihoticima i risperidonom može izravno oslabiti seksualni interes i erektilnu funkciju. Oko 35 % - 60 % muškaraca na atipičnim antipsihoticima žali se na erektilne disfunkcije (23). Prolaktin može utjecati na seksualne funkcije direktno, preko prolaktinskih receptora u hipotalamusu ili indirektno, snižavanjem lučenja estrogena i testosterona.

Razinu prolaktina treba ispitati tamo gdje postoje klinički simptomi koji bi mogli biti posljedica hiperprolaktinemije. Žene u menopauzi s takvim simptomima najbolje je dodatno ginekološki obraditi. Ne treba isključiti ni primarni poremećaj hipofize. Ne davati tipične antipsihotike i risperidon bolesnicama koje imaju rak dojke i bolesnicima s rakom prostate (31).

Nema sigurnih dokaza da bi antipsihotici koji izazivaju hiperprolaktinemiju bili uzročnici raka dojke. Prema studiji Wanga i sur. antipsihotici koji su snažni blokatori D_2 receptora imaju mali, ali značajan rizik pojave raka dojke pa se preporuča oprez i preferiranje antipsihotika druge generacije (osim risperidona) kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom (35). Autori ne traže mijenjanje terapije nego samo učestaliji probir kod te populacije žena (35).

SMJERNICE ZA LIJEČENJE SEKSUALNE DISFUNKCIJE UZROKOVANE PSIHOFARMACIMA

Seksualnoj disfunkciji induciranoj antipsihoticima treba pristupiti uvažavajući osjetljivost i individualne potrebe svakog bolesnika. Liječenje treba prilagoditi individualno, svakom bolesniku. Na sl. 2. prikazane su smjernice za liječenje seksualne disfunkcije kao posljedice primjene antipsihotičnih lijekova (36). Kod bolesnika sa seksualnim poteškoćama treba detaljno procijeniti brojne čimbenike kao što su seksualno funkcioniranje prije pojave psihičkog poremećaja, težinu samog psihičkog poremećaja, komorbidne bolesti i stanja, lijekove te poteškoće u odnosu sa spolnim partnerom. Izbor odgovarajuće strategije ovisi o tipu i stupnju seksualne disfunkcije, prirode psihijatrijskog poremećaja, aktualnom psihičkom stanju bolesnika, potencijalnim rizicima prekida antipsihotične terapije, mogućim interakcijama lijekova i o potpori seksualnog partnera. Mnogi se adjuvantni pripravci i lijekovi koriste u liječenju seksualne disfunkcije kao posljedice antipsihotičnih lijekova: amantadin, buspiron, ciproheptadin, deksamfetamin, Ginkgo biloba, granisetron, mianserin, neostigmin, prostaglandin E, sildenafil i johimbin. Primjena sildenafila može ublažiti seksualnu disfunkciju kod oboljelih od shizofrenije kao i povoljno utjecati na smanjenu seksualnu želju i erektilne poteškoće (36,37).



Sl. 2. Smjernice za liječenje seksualne disfunkcije uzrokovane antipsihoticima

ZAKLJUČAK

Seksualne disfunkcije kod primjene novijih antipsihotika su značajan i često slabo prepoznat problem. Adekvatnim izborom atipičnog antipsihotika s odgovarajućim farmakološkim profilom smanjuje se mogućnost pojave seksualnih poteškoća. Seksualna disfunkcija značajno narušava suradljivost bolesnika u terapijskom savezu zbog čega treba više pozornosti usmjeriti na relativno česte seksualne nuspojave u liječenju novijim antipsihoticima (38). Psihijatri kao i liječnici drugih specijalnosti trebaju razgovaratati s bolesnikom o njegovom seksualnom životu kako bi bili informirani o potencijalnim lijekovima izazvanim seksualnim poteškoćama (68). Oporavak seksualnih funkcija je ostvariv i dostižan cilj u bolesnika sa shizofrenijom bio-psihosocijalnim intervencijama (1,38-40).

LITERATURA

1. Adam RL, Sidi H, Midin M, Zakaria H, Das S, Mat KC. The role of atypical antipsychotics in sexuality: Road to recovery in schizophrenia. *Curr Drug Targets* 2017. doi: 10.2174/1389450118666170502130126.
2. Fan X, Henderson DC, Chiang E i sur. Sexual functioning, psychopathology and quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 94: 119-27.
3. Berner M. Sexual dysfunction associated with psychotropic drugs and treatment options. *Nervenarzt* 2017; 88(5): 459-65.
4. Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychol Med* 1990; 20: 843-8.
5. MacDonald S, Halliday J, MacEwan T i sur. Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: Sexual dysfunction. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 50-6.
6. Baldwin DS, Birtwistle J. Schizophrenia, antipsychotic drugs and sexual function. *Prim Care Psychiatry* 1997; 3: 115-23.
7. Jakovljević M. Suvremena farmakoterapija shizofrenije. Zagreb: Medicinska naklada, 2001.
8. Mihaljević-Pešić A, Šagud M. Psihofarmakologija. U: Gregurek R, ur. Suradna i konzultativna psihijatrija. Zagreb: Školska knjiga, 2006, 193-225.
9. Park YM, Lee SH, Lee BH i sur. Prolactin and macroprolactin levels in psychiatric patients receiving atypical antipsychotics: A preliminary study. *Psychiatry Res* 2016; 239: 184-9.
10. An FR, Yang R Wang ZM i sur. Hyperprolactinemia, prolactin-related side effects and quality of life in Chinese psychiatric patients. *Compr Psychiatry* 2016; 7: 71-6.
11. Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Tolerability of novel antipsychotics – similarities and differences. *Neurol Croat* 2002; 51(Suppl. 1): 104.

12. Arbanas G. Erektilna disfunkcija - terapijske mogućnosti, Seksualno zdravlje u 21. stoljeću. Karlovac, Hrvatska 25.11.2017, Knjiga sažetaka, 217, str. 16
13. Arbanas G. Patients with combat-related and war-related posttraumatic stress disorder 10 years after diagnosis. Croat Med J 2010; 51(3): 209-14.
14. Arbanas G, Arbanas D, Dujam K. Adverse effects of benzodiazepines in psychiatric outpatients. Psychiatr Danub 2009; 21(1): 103-7.
15. Nnaji RN, Friedman T. Sexual dysfunction and schizophrenia: psychiatrist's attitudes and training needs. Psych Bulletin 2008; 32: 208-10.
16. Mimica N, Ivezic S, Uzun S, Kozumplik O, Lokas M, Folnegović-Šmalc V. Seksualne disfunkcije uzrokovane psihofarmacima. Medicina 2005; 42: 310-6.
17. Geddes J, Freemantle N. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ 2000; 321: 1371-6.
18. Fischer J, Ganellin CR. Analogue-based Drug Discovery. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH and CO KgaA, 2006.
19. Agid O, Seeman P, Kapur S. The "delayed onset" of antipsychotic action — an idea whose time has come and gone. J Psychiatry Neurosci 2006; 31: 93-100.
20. Frohlich PF, Meston CM. Evidence that serotonin affects female sexual functioning via peripheral mechanisms. Physiol Behav 2000; 71: 383-93.
21. Drmić S, Jukić Kušan M, Mimica N. Seksualne nuspojave u bolesnika sa shizofrenijom liječenog sertindolom. 2. hrvatski kongres o nuspojavama psihofarmaka s međunarodnim sudjelovanjem, Rovinj, Croatia, 11.-14. ožujak 2010. Konačni program i zbornik sažetaka 2010, str. 108-11.
22. Kušan Jukić M, Drmić S, Mimica N. Ejaculatory dysfunction in patient with schizophrenia on sertindole. Psychiatr Danub 2010; 22: 128-31.
23. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, Weizman A. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. J Clin Psychiatry 1995; 56: 137-41.
24. Kotin J, Wibert DE, Verburg D, Soldinger SM. Thioridazine and sexual dysfunction. Am J Psychiatry 1976; 133: 82-5.
25. Folnegović-Šmalc V, Jukić V, Kozumplik O, Uzun S, Mimica N. Side effect profile of atypical antipsychotic agents and comparison to conventional antipsychotics. Soc Psihijat 2003; 31: 19-24.
26. Meston CM, Gorzalka BB. Psychoactive drugs and human sexual behavior: the role of serotonergic activity. J Psychoactive Drugs 1992; 24: 1-40.
27. Folnegović-Šmalc V, Mimica N, Uzun S, Makarić G, Hennigsberg N. Occurrence of side effects on antipsychotic therapy in hospitalized psychiatric patients. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3: S138.
28. Knegtering H, van der Bosch R, Castelein S, Bruggeman R, Sytema S, van Os J. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? Psychoneuroendocrinology 2008; 33: 711-7.
29. Honer GW, Thornton AE, Chen EYH i sur. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. N Engl J Med 2006; 354: 472-82.
30. Yunilaynen OA, Starostina EG, Dzeranova LK i sur. Hyperprolactinemia associated with neuroleptic treatment: clinical characteristics and an impact on sexual function. Zh Nevrol Psichiatr Im S S Korsakova 2016; 116: 17-25.
31. Clayton AH, Alkis AR, Parikh NB, Votta JG. Sexual dysfunction due to psychotropic medications. Psychiatr Clin North Am 2016; 39: 427-63.
32. Yoon HW, Lee JS, Park SJ i sur. Comparing the effectiveness and safety of the addition of and switching to aripiprazole for resolving antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A multicenter, open-label, prospective study. Clin Neuropharmacol 2016; 39: 288-94.
33. Kendell RE. The distinction between personality disorder and mental illness. Br J Psychiatry 2002; 180: 110-5.
34. Klibanski A, Shupnik NA, Bikkal HA. Dopaminergic regulation of alpha-subunit secretion and messenger ribonucleic acid levels in alpha-secreting pituitary tumours. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 96-102.
35. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J i sur. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med 2005; 353: 2335-41.
36. Mimica N, Jukić Kušan M, Drmić S. Seksualne nuspojave novih antipsihotika. 2. hrvatski kongres o nuspojavama psihofarmaka s međunarodnim sudjelovanjem, Rovinj, Croatia, 11.-14. ožujak 2010. Konačni program i zbornik sažetaka 2010, str. 46-8.
37. Benatov R, Reznik I, Zemishlany Z. Sildenafil citrate (Viagra) treatment of sexual dysfunction in a schizophrenic patient. Eur Psychiatry 1999; 14: 353-5.
38. Kušan Jukić M, Drmić S, Mimica N. Ejaculatory dysfunction in patient with schizophrenia on sertindole. Psychiatr Danub 2010; 22: 128-31.
39. Waldinger MD. Psychiatric disorders and sexual dysfunction. Handb Clin Neurol 2015; 130: 469-89.
40. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada i Psihijatrijska bolnica Vrapče, 2005.

S U M M A R Y

SEXUAL SIDE EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS

N. MIMICA^{1,2}, S. UZUN^{1,3}, O. KOZUMPLIK^{1,3}, M. KUŠAN JUKIĆ⁴ and S. DRMIĆ⁵

¹*Vrapče Psychiatric Hospital, Zagreb, ²University of Zagreb, School of Medicine, ³Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, School of Medicine, Osijek, ⁴Dr. Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, Department of Mental Health and Addiction Prevention, Zagreb, and ⁵Dubrava University Hospital, Department of Psychiatry, Zagreb, Croatia*

Investigations have shown that sexual dysfunction as a side effect of treatment with psychopharmaceuticals significantly influences the quality of life and maintenance of relationships between partners. Results of investigations show that symptoms of sexual dysfunction that occur during treatment upset psychiatric patients more than extrapyramidal symptoms. Sexual dysfunction is described in 50% of female patients during therapy with psychopharmaceuticals. Despite the opinion of the majority of psychiatrists that sexual functioning is important for patients, two-thirds of psychiatrists usually do not ask patients questions about sexual functioning. Therefore, sexual dysfunction as a side effect of psychopharmaceuticals frequently is inadequately recognized and treated. Atypical antipsychotics have numerous potential advantages in comparison with typical antipsychotics regarding their effect on sexual functioning. Attention should be focused on hyperprolactinemia during long-term treatment, especially when applying high dosages, females, persons with earlier onset of illness, and in severely ill patients. According to results of investigations, data indicate that the connection between sexual dysfunction and psychopathology referred only to women. Therefore, considering gender-specific relations between psychopathology and sexual problems is elementary during medical care for patients. Different types of sexual dysfunction, including erectile, ejaculatory and orgasmic, have been described in men during treatment with antipsychotics. Sexual dysfunction induced by antipsychotics should be addressed, taking into consideration sensitivity and individual needs of each patient. In conclusion, we may say that sexual dysfunctions are an important and often poorly recognized problem in the treatment with newer antipsychotics. The probability of the occurrence of sexual disturbances is decreased by correct choice of atypical antipsychotic with appropriate pharmacological profile. Future investigations of new medications should take the occurrence of sexual dysfunctions into consideration.

Key words: antipsychotics, hyperprolactinemia, sexual, side effects, treatment

UPRAVLJANJE ČIMBENICIMA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

MARIJA GLASNOVIĆ^{1,2}, ALEKSANDAR VČEV^{1,2}, ELIZABETA HORVATIĆ³, ŽELJKA KOLAK⁴, VALENTINA MATIJEVIĆ⁵, DOMINIK GJONI¹, STEFAN GJONI¹ i FABIAN GJONI¹

¹*Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, ²Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Osijek, ³Opća bolnica Dr. Tomislav Bardek, Odjel za patologiju i citologiju, Koprivnica, ⁴Opća županijska bolnica Vinkovci, Vinkovci i ⁵Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Zagreb, Hrvatska*

Pacijenti s upalnim reumatskim bolestima, osobito s reumatoidnim artritisom (RA) imaju značajno povećani rizik za nastanak kardiovaskularnih (KV) bolesti u odnosu na opću populaciju. Ovo se osobito odnosi na povišeni rizik od infarkta miokarda i ishemijske bolesti srca. KV događaji i stope smrtnosti u RA veće su za 40-50 % u odnosu na opću populaciju, a rizik za ishemijsku bolest srca nešto je veći nego za moždani udar. Povećanje KV rizika u RA uzrokovano je kompleksnom sinergijom tradicionalnih i netradicionalnih faktora KV rizika, gdje upala izravnim ili neizravnim učincima na vaskularni sustav ima važnu ulogu i neovisni je čimbenik rizika. Pacijenti s jačom aktivnosti bolesti u RA imaju povećani rizik za razvoj srčanog zatajenja. Liječnici trebaju biti svjesni visokog KV rizika i osigurati dobar nadzor i lijeчењe KV bolesti u pacijenata s RA.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, kardiovaskularni rizici, upala

Adresa za dopisivanje: Prof. prim. dr. sc. Marija Glasnović, dr. med.

Klinika za unutarnje bolesti

Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku

Klinički bolnički centar Osijek

Huttlerova 4

31 000 Osijek, Hrvatska

E-pošta: glasnovic.marija@kbco.hr

UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je kronična sistemska upalna bolest koja zahvaća oko 1 % populacije (1). Pacijenti s RA imaju značajno povećani kardiovaskularni (KV) morbiditet i mortalitet u odnosu na opću populaciju a rizik za KV bolesti u RA usporediv je s KV rizikom u dijabetesu tipa 2. Valjanost usporedbe potvrdilo je istraživanje van Halma i sur. u prospektivnoj nizozemskoj studiji (CARRE). Na 353 randomiziranih bolesnika s RA nađena je povišena prevalencija za KV bolesti usporediva s KV rizikom bolesnika s dijabetesom melitusom (DM). Nakon prilagodbe za konvencionalne KV čimbenike rizika, omjer prevalencije (OR) za KV bolest iznosio je 2,3 za osobe oboljele od tipa 2 DM i 3,1 za one sa RA (1-3). Poznato je da pacijenti s RA imaju skraćeni životni vijek za 5-15 godina od očekivanog za

dob i spol, a njihova smrtnost je 1,5-1,6 puta veća nego u općoj populaciji (4, 5). Dosadašnje studije, posebno nedavna meta-analiza 24 studija potvrdila je sveukupno 50 % veći rizik od KV smrtnosti u bolesnika s RA u odnosu na opću populaciju (6-9). Povećanoj smrtnosti u RA doprinose i češće infekcije, plućne i bubrežne bolesti (4,5,8). Gonzalez i sur. u svom istraživanju nalaze da je smrtnost RF pozitivnih (+) pacijenata s RA češće potaknuta KV i respiratornim uzrocima smrti u usporedbi s RF negativnim (-) pacijentima. U studiji je praćeno 603 ispitanika s RA (73 % žena prosječne dobi 58 godina). U RF (+) bolesnika, specifični mortalitet za KV bolest bio je viši od očekivanog (RR 1,50; 95 % CI 1,22- 1,83)(10). Tradicionalni faktori rizika KV bolesti ne objašnjavaju u potpunosti visok KV rizik pacijenata s RA. Smatra se da je visoka razina upalne aktivnosti u RA ključna za nastanak povišenog KV rizika i neovisni

je rizični faktor za povećanu incidenciju KV bolesti. Povećana smrtnost zbog koronarne bolesti proizlazi iz razvoja ubrzane ateroskleroze koja je supklinička i neovisna o tradicionalnim KV faktorima rizika (11-13). Pacijenti s RA imaju dvostruko veći rizik od smrti prvih 30 dana nakon akutnog infarkta miokarda u odnosu na opću populaciju (RA 17,6 % vs non-RA 10,8 % ili 1,6, 95 % CI 1,2-2,2). Moguće je da neadekvatno prepoznavanje simptoma, kada se npr. srčana bol u prsim pogrešno ocijeni kao mišićno-koštana bol, može biti razlogom kašnjenja pravovremene dijagnoze, no kod pacijenata s RA opisuje se i smanjena percepcija boli te generalizirana hiposenzitivnost za ishemiju miokarda (14). Prva studija koja opisuje povećanu smrtnost u pacijenata s RA objavljena je davne 1953. godine (15). Daljnja istraživanja pokazala su da jača aktivnost RA nosi veći rizik od razvoja KV bolesti i srčanog zatajenja. U studiju (RARBIS) baze podataka medicinske dokumentacije u razdoblju od 1988. do 2007. godine uključeno je 525 bolesnika s RA i 524 bez RA. Cilj studije bio je ispitati utjecaj pogoršanja, remisije i tereta RA na razvoj KV bolesti. Kod svakog akutnog pogoršanja RA došlo je do značajnog povećanja KV rizika u odnosu na remisiju (HR 1,07, 95 % CI 1,01 -1,15). Rizik za KV bolesti u pacijenata s RA u remisiji bio je sličan pacijentima bez RA (HR 0,90; 95 % CI 0,51 - 1,59). Nalazi studije ukazuju da je smanjenje KV rizika povezano s čvrstom kontrolom upale (25). Njemački je registar (RABBIT) pokazao je da su nakon prilagodbe za tradicionalne faktore KV rizika, povećan rizik za razvoj srčanog zatajenja imali bolesnici s većim skorom DAS 28 (omjer rizika [HR] 1,47 [95 % interval pouzdanosti 1,07-2,2] (17). Upalna stanja nose povećani rizik i za cerebrovaskularne (CV) bolesti (9). Pacijenti s RA imaju 2 do 3 put veći rizik od kongestivnog zatajenja srca, 2 put veći rizik od iznenadne smrti te 1,7 put veći rizik od moždanog udara (18-20). Analiza 2,37 milijuna pacijenata s RA u Velikoj Britaniji pokazuje povećanu pojavnost IM i CV bolesti (moždani udar, subahronidno krvarenje) s relativnim rizikom od 1,6 (95 % CI 1,5-1,7) i 1,4 (95 % CI 1,3-1,5). Analiza je pokazala ukupno povećanje mortaliteta za 1,6 % i vaskularnog mortaliteta za 1,5 % (21). Prateći kronične upalne bolesti i KV faktore rizika ekspertni tim Američkog udruženja kardiologa (*American Heart Association Expert Panel*), razvio je protokol sa 3 stupnja rizika. Kronične upalne bolesti uključujući RA pripadaju 2. stupnju što označava umjereni rizik (22-24).

TRADICIONALNI FAKTORI KV RIZIKA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Tradisionalni faktori rizika: pušenje, hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija i sjedilački način života samo djelomično mogu objasniti povećani KV ri-

zik u bolesnika s RA (3,25,26). Poznato je da pušenje povećava rizik za razvoj RA, pogoršava tijek bolesti i povisuje rizik nastajanja KV bolesti za oko 25 %. Pušenje kod nositelja RA-rizičnih HLA-DR alela, ponajprije HLA-DRB1 alela, može potaknuti imunološke reakcije citrulinacije proteina specifične za RA (27). U studiji Ospelta i sur. analiziran je utjecaj pušenja na ekspresiju gena izravno u zglobovima. Podatci su pokazali da pušenje izaziva transkripciju proteina toplinskoga šoka u zglobu i može mijenjati ekspresiju gena u zglobovima, što dovodi do aktivacije signalnih putova koji promiču razvoj autoimune bolesti i razvoj kronične upale u zglobovima (28). Uz pušenje koje doprinosi citrulinaciji dokazana je snažna povezanost između periodontitisa, tj. parodontalne infekcije s *Porphyromonas gingivalis* i RA. Ova bakterija sadrži enzim PAD4 (peptidilarginin deiminaza 4), što izaziva posttranslacijsku modifikaciju arginina u citrulin čime se pokreće upalni proces i stvaranje Anti-CCP (antitijela na ciklički citrulinski peptid)(29). Analizom populacije od 728 pacijenata Opće vojne bolnice u Ateni pronađena je velika povezanost indeksa parodontalnih bolesti (dubina parodontalnih džepova) i sistemskih bolesti (KV, respiracijskih, DM i RA)(30). Potrebno je spomenuti i složen odnos između pretlosti, RA i KV bolesti. Pretlost ima negativan utjecaj na težinu RA i povezana je s povišenim KV morbiditetom i mortalitetom (31). Posebno je zanimljiv odnos između niskog indeksa tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI) i faktora KV rizika. Populacijsko istraživanje u Rochesteru u Minnesoti skupine bolesnika s RA i onih bez RA, razdoblja praćenja od 18 godina do smrti, pokazalo je da je niski BMI (<20 kg/m²) u 12 % bolesnika s RA bio prediktor povećane KV smrtnosti. Bolesnici s RA i niskim BMI nakon prilagodbe za dob, spol, povijest srčanih bolesti, pušenje, šećernu bolest, hipertenziju i maligne bolesti imali su znatno veći rizik od KV smrti u usporedbi s bolesnicima bez RA i normalnim BMI (omjer rizika [HR] 3,34, 95 % interval pouzdanosti [95 % CI 2,23-4,99]). Razlog za to nije razjašnjen, ali može biti povezan s reumatoidnom kaheksijom koja ima ulogu u upalnom procesu (32). Reumatoidna kaheksija praćena je povišenom potrošnjom energije, ubrzanim katabolizmom proteina i povećanom produkcijom upalnih citokina: TNF-α (tumor nekrotizirajućeg čimbenika alfa) i IL-1β (interleukina-1β). Smatra se da TNF-α i IL-1β mijenjaju ravnotežu između degradacije i sinteze proteina u RA te uzrokuju propadanje mišićne mase. Smanjena osjetljivost perifernih tkiva na djelovanje inzulina i niska tjelesna aktivnost također mogu biti uključeni u posredovanje RA kaheksije. Pokazano je da TNF-α interferira s inzulinskim signalnim putom i vjerojatno daje važan doprinos kaheksiji u RA (33). Jedan od najvažnijih tradicionalnih čimbenika rizika, hipertenzija, česta je u RA bolesnika, s prevalencijom od 57 % do 70,5 % i često nije optimalno kontrolirana (34). U studijama se navodi da unatoč preporukama

40-45 % bolesnika s RA i hipertenzijom nisu dosegli ciljane razine krvnog tlaka preporučene smjernicama (140 mm Hg/90 mm Hg) (24, 35). Povećana prevalencija hipertenzije u bolesnika s RA može se objasniti upalom, fizičkom neaktivnošću i lijekovima koji se koriste za kontrolu aktivnosti bolesti. Tradicionalno liječenje kroničnih upalnih bolesti nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAR), kortikosteroidima, DMARD (engl. *disease modifying anti-rheumatic drug*) i biološkom terapijom može paradoksalno povećati KV rizik (3,31). Sistemska upala niskog stupnja može dovesti do visokog krvnog tlaka preko mehanizama smanjene produkcije dušikovog oksida (NO) u endotelnim stanicama što dovodi do vazokonstrikcije, povećane proizvodnje endotelina-1 i aktivacije trombocita. Smatra se da C-reaktivni protein (CRP) povećava ekspresiju tipa 1 angiotenzinskih receptora (AT1) čime se aktivira renin angiotenzin sustav (RAS). Kao posljedica toga povećan je sistemski vaskularni otpor u RA, dok je elastičnost malih i velikih arterija smanjena. Ovi procesi zajedno u RA dovode do povećanja arterijskog tlaka. Osim toga, pacijenti s RA imaju ograničenu fizičku aktivnost, što uz prekomernu težinu pogoduje razvoju hipertenzije (35,36).

BIOKEMIJSKI BILJEZI ATEROSKLOROZE

Ateroskleroza se smatra upalnom bolesti jer u njenom nastanku i progresiji posreduju proupalni citokini i drugi upalni stanični medijatori. Za procjenu upalne aktivnosti najčešće se koriste: sedimentacija eritrocita (SE), CRP te parametri lipidnog statusa. Studije su potvrđile vezu između KV događaja i povišenih vrijednosti SE i CRP-a kao predskazatelja KV smrtnosti u odnosu na tradicionalne faktore rizika u RA. Tako je populacijska studija između 1988. i 2007. godine provedena na 651 bolesnika s RA, prosječne dobi 55,8 godina, od kojih je 67 % bilo RF (+), pokazala značajno viši rizik od KV smrtnosti u bolesnika sa SE ≥ 60 mm (37). Drugi biljeg upale u bolesnika s RA, CRP, smatra se neovisnim prediktorom KV smrtnosti (4). Povećani interesi kliničara oko vrijednosti CRP-a doveli su do stvaranja modificiranih bodovnih sustava (skorova rizika) koji se najčešće koriste u kliničkoj praksi. Prema skoru Framingham CRP se smatra značajnim pokazateljem povećanog rizičnog faktora, posebno u srednjoj kategoriji rizičnih faktora (38). Brojne studije predlažu korištenje CRP-a kao prediktora KV rizika korištenjem visoko senzitivnih metoda kvantifikacije za detekciju vrijednosti <1 mg/L. Povišena razina CRP-a u plazmi, određenog metodom visoke osjetljivosti (engl. *high-sensitive C-reactive protein*; hsCRP), pokazatelj je upalnog statusa i najjači je prediktor budućih vaskularnih događaja u RA. Tako je prospektivna studija slučaja (*case-control*) koja je uključivala 28.263 zdra-

vih žena u postmenopauzi, razdoblja trajanja duže od 3 godine pratila procjenu KV rizika povezanih s razinama upalnih biljega. U ispitanica inače zdravih, sredovječnih žena povišena razina hsCRP-a nosila je 4,4 puta veću opasnost za razvoj budućih vaskularnih događaja. Od 12 parametara, hs-CRP je bio najbolji prediktor rizika za KV bolesti. (39). U RA, povećan CRP povezan je s nižim razinama cirkulirajućih lipida. Takav inverzni odnos sistemske upale i niske lipidne razine može podcijeniti KV rizik u RA (37). Smatra se da najbolju procjenu KV rizika nudi razina hsCRP-a uz omjer TC/HDL-k (39). Za procjenu faktora rizika ateroskleroze koji uzrokuju endotelnu disfunkciju koriste se i drugi reaktanti akutne faze: fibrinogen, SAA, leukociti, adiponektin, lipidni parametri: oksidirani lipoproteini (ox-LDL) i veličina LDL molekula. U procjeni KV rizika vrlo su važni i biomarkeri endotelne disfunkcije, tj. potencijalni upalni biljezi: solubilne adhezivne molekule (npr. E-selektin, P-selektin, intracelularna adhezijska molekula-1(ICAM-1), žilno-stanična adhezijska molekula tipa 1 (VCAM-1) koji su povišeni u RA (3). Od citokina ključni citokin je IL-6, odgovoran za patogenezu artikularnih i ekstraartikularnih manifestacija RA (40-42), kao i TNF-alfa koji sudjeluje u razvoju endotelne disfunkcije, nestabilnosti plakova krvnih žila i progresiji ateroskleroze (25).

REUMATOIDNI ARTRITIS, UPALA I LIPIDNI METABOLIZAM

Pacijenti s kroničnim autoimunim reumatskim bolestima imaju promijenjeni (proaterogen) lipidni profil karakteriziran smanjenom razinom lipoproteina visoke gustoće (HDL-C) kao protektivnog faktora u procesu aterogeneze, visokom razinom lipoproteina niske gustoće (LDL-C), ukupnog kolesterola (engl. *total cholesterol-TC*) i triglicerida. Dislipoproteinemije mogu biti primarni okidači kronične upalne reakcije u procesu aterogeneze. Upala u RA povezana je s paradoksalnim obratom uobičajenog odnosa KV rizika i razine lipida. Sličan inverzni odnos između promjena upalnih i lipidnih pokazatelja uočen je i u drugim kroničnim upalnim bolestima, sepsi, malignim bolestima te neposredno nakon IM (39,43). Centralnu ulogu u aterogenezi, tj. inicijaciji endotelne disfunkcije i oštećenju endotelnih i glatkomšišičnih stanica u stijenci krvne žile ima modificirani oksidirani LDL-C (oxLDL), koji ima drugačija svojstva od LDL-a. OxLDL svojim citotoksičnim učinkom oštećuje intimu arterije *in vivo* i dovodi do disfunkcije endotela. Makrofagi aktivirani oxLDL-om proizvode velike količine kemoatraktantnih medijatora i proupalnih citokina koji trajno aktiviraju endotel, a perpetuiranjem upalnog procesa nastaje aterogeneza i formiranje ateromatoznog plaka. Pacijenti s aktivnim RA koji nisu na terapiji imaju povećanu razinu oxLDL-a i povećane vrijednosti LDL-a (9,44-46). Sistemska upala može

prouzročiti kvantitativne i kvalitativne promjene HDL-C, što stvara podlogu za gubitak nekih protuupalnih i atroprotektivnih svojstava HDL-a i njihove pretvorbe u proupalne čestice. Disfunkcionalni, proupalni HDL-C može ubrzati oksidaciju LDL-a i inicirati ozljedu endotela. Protuoksidacijsko i protuupalno djelovanje HDL čestica posebno je vezano za enzim paraoksonazu (PON1) čija je smanjena aktivnost dokazana kod akutnog IM. Promjena aktivnosti PON1 uz ostale faktore, kao što su upala, oksidativni stres i dislipidemija, mogu doprinijeti povećanju rizika za KV bolesti u bolesnika s RA. Aktivnosti PON1 u plazmi uz CRP mogu se smatrati netradicionalnim prediktivnim faktorima KV rizika (43,47). U prilog utjecaju specifične dislipidemije i upale na razvoj KV bolesti u pacijenata s RA ukazuje i istraživanje nacionalne Američke zajednice veterana zdravljva od 1998. do 2011. godine na 37.568 ispitanika. U studiji je ispitana povezanost LDL-C, HDL-C, CRP-a i SE s incidencijom hospitalizacija zbog infarkta miokarda (IM) ili cerebrovaskularnog insulta (CVI). $CRP > 2,17 \text{ mg/dl}$ te vrijednosti $SE > 47 \text{ mm/h}$ bili su povezani s povećanim rizikom za IM i CVI, što odražava važnu ulogu upale kao faktora KV rizika u RA. Veza između IM bila je signifikantna u RF (+) bolesnika (HR = 1,23, 95 % CI 1,03 – 1,48). U ovoj pretežno starijoj muškoj RA skupini nije nađena jasna povezanost između LDL-C i KV bolesti. U usporedbi s nižim HDL-C ($< 34 \text{ mg/dl}$), viši HDL-C ($\geq 54 \text{ mg/dl}$) inverzno je povezan s IM i CVI (48).

POTENCIJALNA POVEZANOST IZMEĐU CD4+CD28NULL T STANICA I RANIH ATEROSKLEROTSKIH PROMJENA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Prupalne CD4+T stanice bez kostimulacijskih molekula CD28 (CD4+CD28null T-stanice) mogu biti povezane s ranim aterosklerotskim vaskularnim događajima. Ekspanzija podskupa CD4+T-stanica kojima nedostaje površinski biljeg CD28, predisponira pacijente s RA da razviju agresivniju bolest (24). CD4+CD28null T-stanice u perifernoj krvi pacijenata s RA koreliraju sa seropozitivnošću, izvanzglobnim manifestacijama, humanom citomegalovirusnom infekcijom (HCMV) i KV bolesti (49,50). Dimitriu i sur. (51) identificirali su specifične CD4 T-stanice koje stvaraju visoke razine proinflamacijskih citokina, koje imaju sposobnost da infiltriraju nestabilne aterosklerotične plakove što može dovesti do rupture plaka. Smatra se da su CD4+ CD28 null T- stanice češće kod bolesnika sa RA u usporedbi s općom populacijom i odgovorne su za ekstraartikularne manifestacije RA, endotelnu disfunkciju i ATS. CD4+CD28null T-stanice proizvode citotoksične tvari koje mogu uništiti stanice vaskularnog endotela i oslobođiti velike količine IFN-γ, citokina koji snažno potiče aktivnost upalnih makrofaga i potiče razvoj ateroskleroze. Populacija CD4+CD28null T- stanica mala je kod

mladih i zdravih osoba, ali može biti značajan postotak T- pomoćničkih stanica u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima, osobito pacijenata s HCMV, što upućuje na zaključak da ponavljajuća aktivacija zaostalog patogena potiče proliferaciju CD4+CD28null T-stanične populacije (51). Liuzzo i sur. (52) otkrili su pozitivnu korelaciju između učestalosti CD4+CD28null T- stanica i ponavljanja akutnih koronarnih događaja. Multivarijatnom logističkom regresijskom analizom, učestalost CD4 + CD28null T-stanica bila je neovisan prediktor budućih akutnih koronarnih događaja (OR 3,01, 95 % raspon pouzdanosti 1,1-8,25; $p=0,023$). Broj proinflamatornih CD4+CD28 null T-stanica značajno je veći u bolesnika s izvanzglobnim manifestacijama i zglobnom destrukcijom (erozijama) nego u bolesnika s limitiranim zglobnim manifestacijama (49-51).

UPALA POKREĆE KOAGULACIJU I OTEŽAVA FIBRINOLIZU

Upala, koja je temeljno obilježje RA, upravlja odgovorom trombocita tako što potiče prokoagulantne i smanjuje antikoagulantne faktore i fibrinolizu (53). Tromboembolični rizik u RA nastaje zbog uske veze imunološkog i koagulacijskog sustava. Posredni dokazi ukazuju da prirođeni imunološki sustav i koagulacija dijele zajedničko evolucijsko podrijetlo što objašnjava veliku interferenciju između upalnih citokina i faktora koagulacije (54). Tijekom upale promijenjene endotelne stanice počinju eksprimirati više adhezijskih molekula i TF, te sintetizirati manje vazodilatatornog NO i trombomodulina. Nastaje neravnoteža između vazkonstriktijskih i vazodilatacijskih faktora endotela, tj. prevaga prokoagulacijskih osobina endotela. Faktori fibrinolize, kao što su: fibrinogen, tkivni plazminogen aktivator (t-PA), inhibitor aktivatora plazminogena -1 (PAI-1) povezani su s povećanim rizikom za razvoj koronarnog događaja u bolesnika s RA (53,54). Pacijenti, posebno oni s visokom aktivnošću bolesti, imaju visoki TF u plazmi kao i povećanu razinu faktora koagulacije kao što su fibrinogen, von Willebrandov faktor, faktor VIII, aktivirani faktor XIIa, te bilježe sinteze trombina (53). Peters i sur. su dokazali da je trombin aktivirajući inhibitor fibrinolize značajno viši u RA bolesnika s većom razinom upale ($CRP > 10 \text{ mg/L}$) u odnosu na bolesnike s nižim CRP-om ($CRP < 10 \text{ mg/L}$). Svi dokazi vode do zaključka da upala pomiče hemostatsku ravnotežu u protrombotično stanje u kroničnoj upalnoj bolesti kao što je RA (55). Trombociti su bitni za primarnu hemostazu i oporavak endotela. Oni imaju i ključnu ulogu u razvoju akutnog koronarnog sindroma i CV bolesti. Osim toga, sudjeluju u procesu oblikovanja i razvoja aterosklerotskih naslaga. Kada se trombociti aktiviraju, regрутiraju leukocite na mesta vaskularnog oštećenja i upale, aktiviraju komplement

i druge upalne receptore, oslobađaju citokine, kemo-kine i antibakterijske proteine (56). U tijeku su ostala istraživanja koja bi potvrdila povećava li protrombotično stanje u autoimunim bolestima rizik nastajanja tromboemboličnih i KV događaja. Odgovor na pitanje ima li potrebe i kada bolesnicima s RA dati profilaksu antikoagulantima ostaje još uvijek nepoznat (57,53).

BILJEZI SUPKLIJIČKE ATEROSKLEROZE U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Proupalna okolina i disregulacija imunološkog sustava mogu imati značajnu ulogu u pojavi ateroskleroze (ATS) u bolesnika s ranim RA (58). ATS započinje vrlo rano u RA i najčešće se razvija na karotidnim i koronarnim arterijama. Strukturna oštećenja vaskularnog sustava procjenjuju se mjeranjem debljine intime i medije karotidnih arterija (engl. *carotid intima media thickness, cIMT*) pomoću ultrazvuka (UZV) karotida (7). Mjerjenje cIMT ima nezavisnu prognostičku vrijednost za KV događaje (4,24). Izvedivost obavljanja ove procjene unutar kliničke reumatologije ili poliklinike sa specijalistom kardiologom tek treba uspostaviti (59). U prepoznavanju aterosklerotskih plakova prediktivnih za KV bolest primjenjuju se i drugi biljezi ateroskleroze kao što su protokom izazvana dilatacija (engl. *flow mediated dilatation, FMD*), augmentacijski indeks (engl. *augmentation indeks, Aix*), brzina pulsног vala (engl. *pulse wave velocity, PWV*), CT-angiografija (CTA) te kalcijski skoring koronarnih arterija (engl. *coronary artery calcification score, CAC*) (24). CAC kao mjera kalcifikacije koronarnih arterija i supkliničke ateroskleroze usko je povezan sa stupnjem aterosklerotskog plaka i snažan je prediktor KV događaja (4). Povećan cIMT, smanjeni FMD kao indikatori predkliničke endotelne disfunkcije i zadebljanja stijenki arterija povezani su s visokim razinama TNF-alfa koji je uključen u proces ubrzane ATS (25). Povezanost RA s većom učestalošću kalcifikacija koronarnih arterija potvrđila su istraživanja Gilesa i sur. (60). ATS nije ograničen samo na stvaranje plakova u velikim krvnim žilama već remeti i funkciju malih krvnih žila, ključnu za regulaciju tkivne perfuzije uključujući miokardnu perfuziju, što dodatno ubrzava KV bolest (4). Novije hibridne tehnike SPECT/CT, PET/CT I PET/MR srca omogućuju rano prepoznavanje rizičnih obilježja aterosklerotskog plaka prediktivnih za KV bolest (61).

UČINAK TERAPIJE U POBOLJŠANJU KARDIOVASKULARNIH ISHODA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Liječenje kroničnih upalnih bolesti tradicionalnim NSAR, kortikosteroidima, imunosupresivima i bi-

ološkom terapijom može utjecati na KV mortalitet i morbiditet. Iako NSAR i inhibitori ciklooksigenaze-2 (COX2 inhibitori) smanjuju upalu, samim tim i KV rizik, potreban je oprez u njihovoj primjeni, jer mogu paradoksalno povećati rizik za tromboembolijske događaje (IM, CVI, arterijska hipertenzija)(62,63). Povećan rizik tromboembolijskih događaja posljedica je poremećaja ravnoteže u sintezi vazodilatacijskog prostaciklina i trombogenog tromboksana (TXA2) koji imaju suprotan učinak na endotel. U nedavnim meta-analizama randomiziranih kontroliranih istraživanja u kojima su usporedjivani COX-2 inhibitori i tradicionalni NSAR kao što su naproksen, ibuprofen i diklofenak zaključeno je da su selektivni COX-2 inhibitori povezani sa 42 %-tним povećanim rizikom od KV događaja, ali da visoka doza naproksena nije povezana s takvim rizikom (64). U drugoj meta-analizi od ukupno 6 studija na 12.780 bolesnika u kojoj su osim placeba korišteni diklofenak, ibuprofen i paracetamol kao komparatori nađen je sličan povećani rizik. Celekoksibi su pokazali signifikantno povećani rizik za IM s omjerom vjerojatnosti OR 1,88 (95 % CI 1,15–3,08) (65,66). Rizici i koristi primjene NSAR u bolesnika s RA zahtijevaju daljnja istraživanja (3,63,67). Upotreba acetilsalicilne kiseline(ASK) u primarnoj prevenciji KV bolesti u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, kao u općoj populaciji, se ne preporučuje (1). U bolesnika koji su dugoročno liječeni visokim dozama kortikosteroida postoji povećani KV rizik, iako rizik nije zanemariv i kod primjene niskih doza. Kortikosteroidi povećavaju KV rizik zbog negativnog učinka na lipide, proizvodnju inzulina i/ili povećanja otpornosti na inzulin, te učinkom na krvni tlak i debljinu. Upotreba kortikosteroidne terapije preporučuje se samo kada je neophodna i to najniža doza tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja. Podatci iz *Medicines Monitoring Scotland National Health Service* RA baze pokazuju da bolesnici koji uzimaju više od 7,5 mg/dan prednisona imaju viši rizik za KV bolesti (RR 3,3, 95 % CI 1,56-6,69) od onih koji su uzimali niže doze (RR 1,5; 95 % CI 0,98-2,30) (26). Studija *The General Practice Research Database* pokazala je da bolesnici liječeni kortikosteroidima imaju povećani rizik za IM (OR 1,2, 95 % CI 1,11-1,29) i srčano zatajenje (OR 2,6, 95 % CI 2,46-2,87). Podatci o vezi KV bolesti, tromboembolijskih događaja i uporabe terapiji DMARD u RA su oskudni. Postoje dokazi koji podupiru smanjenje KV rizika u bolesnika s RA nakon uvođenja DMARD i anti-TNF terapije. Ovo se osobito odnosi na primjenu metotrek-sata (MTX) i antimalarika hidroksiklorokina (HCLQ). Sve meta-analize i veće opservacijske studije pokazuju da MTX i HCLQ imaju pozitivne učinke na smanjenje rizika KV bolesti, ali su potrebna daljnja istraživanja (66). Neka istraživanja pokazuju da smanjenje mortaliteta u bolesnika s RA primjenom MTX iznosi 40 %-70% (3). U 8 prospektivnih i 2 retrospektivne studije te 694 publikacija, sa 66334 sudionika i 6235 događaja,

ukupni relativni rizik (RR), od KV bolesti povezanih s MTX, bio je 0,79 ($p > 0,1$). MTX je povezan s 21 % manjim ukupnim rizikom za KV bolesti (95 % interval pouzdanosti [CI] 0,73-0,87, $p < 0,001$) i 18 % manjim rizikom za IM (95 % CI 0,71 - 0,96, $p = 0,01$). Podaci upućuju na zaključak da je upotreba MTX povezana s manjim rizikom za KV bolesti u bolesnika s kroničnom upalom (68). HCLQ, koji se vrlo često koristi za liječenje RA, poboljšava lipidni i glikemijski indeks i može smanjiti rizik od tromboembolijskih događaja (69). Studije potvrđuju da azatioprin, ciklosporin i leflunomid povisuju rizik od KV događaja za 80 % u usporedbi s MTX kao monoterapijom. Kombinirana imunomodulacijska terapija, uključujući kortikosteroидnu terapiju, učinkoviti je pristup liječenju upalnih bolesti i smanjivanju KV rizika (70).

BLOKATORI TNF-ALFA I KV RIZICI U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Uključenost proupalnih citokina u patogenezu ateroskleroze i KV bolesti u RA opravdava povećanu zainteresiranost za biološku terapiju, što je prepoznato i u EULAR-ovim preporukama. S druge strane prepoznavanje bilo kakvog rizika za razvoj KV bolesti povezanih s biološkom terapijom dodatno je otežano povećanim rizikom zbog same upalne bolesti (25). Biološki lijekovi su specifični lijekovi usmjereni na upalne citokine i primjenjuju se za liječenje umjerenog do teškog RA, ankilozantnog spondilitisa (AS), psorijatičnog artritisa (PsA), sistemskih vaskulitisa i sistemskog lupusa. Pacijenti s RA koji su na biološkoj terapiji imaju niži KV rizik u usporedbi s bolesnicima koji nisu liječeni anti-TNF terapijom. Smanjujući upalu u RA smanjivanjem razine citokina uključujući TNF-alfa, IL-6 smanjuje se i KV rizik. Anti TNF terapija može poboljšati ishode KV bolesti uključujući srčano zatajenje, no visokim dozama može pogoršati srčano zatajenje u bolesnika s umjerenim do teškim kroničnim srčanim zatajenjem. Istraživanja Jacobsona i sur. iz regionalnog registra praćenja bolesnika na antiTNF-terapiji pokazala su da dobi i spolu prilagođen relativni rizik za KV bolesti iznosi 14,0 (95 % CI 5,7 -22,4), u usporedbi s rizikom od 35,4 (95 % CI 16,5-54,4) u bolesnika bez antiTNF terapije. Ovi rezultati pokazuju da je rizik od razvoja KV bolesti niži u bolesnika s RA liječenih TNF blokatorima u odnosu na anti TNF nainve bolesnike, što je u skladu s pretpostavkom da upala doprinosi razvoju KV bolesti (71). Britanski registar (BSRBR) pokazuje smanjenje IM u bolesnika s RA koji odgovore na antiTNF terapiju u prvih 6 mjeseci u usporedbi s klasičnim DMARD-ovima. Istraživanja nisu pokazala povezanost antiTNF terapije s povećanim mortalitetom ili pojavom ishemične bolesti. Dokazano je da antiTNF terapija inhibira nastanak ate-

roskleroze u bolesnika s RA što se vidi u poboljšanoj endotelnoj funkciji i smanjenju cITM indeksa (7,25). Potrebno je istaknuti da je studija s infliksmabom (ATTACH) pokazala statistički značajno povećanje rizika svih uzroka mortaliteta i hospitalizacija zbog srčanog zatajenja u pacijenata koji su primali više od 10 mg/kg infliksimaba. Međutim, dva velika klinička ispitivanja koja su procjenjivala etanercept u liječenju kongestivnog srčanog zatajenja (RENAISSANCE, RE-COVER) nisu potvrdila ovaj učinak (72). Rezultati iz više neovisnih dugoročnih registara pružili su dodatne dokaze da je liječenje antiTNF terapijom učinkovitije u liječenju RA i umanjuje mogućnost nastajanja neželjenih KV događanja (17,62,73). U nedavnoj randomiziranoj studiji (MEASURE) nađeno je da blokada IL-6 receptora smanjuje stvaranje fibrinogena i D-dimera za više od 40 % u usporedbi s placebom. Savjetuje se oprez u vezi s korištenjem anakinre i drugih antiIL-1 terapija u ovoj bolesti, kao i u drugim stanjima gdje je opažena aberantna vaskulogeneza. Za biološku terapiju koja djeluje na IL-6, IL/12/IL-23 još uvijek nije istražen KV rizik (63,66,74). Novi podaci o regulaciji kostimulacije CD4+CD28null T- stanica u AKS značajan su napredak. Terapija inhibitornim protutijelima usmjerenih protiv TNFRSF4/9 kostimulacijskih receptora smanjuje proupalno i citotoksično djelovanje CD4CD28null T-stanica. Razumno je prepostaviti da ciljanje kostimulacije može smanjiti upalu u aterosklerozi i sprječiti destabilizaciju lezija (51). Smatra se da u pacijenata s RA budući terapijski ciljevi trebaju biti usmjereni na netradicionalne čimbenike rizika (7, 43).

UPRAVLJANJE ČIMBENICIMA KV RIZIKA

Visoka prevalencija KV faktora rizika u RA pokazuje potrebu za njihovom pojačanom kontrolom i nadzrom (61,62). U procesu upravljanja KV rizicima pojam osjetljivog bolesnika ima važno kliničko značenje. Identifikacija pacijenata s povećanim rizikom za KV bolesti i uspostava pravilnog tretmana za one s visokim rizikom najbolje smanjuju KV rizik (21). Upravljanje čimbenicima rizika zahtjeva ranu i brzu supersiju upalne sredine i čvrstu kontrolu aktivnosti bolesti te održavanje bolesti u kliničkoj remisiji. Stoga su za smanjivanje KV rizika važne preporuke za liječenje RA temeljene na dokazima i mišljenju eksperta (24). EULAR preporučuje modele ocjene rizičnosti prilagođene pacijentima s RA i KV rizikom. Ovo se odnosi na uporabu multiplicirajućeg modela SCORE (engl. *Systematic Cronary Risk Evaluation*) algoritma projenе 10-godišnjeg KV rizika u pacijenata s RA. Model KV rizika u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima dobija se množenjem skora faktorom 1,5, ako su zadovoljene 2 od 3 navedenih značajki: (trajanje bolesti >10 godina, RF ili antiCCP pozitivnost, prisutnost

ekstraartikularnih manifestacija), čime se naglašava važnost čvrste kontrole bolesti u snižavanju KV rizika (63). Multidisciplinska ekspertna radna skupina od 25 članova, uključujući pacijente iz 15 europskih zemalja, primjenom dostupnih znanstvenih dokaza uz upotrebu metode Delphi metode posuvremenila je sveukupno 25 preporuka koje obuhvaćaju 3 komplementarna područja: alate za procjenu KV rizika, podobnost pacijenata za procjenu KV rizika, strategiju liječenja i kontrolu KV rizika. Prioriteti EULAR-ovih preporuka su prije svega kampanja protiv pušenja i promjena životnog stila i navika pacijenata. Stupanj preporuka i razina dokaza u pojedinim preporukama nije se znatno mijenjala u odnosu na izvorene preporuke EULAR-a, osim u dvije, koje su unaprijeđene s razine C na razinu B, a odnose se na upotrebu kortikosteroidne terapije i prestanak pušenja. Savjetuje se fizička aktivnost 30 minuta/dan i pravilna prehrana. Za praćenje napretka može se koristiti mjerjenje indeksa tjelesne mase i/ili opseg struka. Potrebno je mjeriti krvni tlak i primijeniti adekvatnu antihipertenzivnu terapiju. Ključni čimbenik upravljanja je identifikacija bolesnika s povećanim rizikom za KV bolesti i uspostava pravilnog tretmana za one s visokim rizikom (24). Mjerjenje debljine intime i medije karotidnih arterija (cIMT), FMD te preciznija kontrola klasičnih KV faktora rizika kao što su hiperkolesterolemija i hipertenzija imaju posebno mjesto u ovim preporukama. Validirani RA-specifični modeli KV rizika još uvijek nisu objavljeni, stoga se još uvijek preporučuje primjena postojećih modela rizika. Osuvremenjuju se i preporuke o ciljevima liječenja dislipidemija te preporuke o uporabi NSAR/COXIB-a u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima kao i drugih lijekova kao što su kortikosteroidi, vitamin D i acetilsalicilna kiselina. Trenutni dokazi ne podržavaju snažnu povezanost između NSAR i KV bolesti u bolesnika s RA. Upotreba ASK za primarnu prevenciju KV događaja u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima se ne preporučuje. Kako sistemska upala povećava KV rizik, ključna je adekvatna kontrola aktivnosti bolesti u svrhu smanjivanja rizika (43,75). Sada postoji više dokaza za povećanje KV rizika u bolesnika s AS i PsA koji se mogu usporediti s RA, te bi upravljanje KV rizicima trebalo biti slično za sve tri indikacije. Dalja istraživanja rade na posuvremenjivanju trenutno najprikladnijih RA-specifičnih prediktivnih modela KV rizika u RA i prilagodbi modela rizika iz opće populacije na pacijente sa upalnim reumatskim bolestima (1,43,75).

ZAKLJUČAK

Pacijenti s reumatoidnim artritisom (RA) imaju značajno povećani rizik za nastanak KV bolesti u odnosu na opću populaciju. Ovo se naročito odnosi na pojačani rizik od infarkta miokarda (IM) i ishemijske bolesti

srca. RA ima gotovo dvostruko veću standardiziranu stopu smrtnosti, ekvivalentnu dijabetesu tipa 2. Tradicijski čimbenici rizika uobičajeni za opću populaciju ne objašnjavaju u potpunosti KV rizik u pacijenata s RA. Istraživanja pokazuju da je upala koja je temeljno obilježje RA ključna za razvoj KV rizika i neovisni je čimbenik rizika za povećanu incidenciju KV bolesti (12,13). Temeljito poznavanje složenih upalnih mehanizama u aterosklerozi, te rana primjena preventivnih mjera u bolesnika sa sistemskim upalnim bolestima od iznimne je važnosti kako bi se smanjila progresija ateroskleroze (7,23,43). Brzo smanjivanje upale, čvrsta kontrola bolesti i održavanje bolesti u kliničkoj remisiji imaju velik učinak na smanjenje KV rizika. Uporaba neinvazivnih slikovnih metoda može pomoći u detekciji rane ateroskleroze i poboljšanju osjetljivosti procjene KV rizika, ali su potrebna daljnja istraživanja o izvedivosti uvođenja ove tehnike u svakodnevni rad. Mjere poput promjene životnog stila, racionalno korištenje NSAR, COX2 inhibitora, niskih doza kortikosteroida, statina, MTX, antiTNF-terapije pridonose smanjivanju aktivnosti bolesti i posljedično smanjenju KV rizika bolesnika s RA. Preporuke EULAR-a važne su u kontroli KV rizika. Kako se ažurirane preporuke sada temelje na paneuropskom konsenzusu za očekivati je da će one olakšati upravljanje KV rizicima u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

LITERATURA

1. Nurmohamed M. SP0033 EULAR recommendation update on cardiovascular disease in RA. Ann Rheum Dis 2015;74: 9.
2. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE i sur. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1395-400.
3. Onat A, Direskeneli H. Excess cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: pathophysiology and targeted therapy. Curr Pharm Des 2012; 18: 1465-77.
4. Wu M, Zeng FF, Wang R i sur. Atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Curr Res [internet]. 2013;S5:002. doi: 10.4172/2161-1149.S5-002. Dostupno na: <http://www.omicsonline.org/atherosclerosis-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-2161-11>.
5. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(Suppl.51): S35-S61.
6. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM i sur. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis Rheum 2003; 48: 54-8.
7. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and systemic autoimmune rheumatic disorders: a suggested model of preventive strategy. Clin Rev Allergy Immunol 2013; 44: 14-22.

8. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1524-9.
9. Meek IL, Picavet HS, Vonkeman HE, Verschuren WM, van de Laar MA. Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases compared with the general population. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 210-6.
10. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM i sur. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *J Rheumatol* 2008; 35: 1009-14.
11. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 460-9.
12. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd i sur. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166: 622-8.
13. García-Gómez C, Bianchi M, de la Fuente D i sur. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop* 2014; 5: 304-11.
14. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2061-8.
15. Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1953; 249: 553-6.
16. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B i sur. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 560-5.
17. Listing J, Strangfeld A, Kekow J i sur. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008; 58: 667-77.
18. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-7.
19. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 36-40.
20. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 1309-13.
21. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 2003; 30: 1196-202.
22. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL i sur. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114: 2710-38.
23. Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 585-94.
24. van Breukelen-van der Stoep DF, Klop B, van Zebede D, Hazes JM, Castro Cabezas M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower the risk? *Atherosclerosis* 2013; 231: 163-72.
25. Roubille C, Martel-Pelletier J, Haraoui B, Tardif JC, Pelletier JP. Biologics and the cardiovascular system: a double-edged sword. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2013; 12: 68-82.
26. Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 585-94.
27. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K i sur. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 38-46.
28. Ospelt C, Camici GG, Engler A i sur. Smoking induces transcription of the heat shock protein system in the joints. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1423-6.
29. de Smit MJ, Brouwer E, Vissink A, van Winkelhoff AJ. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe* 2011; 17: 196-200.
30. Chrysanthakopoulos NA, Chrysanthakopoulos PA. Ispitivanje odnosa indeksa parodontne bolesti kod pacijenata sa sistemskim bolestima. *Acta Stomatol Croat* 2013; 47: 217-32.
31. Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1471-9.
32. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3450-7.
33. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 2002; 85: 89-99.
34. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS i sur. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 64-9.
35. Pall D, Szanto A, Farsang C. Treatment of hypertension in patients with rheumatic diseases. *Austrian J Hypertension* 2014; 18: 178-81.
36. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV i sur. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1286-98.
37. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM i sur. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 482-7.

38. Salazar J, Martínez MS, Chávez M i sur. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 605-810.
39. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
40. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-72.
41. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW i sur. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
42. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(Suppl 5): 3-11.
43. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanec Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 2143-54.
44. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq transatlantic network on atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2129-38.
45. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317-25.
46. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 11-22.
47. Bindal UD, Saxena R, Siddiqui MH, Sharma D. Correlation of paraoxonase status with disease activity score and systemic inflammation in rheumatoid arthritic patients. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: BC01-5.
48. Navarro-Millán I, Yang S, DuVall SL i sur. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 341-7.
49. Fasth AE, Snir O, Johansson AA i sur. Skewed distribution of proinflammatory CD4+CD28null T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R87.
50. Pawlik A, Ostanek L, Brzosko I i sur. The expansion of CD4+CD28- T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: R210-3.
51. Dumitriu IE, Baruah P, Finlayson CJ i sur. High levels of costimulatory receptors OX40 and 4-1BB characterize CD4+CD28null T cells in patients with acute coronary syndrome. *Circ Res* 2012; 110: 857-69.
52. Liuzzo G, Biasucci LM, Trotta G i sur. Unusual CD4+CD28null T lymphocytes and recurrence of acute coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1450-8.
53. van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 954-7.
54. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-75.
55. Peters MJ, Nurmohamed MT, van Eijk IC, Verkleij CJ, Marx PF. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and its relation with inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1232-3.
56. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482-94.
57. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd i sur. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166: 622-8.
58. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. How early is the atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev* 2010; 9: 701-7.
59. Dessein PH, Semb AG. Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1743-6.
60. Giles JT, Szklo M, Post W i sur. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther* 2009; 10;11(2):R36. doi: 10.1186/ar2641. PubMed PMID: 19284547; PubMed Central PMCID: PMC2688181
61. Fent GJ, Greenwood JP, Plein S, Buch MH. The role of non-invasive cardiovascular imaging in the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: where we are and where we need to be. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1169-75.
62. Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 585-94.
63. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D i sur. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325-31.
64. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
65. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *JR Soc Med* 2006; 99: 132-40.
66. van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 954-7.
67. Kaplan MJ. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 405-26.

68. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M i sur. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1362-70.
69. Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL i sur. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 530-4.
70. Cooper C, Bardin T, Brandi ML i sur. Balancing benefits and risks of glucocorticoids in rheumatic diseases and other inflammatory joint disorders: new insights from emerging data. An expert consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Aging Clin Exp Res* 2016; 28: 1-16.
71. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfé A i sur. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1213-8.
72. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Anti-TNF therapy against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
73. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004; 116: 305-11.
74. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med* 2013; 64: 249-63.
75. Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Castañeda S i sur. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 1-8.

S U M M A R Y

MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

M. GLASNOVIĆ^{1,2}, A. VČEV^{1,2}, E. HORVATIĆ³, Ž. KOLAK⁴, V. MATIJEVIĆ⁵, D. GJONI¹,
S. GJONI¹ and F. GJONI¹

¹*J. J. Strossmayer University in Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, ²Osijek University Hospital Centre, Department of Internal Medicine, Osijek, ³Tomislav Bardek General Hospital, Department of Pathology and Cytology, Koprivnica, ⁴Vinkovci General Hospital, Vinkovci and ⁵Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Rheumatology, Physical Medicine and Rehabilitation, Zagreb, Croatia*

Patients with inflammatory rheumatic diseases, particularly rheumatoid arthritis (RA), have a significantly increased risk of cardiovascular (CV) disease compared to the general population. This particularly refers to the increased risk of myocardial infarction and ischemic heart disease. CV events and mortality rate in RA are by 40%-50% higher as compared with general population and the risk of ischemic heart disease is slightly higher than that of stroke. The risk increase in RA is initiated by a complex interaction between traditional and non-traditional factors of CV risk, where inflammation, through direct or indirect harmful effects on vascular system, plays an important role. The inflammation in RA is crucial for the development of CV risk and is an independent risk factor for the increased incidence of CV diseases. Patients having stronger disease activity in RA have an increased risk of developing heart failure. Doctors of medicine should be aware of the high CV risk and provide good control and treatment of CV diseases in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risks, inflammation

PERIOPERACIJSKI POSTUPCI KOD BOLESNIKA NA ANTITROMBOCITNOJ I ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI

SVJETLANA DOŠENOVIC¹ i NENAD KARANOVIĆ^{1,2}

¹*Klinički bolnički centar Split, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i*

²*Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Split, Hrvatska*

Perioperacijsko zbrinjavanje bolesnika koji se liječe antikoagulantnim i antitrombocitnim lijekovima izazov je za kliničara, jer prekid njihova uzimanja dovodi do privremenog porasta tromboembolijskog rizika, a nastavak uzimanja povećava rizik krvarenja u perioperacijskom razdoblju. Potrebna je individualizirana klinička procjena rizika krvarenja i rizika tromboembolije budući da su podatci o dobrobiti nastavka naspram prekidanja liječenja ograničeni. Općenito je potrebno privremeno prekidanje antikoagulantnog i antitrombocitnog liječenja kad je rizik krvarenja velik. Kad je potrebno preporuča se prekinuti varfarin 5 dana prije planiranog zahvata, a kod bolesnika s visokim tromboembolijskim rizikom treba razmotriti uvođenje antikoagulantne terapije premoštenja. Vrijeme prekida uzimanja direktnih antikoagulansa prije planiranih zahvata kod uredne bubrežne funkcije i niskog rizika krvarenja iznosi 24 sata, a kod zahvata višeg rizika krvarenja 48 sati (dulje kod bubrežnog zatajenja). Uzimanje aspirina za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti može se nastaviti u većini ne-kardiokirurških invazivnih zahvata, a kod visokog rizika krvarenja može se prekinuti od 3. dana prije do 7. dana poslije operacije. Dvojno antitrombocitno liječenje treba nastaviti kod zahvata niskog rizika krvarenja nakon nedavno postavljenog koronarnog stenta ili nedavnog akutnog koronarnog sindroma. Ako nije moguće odgađanje zahvata visokog rizika krvarenja dok traje nužno dvojno antitrombocitno liječenje (najmanje 4 tjedna za metalni stent, 12 mjeseci za stent koji otpušta lijek), preporuča se nastaviti aspirin i prekinuti uzimanje klopidogrela ili tikagrelora 5 dana, a prasugrela 7 dana prije zahvata. Kod određenih zahvata vrlo niskog rizika krvarenja (npr. operacija katarakte, manji dentalni i dermatološki zahvati) u odabranim slučajevima nije potrebno ukidanje antikoagulantnog ili antitrombocitnog liječenja. Poslijeoperacijski nastavak uzimanja antikoagulansa i antitrombocitnih lijekova primarno određuje rizik krvarenja i postizanje zadovoljavajuće hemostaze.

Ključne riječi: antikoagulansi, antitrombotici, perioperativno, kirurški zahvat

Adresa za dopisivanje: Prof. prim. dr. sc. Nenad Karanović, dr. med.

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje

Klinički bolnički centar Split

Spinčićeva 1

21 000 Split, Hrvatska

E-pošta: nkaranov@yahoo.com

UVOD

U današnje se vrijeme sve više susrećemo s bolesnicima koji se podvrgavaju hitnom ili elektivnom kirurškom zahvatu, a liječe se antikoagulantnim i antitrombocitnim lijekovima. Antikoagulantno i antitrombocitno liječenje indicirano je za prevenciju arterijskih (ATE) i venskih tromboembolijskih (VTE) incidenata kao što su ishemski moždani udar, srčani udar, duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE). Priprema tih bolesnika za kirurški zahvat izazov je za kliničara, jer prekid uzimanja lijekova dovodi do privremenog porasta tromboembolijskog (TE) rizika, a nastavak

uzimanja povećava rizik krvarenja u perioperacijskom razdoblju. Stoga je potrebno postići ravnotežu između rizika krvarenja i rizika TE kod svakog bolesnika koji prolazi invazivni postupak (1). Cilj ovog rada je sažeti preporuke postojećih smjernica (2-4) o preoperacijskoj pripremi bolesnika liječenih antikoagulantnim i antitrombocitnim lijekovima, posebice procjenu potrebe prestanka uzimanja, vremenu prekidanja, potrebi za antikoagulantnom terapijom premoštenja i vremenu poslijeoperacijskog nastavljanja antikoagulansa i antitrombocitnih lijekova kod elektivnih zahvata te pripremu takvih bolesnika za hitne kirurške zahvate.

PREOPERACIJSKA PROCJENA

Preoperacijska procjena rizika krvarenja i rizika TE kod 3 glavne kategorije bolesnika liječenih antikoagulanima (atrijska fibrilacija – AF, mehanička srčana valvula i DVT/PE) vodi nas odluci o nužnosti prekidanja antikoagulantnog liječenja i posljedičnoj potrebi za antikoagulantnom terapijom premoštenja. Budući da ne postoji validirana stratifikacija kategorija rizika krvarenja i TE, kao ni podatci iz randomiziranih kontroliranih pokusa ili kvalitetnih opservacijskih istraživanja, preporuke se većinom temelje na mišljenju stručnjaka i kliničkom iskustvu i služe kao smjernice, ali nisu zamjena za kliničku procjenu individualnih osobina bolesnika, vrste kirurškog zahvata i prioriteta bolesnika (3).

RIZIK TROMBOEMBOLIJE

Stratifikacija perioperacijskog TE rizika tijekom prekidanja uzimanja antikoagulansa (tablica 1) svrstava bolesnike prema godišnjem riziku TE u visok (10 %), umjerjen (5 – 10 %) i nizak (< 5 %) rizik.

Tablica 1.

Stratifikacija perioperacijskog tromboembolijskog rizika. (3)

Rizik	Indikacija za liječenje varfarinom		
	Mehanički zalistak	Atrijska fibrilacija	VTE
Visok	<ul style="list-style-type: none"> Mehanički mitralni zalistak Kuglasta ili diskoidna proteza aortnog zalisika Nedavni CVI ili TIA (unutar 6 mj.) 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂ 5 ili 6 Nedavni CVI ili TIA (unutar 3 mj.) Reumatska bolest zalisika 	<ul style="list-style-type: none"> Nedavna VTE (unutar 3 mj.) Teška trombofilija (npr. manjak proteina C, proteina S ili antitrombina-III; antifosfolipidni sindrom, višestruki poremećaj)
Umjerjen	<ul style="list-style-type: none"> Dvolisna proteza aortnog zalisika + 1 ili više čimbenika rizika: AF, prethodni CVI ili TIA, hipertenzija, šećerna bolest, kongestivno srčano zatajenje, dob > 75 godina 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂ 3 ili 4 	<ul style="list-style-type: none"> VTE prije 3 – 12 mj. Ponavljajuća VTE Trombofilija osim teške (npr. heterozigotna mutacija faktora V) Aktivni malignom (liječen unutar 6 mj. ili palijativno)
Nizak	<ul style="list-style-type: none"> Dvolisna proteza aortnog zalisika bez AF-a i drugih čimbenika rizika za CVI 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂ 0 – 2 (nema CVI, TIA u anamneziji) 	<ul style="list-style-type: none"> VTE > 12 mj. i bez drugih čimbenika rizika

VTE = venska tromboembolija, AF = atrija fibrilacija, CHADS₂ skor = C kongestivno srčano zatajenje, H hipertenzija, A dob > 75, D dijabetes melitus, S prethodni moždani udar (CVI), tranzitorna ishemijačka ataka (TIA) ili tromboembolija.

*Kategoriju visokog rizika mogu predstavljati bolesnici s prethodnim CVI ili TIA prije >3 mj. i CHADS₂ skorom <5; koji su doživjeli tromboemboliju prigodom privremenog prekida antikoagulantnog liječenja; koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima visokog rizika za CVI ili druge tromboembolije (npr. zamjena srčanog zalisika, kardiotidna endarterektomija, veliki zahvati na krvnim žilama)

RIZIK KRVARENJA

Kirurški zahvati povezani s povišenim rizikom krvarenja za vrijeme perioperacijskog uzimanja antikoagulansa i antitrombocitnih lijekova su:

- urološki zahvati i postupci transuretralne resekcije prostate (TURP), resekcije mokraćnog mjehura ili ablacija tumora, nefrektomija, biopsija bubrega, prostatektomija
- implantacija srčanog elektrostimulatora ili kardioverter-defibrilatora
- resekcija polipa debelog crijeva, posebice većih (1–2 cm) sesilnih polipa
- kirurgija dobro prokrvljenih organa (npr. slezena, jetra i bubreg)
- resekcija crijeva (moguće krvarenje na anastomozu)
- veliki kirurški zahvati s opsežnom ozljedom tkiva (kirurgija tumora, proteze zglobova, rekonstrucijički zahvati u plastičnoj kirurgiji)
- kardijalna, spinalna ili intrakranijska kirurgija (3).

ODLUKA O PREKIDU UZIMANJA ANTIKOAGULANTNOG I ANTITROMBOCITNOG LIJEČENJA

Nakon procjene rizika krvarenja i TE potrebno je odlučiti o potrebi privremenog prekidanja ili nastavku uzimanja antikoagulantnih i antitrombocitnih lijekova u perioperacijskom razdoblju. Potrebna je individualizirana klinička procjena za svakog bolesnika budući da su podatci o dobrobiti nastavka naspram prekidanja liječenja ograničeni.

Općenito je potrebno privremeno prekidanje antikoagulantnog liječenja kad je rizik krvarenja velik. Kod bolesnika s visokim TE rizikom treba ograničiti vrijeme bez antikoagulantnog liječenja, a ponekad i uvesti terapiju premoštenja heparinom. Ako se bolesnik podvrgava određenim zahvatima niskog rizika krvarenja, u odabranim slučajevima nije potrebno ukidanje antikoagulacije.

Bez obzira je li nastavljeno ili privremeno prekinuto antikoagulantno liječenje, potrebno je kod svih bolesnika provesti mjere smanjenja rizika krvarenja tako da se ograniči rutinska upotreba lijekova koji utječu na funkciju trombocita (nesteroидni antireumatici za analgeziju, aspirin) na slučajevu kad dobrobit nadilazi rizik krvarenja, a bolesnicima koji u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju ne uzimaju antikoagulanse potrebno je uvesti profilaksu VTE kad god je moguće (5).

ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA PREMOŠTENJA

Prigodom perioperacijskog prekidanja uzimanja antikoagulansa kod određenih skupina bolesnika potrebno je uvesti antikoagulantnu terapiju premoštenja, to jest antikoagulantno liječenje kojim se želi smanjiti rizik ATE u bolesnika s mehaničkim zaliscima ili AF, kao i rizik od ponavljajuće tromboze u bolesnika koji su preboljeli VTE.

Iako ne postoji ujednačena definicija antikoagulantne terapije premoštenja, njome smatramo davanje kratkodje lujućeg antikoagulansa, kao što je niskomolekularni heparin (engl. *low molecular weight heparin*, LMWH) supukutano (sc) ili nefrakcionirani heparin (engl. *unfractionated heparin*, UFC) supukutano ili intravenski (iv), tijekom 10–12 dana kada zbog ukidanja dugodjelujućeg antikoagulansa (najčešće varfarina) internacionalni normalizirani omjer (INR) nije u terapijskim razinama (3).

Postoje 3 protokola antikoagulantne terapije premoštenja:

- visoke doze (terapijske doze) heparina koje se koriste za liječenje VTE ili akutnog koronarnog sindroma (npr. enoxaparin 1 mg/kg 2 x ili 1,5 mg/kg 1x/dan sc, dalteparin 100 internacionalnih jedinica (IU)/kg 2 x ili 200 IU/kg 1 x/dan sc ili UFC iv uz cilj produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) 1,5–2 puta)
- niske doze heparina, tipične za profilaksu poslijoperacijske VTE (npr. enoxaparin 30 mg sc 2 x ili 40 mg sc 1 x/dan, dalteparin 5000 IU sc 1 x/dan, UFC 5000–7500 IU sc 2 x/dan)
- intermedijarne doze heparina između terapijskih i profilaktičkih doza (npr. enoxaparin 40 mg sc 2 x/dan).

Preporuke se u dalnjem tekstu odnose na visoke doze heparina za perioperacijsku terapiju premoštenja, jer je taj protokol najviše istražen i u kliničkoj praksi se najviše koristi (3).

PROTOKOL PERIOPERACIJSKOG ZBRINJAVANJA BOLESNIKA KOJI UZIMAJU ANTIKOAGULANSE I ANTITROMBOCITNE LIJEKOVE

Potrebitno je barem 7 dana prije planiranog elektivnog zahvata procijeniti bolesnika kako bi se planirao postupak koji uključuje: predloženje kalendara prekida uzimanja varfarina i antitrombocitnih lijekova, dan početka i doziranje terapije premoštenja heparinom, potrebno testiranje koagulacije (npr. INR), provjeru koagulacije dan prije zahvata kako bi se prema potrebi

pravovremeno korigirala (mala doza vitamina K 1-2,5 mg *per os* ako je INR >1,5) i postoperacijsku procjenu hemostaze za planiranje nastavka antikoagulantnog liječenja.

VARFARIN (ANTAGONIST VITAMINA K)

Prigodom velikih kirurških zahvata ili invazivnih postupaka visokog rizika krvarenja potrebno je privremeno prekinuti uzimanje varfarina kako bi se umanjio rizik krvarenja, što ne mora biti nužno kod manjih zahvata s niskim rizikom krvarenja (3).

Preporuke. Preporuka o prestanku uzimanja varfarina 5 dana prije kirurškog zahvata (1C) temelji se na poluvremenu eliminacije od 36 h. Predlaže se nastaviti uzimanje varfarina 12 do 24 h nakon kirurškog zahvata kada je postignuta zadovoljavajuća hemostaza (2C). Antikoagulacijska terapija premoštenja se predlaže kod bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima, AF ili VTE koji imaju visoki rizik za TE incident tijekom prekidanja uzimanja antikoagulacijskog liječenja (2C), dok se za bolesnike s niskim rizikom predlaže da se ne uvodi antikoagulacijska terapija premoštenja (2C). Odluka o uvođenju antikoagulacijske terapije premoštenja u skupini bolesnika s umjetnim zaliscima, AF ili VTE i srednjim rizikom TE temelji se na individualnoj procjeni čimbenika vezanih za kirurški zahvat i samog bolesnika (3).

Pri manjim dentalnim i manjim dermatološkim zahvatima uz optimiziranje lokalne hemostaze, kao i za operaciju katarakte (2C) predlaže se nastavak uzimanja antagonista vitamina K.

Prigodom hitnih kirurških zahvata kod bolesnika koji uzimaju varfarin postupak ovisi o INR-u, postojećem krvarenju i razini hitnosti. Ako je moguće sačekati 6–8 h, preporučuje se dati 5–10 mg vitamina K iv, a kad je potrebna hitna reverzija daje se 25–50 IU/kg koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) koji sadrži sva 4 koagulacijska faktora ovisna o vitaminu K ili svježa smrznuta plazma (do 30 mL/kg), oboje s 10 mg vitamina K iv uz kontrolu INR-a i daljnju korekciju prema INR-u (5).

DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANSI

Ovu skupinu lijekova čine dabigatran, direktni inhibitor trombina i inhibitori faktora Xa apiksaban, rivaroksaban i edoksaban. Prednost direktnih oralnih antikoagulansa (engl. *direct oral anticoagulants*, DOACs) je što se zbog povoljnijeg farmakokinetičkog profila standardizirano doziraju, ne zahtijevaju rutinsko mje-

renje koagulacijskog učinka i imaju kraće poluvrijeme eliminacije (tablica 2), a samim time najčešće nije potrebno uvoditi perioperacijsku terapiju premoštenja heparinom prigodom prekida njihova uzimanja, osim u slučajevima vrlo visokog rizika poslijeoperacijske TE, kada je produljen interval prekida uzimanja lijeka (npr. nemogućnost peroralnog unosa kod ileusa) (5).

U kliničkoj uporabi postoji specifični antidot za dabigatran (idarucizumab), dok za inhibiore faktora Xa antidot još nije odobren (andeksanet), što je nedostatak u slučaju potrebe za hitnom reverzijom njihova učinka kod za život opasnog krvarenja ili potrebe za hitnim invazivnim zahvatima sa značajnim rizikom krvarenja (5). Pristup bolesnicima koji uzimaju direktnе oralne antikoagulanse u perioperacijskom razdoblju temelji se na procjeni poluvremena njihove eliminacije, bubrežnoj funkciji te riziku krvarenja i TE.

Preporuke. Bolesnici uredne bubrežne funkcije koji se podvrgavaju zahvatima niskog rizika krvarenja trebali bi prekinuti uzimati DOAC 24 h prije planiranog zahvata, a za zahvate višeg rizika krvarenja 48 h prije (2 B). Dulji vremenski interval potreban je kod smanjene funkcije bubrega (tablica 2). DOAC se može uvesti 6-12 h nakon zahvata niskog rizika krvarenja, ako je postignuta hemostaza (2C), a u slučajevima povišenog rizika krvarenja ili kada je viši rizik krvarenja neprihvatljiv, potrebno je pričekati barem 48 h nakon zahvata prije nastavljanja davanja DOAC-a (2C). Kod bolesnika s visokim rizikom tromboze treba razmotriti uvođenje profilaktičke doze antikoagulansa prije uvođenja terapijske doze DOAC-a (2D). Postojeće laboratorijske metode za procjenu djelovanja DOAC-a prigodom hitnih kirurških zahvata potrebno je tumačiti s oprezom zbog varijacija u procjeni koncentracije lijeka (2B). Uredne vrijednosti trombinskog vremena ukazuju nam na minimalnu razinu dabigatrana u cirkulaciji, ali uredne vrijednosti protrombinskog vremena i aPTT-a ne isključuju značajne koncentracije dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana (1A). Preporuča se ne izvoditi spinalnu i epiduralnu anesteziju ako se učinak DOAC-a ne može sa sigurnošću isključiti (1C). Prigodom hitnih kirurških zahvata ne preporučuje se rutinska primjena koncentrata protrombinskog kompleksa za poništavanje učinaka DOAC-a zbog nedostatka dokaza o njegovoj sigurnosti (2D). Primjena antifibrinolitika traneksamične kiseline vjerojatno smanjuje krvarenje (1C), a treba izbjegavati lijekove i koloide koji narušavaju hemostazu kod bolesnika s ostatnim djelovanjem DOAC-a (2D). Idarucizumab (5 g) treba primijeniti za reverziju učinka dabigatrana pri hitnim kirurškim i invazivnim zahvatima sa značajnim rizikom krvarenja (1C). Andeksanet, lijek za reverziju inhibitora faktora Xa, može se primijeniti kod hitnih zahvata sa značajnim rizikom krvarenja, ako je dostupan (2C) (2).

Tablica 2.
Preporuka vremena prekidanja uzimanja direktnih oralnih antikoagulansa u perioperacijskom razdoblju. (2)

Bubrežna funkcija (klirens kreatinina, mL/min)	Poluvijek (h)	Niski rizik krvarenja (h)	Visoki rizik krvarenja (h)
Dabigatran			
≥80	13	24	48
50-80	15	24-48	48-72
30-50	18	48-72	96
Rivaroksaban			
≥30	9	24	48
<30		48	72
Apiksaban			
≥30	8	24	48
<30		48	72
Edoksaban			
≥30	10-14	24	48
<30		48	72

ANTITROMBOCITNI LIJEKOVI

Ovi su lijekovi ključni u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, posebice klopidogrel nakon ishemijske cerebrovaskularne bolesti i dvojno antitrombocitno liječenje akutnog koronarnog sindroma kombinacijom aspirina i antagonista ADP receptora (npr. klopidogrel, tikagrelor, prasugrel). Najkraće trajanje dvojnog antitrombocitnog liječenja nakon postavljanja stenta ovisi o vrsti stenta te iznosi od 4 tjedna (metalni stent) do 12 mjeseci (stent koji otpušta lijek). Prerano ukidanje antitrombocitnih lijekova može izazvati teške posljedice (npr. trombozu stenta) tako da dobrobit liječenja nadilazi povišeni rizik krvarenja. Postupak s bolesnicima liječenima antitrombocitnim lijekovima koji se podvrgavaju invazivnim postupcima je složen, što se posebice odnosi na dvojno liječenje.

Preporuke. Uzimanje aspirina može se nastaviti u perioperacijskom razdoblju kod većine nekardiokirurških invazivnih zahvata (uključujući spinalnu i epiduralnu anesteziju) ako se uzima za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti, ali kod visokog rizika krvarenja može se prekinuti njegovo uzimanje od 3. prijeoperacijskog do 7. poslijeoperacijskog dana bez štetnih posljedica (2C). Aspirin se može nastaviti kod aortokoronarnog premoštenja (1B). Smatra se da se bolesnike koji uzimaju klopidogrel i zadobiju prijelom kuka može rano operirati (1B). Ne preporučuje

se rutinska transfuzija trombocita bolesnicima koji uzimaju antitrombocitne lijekove prigodom hitnih zahvata niskog rizika krvarenja (2C) (2).

Za hitne zahvate visokog rizika krvarenja kod bolesnika koji uzimaju antitrombocitne lijekove preporuča se sljedeće: budući da je dvojbena dobrobit transfuzije trombocita treba razmotriti prijeoperacijsko iv davanje traneksamične kiseline (2C); ako unatoč tome postoji veliko perioperacijsko krvarenje ili je procijenjeni rizik krvarenja vrlo visok, treba razmotriti davanje 2 doze koncentrata trombocita. To bi moglo popraviti hemostazu, ako su prošla barem 2 h od uzimanja aspirina, ali je moguće da i veće doze trombocita 12-24 h nakon zadnje doze klopidogrela imaju slabiji učinak (2C). Za zahvate niskog rizika krvarenja trebalo bi nastaviti dvojno antitrombocitno liječenje, ako je bolesnik nedavno prebolio akutni koronarni sindrom ili mu je nedavno postavljen koronarni stent (1C). Kada je moguće, planirane zahvate visokog rizika krvarenja potrebno je odgoditi dok traje nužno dvojno antitrombocitno liječenje, a ako nije moguće odgađanje, treba nastaviti aspirin i prekinuti uzimanje 2. lijeka (klopidogrel ili tikagrelor 5 dana, prasugrel 7 dana prije zahvata) (1C). Prigodom prekidanja oralnog ADP antagonistu moguće je uvođenje iv terapije premostenja antitrombocitnog liječenja kratkodjelujućim inhibitorima IIb/IIIa receptora u bolesnika s osobito visokim trombotskim rizikom. (2).

Dodatak. Razina dokaza (GRADE mrežna stranica <http://www.gradeworkinggroup.org>) (6):

Snaga preporuke

Razina 1 (jaka) – korist je pouzdano veća od rizika (preporučuje se)

Razina 2 (slaba) – korist je vjerojatno veća od rizika ili su dobrobiti i rizici podjednaki (predlaže se)

Kvaliteta dokaza

A – visoka, B – umjerena, C – niska, D – vrlo niska

LITERATURA

1. Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1392-403.
2. Keeling D, Tait RC, Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol* 2016; 175: 602-13.
3. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA i sur. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest* 2012; 141: e326S-e50S.
4. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC i sur. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (treće izdanje). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 64-101.
5. Lip G, Douketis J. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. 2018 [Ažurirano ožujak 23, 2018; citirano travanj 2018]; Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-patients-receiving-anticoagulants>.
6. GRADE working group. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). [Citirano travanj 2018]; Dostupno na: <http://www.gradeworkinggroup.org>.

S U M M A R Y

PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT MEDICATION

S. DOŠENOVIĆ¹ and N. KARANOVIĆ^{1,2}

¹*Split University Hospital Centre, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care and*

²*University of Split, School of Medicine, Split, Croatia*

Perioperative management of patients receiving anticoagulant and antiplatelet therapy poses a challenge to clinicians who need to balance the increased thromboembolic risk during temporary anticoagulant interruption with the increased risk of bleeding with continuing antithrombotic treatment. An individualized approach to each patient is necessary when making decisions on perioperative anticoagulant and antiplatelet management due to the limited existing evidence base. As a general guideline, it is necessary to interrupt anticoagulation for high bleeding risk procedures. Warfarin, when indicated, should be stopped for 5 days before an elective procedure, and bridging anticoagulation should be considered for patients with a high thromboembolic risk. Direct oral anticoagulants should not be taken for 24 h before low bleeding risk procedures and 48 h before planned higher bleeding risk procedures in individuals with normal renal function (longer with renal impairment). Aspirin, if used for secondary prevention of cardiovascular disease, can be continued for the majority of invasive non-cardiac procedures, although it can be omitted from 3 days before to 7 days after the procedure if the bleeding risk is high. For low bleeding risk procedures, dual antiplatelet therapy (DAPT) should not be interrupted in patients with a recent acute coronary syndrome or coronary artery stent. Patients on DAPT undergoing high bleeding risk procedures that cannot be delayed during the minimum duration of treatment (4 weeks for a bare metal stent, 12 months for a drug-eluting stent) should continue using aspirin and stop clopidogrel or ticagrelor 5 days before or prasugrel 7 days before planned surgery. Anticoagulant and antiplatelet therapy should be continued in patients undergoing certain minor procedures with minimal bleeding risk (e.g., cataract surgery, dental or minor dermatologic procedures). Postoperative anticoagulant and antiplatelet re-initiation depends primarily on the perceived bleeding risk and adequate hemostasis.

Key words: anticoagulants, platelet aggregation inhibitors, perioperative, surgical procedures

SUOSJEĆAJNOST KAO DODANA VRIJEDNOST ZDRAVSTVENE SKRBI

IVAN ŠKLEBAR¹ i DUŠKA ŠKLEBAR²

¹*Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb,*

¹*Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb, ¹Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, ^{1,2}Veleučilište u Bjelovaru, Bjelovar, i ²Klinička bolnica Merkur, Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac, Zagreb, Hrvatska*

Tijekom posljednjih godina objavljen je veliki broj radova koji proučavaju učinke različitih emocionalnih interakcija između zdravstvenih djelatnika i bolesnika na ishode liječenja, cijenu ukupne skrbi te učinke na same zaposlenike u zdravstvu. Interes za ovo područje dijeli i šira javnost zbog raširenog mišljenja kako se suvremena medicina suviše depersonalizirala i distancirala od emocionalne uključenosti i suosjećajnosti. Tako nastaje nova znanstvena disciplina „kompasionomika“ (engl. *Compassionomic*) koja proučava mehanizme djelovanja i učinke na ishod liječenja suosjećajnog pristupa u zdravstvenoj skrbi. Istraživanja ukazuju da se pozitivni učinci na ishod bolesnika liječenih u okruženju koje njeguje kulturu suosjećajnosti i brižnosti postižu većim stupnjem povjerenja, time snažnijom mobilizacijom neuro-endokrinih i imunoloških mehanizama obrane te boljim pridržavanjem terapijskih preporuka. Time se poboljšava kvaliteta te istovremeno smanjuje cijena liječenja. Pritom je važno definirati pojam suosjećajnosti (engl. *Compassion*) koji u ovom kontekstu znači ne samo suosjećanje s patnjom (empatiju) već i spremnost aktivnog činjenja da se pacijentu pomogne. Preliminarna istraživanja pokazuju da bolji ishod liječenja kao rezultat većeg emocionalnog i stručnog angažmana zdravstvenim djelatnicima dolazi kao nagrada koja im pruža ispunjenje i time ukupno manji stres izgaranja. Ovakav koncept u mnogome je još hipotetičan. Međutim, ako su pretpostavke o „multiplicirajućem“ pozitivnom učinku suosjećajnosti na sve zainteresirane strane zdravstvenog sustava točne, tada se nameće potreba kreiranja i provedbe odgovarajućih edukacijskih programa, kako bi se osnažio terapijski pristup koji uključuje aktivnu suosjećajnost. Učinkovitost takvih programa može se mjeriti pomoću odgovarajućih alata koji mjere indikatore zadovoljstva pacijenata, zdravstvenih djelatnika i trećeg sektora kao i indikatore ishoda liječenja čime ulazimo u područje medicine utemeljene na dokazima. Suosjećajni pristup u liječenju svoje mjesto ima u svakoj medicinskoj djelatnosti, kako kurativno tako i paliativno, jer u svojoj biti njeguje holistički pristup s bolesnikom u središtu, s punom društvenom odgovornošću i visokim moralnim i etičkim standardima struke.

Ključne riječi: suosjećajnost, empatija, suosjećajni pristup u zdravstvenoj skrbi, „kompasionomika“

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. prim. Ivan Šklebar, dr. med.
Klinička bolnica Sveti Duh
Sveti Duh 64
10 000 Zagreb, Hrvatska
Mob. 091 279 2203
E-pošta: isklebar@gmail.com

UVOD

Razvoj tehnologije, sve naglašenija orientacija prema materijalnom i sve brži tempo života ozbiljna su prijetnja očuvanju tradicionalnih vrijednosti koje ljudska zajednica baštini kao moralni i etički kodeks filozofije življenja, religijskih sustava i kulture naše civilizacije općenito. Djelatnost zdravstva jedna je od onih koja se najbrže tehnološki razvija i gdje je prijetnja od dehumanizacije našeg odnosa sram oboljelih kao naj-

vulnerabilnijeg segmenta društva posebno naglašena. Upozorenja u medijima i različitim udrugama kako se suvremena medicina previše depersonalizirala i distancirala od emocionalne uključenosti i suosjećajnosti potaknula su zdravstvene djelatnike na opsežna istraživanja ovog problema (1,2). Pokazalo se da deklarirani kopernikanski obrat u medicini kojim se bolesnika postavlja u središte zdravstvenog sustava nije moguće ostvariti bez suosjećajnog pristupa u zdravstvenoj skrbi (engl. *compassionate care*) te se suosje-

čajnost pojavljuje kao presudni element pozitivnog ishoda i dodana vrijednost našem znanju i vještinama u dijagnostici i liječenju. Proučavanje spomenutih dobrobiti, njihovih mehanizama djelovanja i učinaka na ishode liječenja rezultiralo je nastankom nove znanstvene discipline nazvane „kompasionomika“ (engl. *compassionomic*) (3). Poput ergonomike ili ekonomike zdravstva kompasionomika se pojavljuje kao novi pojam kojim se želi obuhvatiti kompleks teorije, prakse te naročito sve brojnijih znanstvenih istraživanja na području suosjećajnosti.

DEFINICIJA POJMOVA

Kada govorimo o suosjećajnosti u medicini potrebno je razgraničiti značenje pojma suosjećajnost u odnosu na neke srodne pojmove kao što su empatija ili milosrđe. Naime, suosjećajnost (engl. *compassion*) u ovom kontekstu znači ne samo suosjećanje s patnjom već i spremnost aktivnog činjenja da se pacijentu pomogne. Za razliku od toga, pojam empatija (engl. *empathy*), koji se često rabi kao istoznačnica za pojam suosjećanja, odnosi se samo na razumijevanje i dirnutost tuđim emocionalnim stanjem. Pojednostavljeno, empatija bi značila osjećaje, a suosjećajnost je aktivna empatija koja osim osjećaja sadrži i aktivnosti kojima se poduzima nešto kako bi se onome s kime suosjećamo i pomoglo (4-6). Milosrđe pak pripada području religije i predstavlja jedan od središnjih biblijskih pojmove (6). Opisane karakteristike suosjećajnosti prvi je jasno definirao Lazarus 1991. (4). U međuvremenu poimanje suosjećajnosti u medicini evoluiralo je te se danas smatra da ono sadrži sljedeće bitne odrednice: prepoznavanje patnje kod druge osobe, razumijevanje univerzalnosti ljudske patnje, osjećaj emocionalne bliskosti s osobom koja pati, toleriranje vlastitih teških osjećaja koji se mogu pojaviti (nelagoda, frustracija, ljutnja) i djelovanje ili motiviranost da se pomogne osobi koja pati (5,7). Ovako definiran pojam suosjećajnosti sadrži važne elemente ili zaštitne mehanizme kako osoba koja suosjeća i pomaže onome koji pati ne bi sagorjela zbog predubokog uživljavanja u emocionalno stanje onoga koji pati. Ta presudna i važna sposobnost očuvanja vlastitog integriteta, naročito važna u zdravstvenih djelatnika, razumijevanjem univerzalnosti ljudske patnje te nošenjem s vlastitim teškim osjećajima nazvana je samosuosjećanjem ili suosjećanjem prema sebi (engl. *self-compassion*) (5,8). Još jedan pojam koji se u literaturi često spominje u svezi suosjećajnosti i empatije je sažaljivost (engl. *sympathy*) koju se definira kao odgovor na nečiju tešku situaciju temeljen na sažaljenju, ali lišen osjećaja razumijevanja i uz samozaštitnu emocionalnu isključenost (9). Takav odnos pacijenti doživljavaju demoralizirajućim, jer ih dovodi u depresiju i stanje samosažalijevanja (9).

SUOSJEĆAJNOST I MEDICINA TEMELJENA NA ZNANSTVENIM ČINJENICAMA

Iskustvene spoznaje o blagotvornom učinku suosjećajnog pristupa bolesnicima koje potvrđuju brojni kliničari svoju potvrdu nalaze u sve brojnijim istraživanjima. Time suosjećajnost iz područja empirije ulazi u domenu medicine temeljene na znanstvenim činjenicama (*Evidence-based medicine, EBM*). Za utemeljenost na znanstvenim činjenicama nužno je razviti alate kojima će se suosjećajnost u zdravstvenoj skrbi moći objektivno mjeriti procjenom svih gore opisanih sastavnica pojma suosjećajnosti. U tu svrhu razvijeno je nekoliko ljestvica poput *Compassionate Care Assessment Tool* (CCAT), *Consultation and Relational Empathy* (CARE) Measure, ili *Schwartz Center Compassionate Care Scale* (SCCS) (10-12). Analiza pokazuje da ni jedna u potpunosti ne obuhvaća pitanja povezana sa svih pet sastavnica pojma suosjećanje te se javlja potreba za novim sveobuhvatnim alatom ili adaptacijom postojećih kako bi se moglo procjenjivati ukupnu razinu suosjećajnosti, uspoređivati rezultate, uvoditi mjere poboljšanja i podizanja kvalitete zdravstvene skrbi te usmjeravalo edukacijske programe za stjecanje znanja i vještina suosjećajnog pristupa u zdravstvenoj skrbi. Konstruktori spomenutih upitnika i sami su svjesni tih činjenica te je ljestvica CARE Measure koja je i najstarija među njima, konstruirana 2004., revidirana 2012, a iz ljestvice SCCCS izostavljana su pojedina pitanja u kasnijim istraživanjima te se došlo do 12 pitanja (10,12). Uvidom u rang po važnosti za pacijente ovih 12 ponuđenih odrednica suosjećajne skrbi najviše su rangirane kategorije *Gledati u vama osobu, a ne bolest; Saslušati vas pažljivo; Pokazivati poštovanje prema vama; vašoj obitelji i osobama koje su vam važne; Zadobiti vaše povjerenje; Uključivati vas u sve važne odluke o vašem liječenju*, dok je na posljednjem mjestu kategorija *Provoditi dovoljno vremena s vama*. To svakako nije slučajno, jer pitanje vremena uvelike ovisi o organizaciji rada i obujmu posla zdravstvenog osoblja, a manje o suosjećajnosti koju pacijenti detektiraju kao kvalitativnu dimenziju odnosa neovisnu o količini vremena koje im biva posvećeno (12). Unatoč uočenim nedostatcima postojećih ljestvica za procjenu suosjećajnosti, manjku nekih kategorija koje se ispituju, a suvišku drugih, većina ih ipak solidno detektira najvažnije elemente suosjećajnosti te je u kombinaciji s postojećim alatima za mjerjenje ishoda liječenja (npr, *patient-reported outcome measures, PROM*) moguće s visokom razinom sigurnosti zaključivati o pozitivnim učincima suosjećajnog pristupa u zdravstvenoj skrbi na ukupni rezultat liječenja (3,13).

SUOSJEĆAJNOST U KLINIČKOJ PRAKSI I EDUKACIJI

Pozitivni učinci na ishod bolesnika liječenih u okruženju koje njeguje kulturu suosjećajnosti na koje ukazuju dosadašnja istraživanja najvjerojatnije se postižu većim stupnjem povjerenja između liječnika i drugih zdravstvenih profesionalaca te samih bolesnika u čemu važnu ulogu ima kvaliteta verbalne i neverbalne komunikacije (14). Suosjećajna skrb povezuje se sa snažnjom mobilizacijom neuro-endokrinih i imunoloških mehanizama obrane koji mogu doprinijeti bržem i potpunijem ozdravljenju ili ublažavanju simptoma bolesti (1,2,14). Također je zapaženo i puno bolje pridržavanjem terapijskih preporuka što je također važno za postizanje terapijskih ciljeva (15). Ovi pozitivni učinci odražavaju se i na smanjenje dužine ili broja hospitalizacija, a time i smanjenje cijene liječenja (15,16). Premda se čini da pristup pacijentima s više emocija i suosjećajnosti vodi zdravstvene radnike brže u sindrom izgaranja, preliminarna istraživanja pokazuju suprotno. To se tumači činjenicom da bolji ishod liječenja kao rezultat većeg emocionalnog i stručnog angažmana zdravstvenim djelatnicima dolazi kao nagrada koja pruža ispunjenje njihovog ljudskog i profesionalnog poslanja, njihovih moralnih i etičkih vrednota što u konačnici uzrokuje to manji stres izgaranja što je viši stupanj njihove suosjećajnosti u skrbi koju pružaju (18,19).

Sve navedeno čini okosnicu teorije o „multiplicirajućem“ pozitivnom učinku suosjećajnosti na sve zainteresirane strane oko zdravstvenog sustava koji se očituje većom sigurnošću bolesnika i boljim ishodima zdravstvene skrbi uz istovremeno smanjenje troškova liječenja i veće zadovoljstvo u radu zdravstvenih radnika svih profila (20). Ako je ta teorija točna, tada se nameće potreba kreiranja i provedbe odgovarajućih edukacijskih programa kojima bi se izgradio i osnažio terapijski pristup prožet kulturom aktivne, djelatne suosjećajnosti. Učinkovitost takvih programa može se mjeriti pomoću opisanih alata koji mjere indikatore zadovoljstva pacijenata i zdravstvenih djelatnika te trećeg sektora u kombinaciji s objektivnim indikatorima ishoda te troškova liječenja (3,12,13,21). Ovakav koncept u mnogome je još hipotetičan i baziran poglavito na opservacijskim studijama. Kompasionomika nastoji ovo područje učiniti predmetom ozbiljne znanstvene ekspertize u čemu sve više i uspijeva. U tom kontekstu vrlo je interesantno istraživanje provedeno na skupini od 99 specijalizanata koji su prošli tečaj unaprjeđenja empatije, a rezultat je procjenjivan upitnikom CARE što su ga ispunjavali pacijenti prije i nakon tečaja. Rezultat je pokazao statistički značajno poboljšanje CARE skora, bolje znanje o neurobiologiji empatije kod polaznika tečaja te njihovo bolje prepoznavanje emocija kod bolesnika (22). Osim što jasno pokazuju da se empatija i suosjećajnost mogu usvojiti

edukacijom, istraživanja na ovom području pokazuju i to da empatija i suosjećajnost zaista nisu istoznačni pojmovi, jer je funkcionalnom magnetskom rezonancijom dokazano da se poučavanjem empatije aktivira jedni, a poučavanjem suosjećajnosti (u smislu aktivne suosjećajnosti, kako smo je definirali prethodno) drugi centri u mozgu (23).

Teorijske spoznaje iz opisanih i brojnih drugih istraživanja potaknule su pokretanje projekata usmjerenih prema poboljšanju suosjećajnog pristupa u pružanju zdravstvene skrbi koji daju prve rezultate (24,25). Ti rezultati ukazuju na potrebu redizajna edukativnih programa dodiplomske i poslijediplomske nastave, važnost mobilizacije struke u kreiranju „kulture suosjećajnosti“ kao profesionalnog imperativa te presudnu ulogu upravljačkih struktura, takožvanog „leadership-a,“ bez čijeg prihvatanja i poticaja takve inicijative ne mogu biti uspješno implementirane (24,25).

ZAKLJUČAK

Suosjećajnost zdravstvenih radnika svih profila važna je u svakom segmentu zdravstvene skrbi koju pružaju, a naročito kada su pacijenti djeca, trudnice ili umirući bolesnici. Tako u palijativnoj skrbi, s obzirom na visoku vulnerabilnost bolesnika koji se približavaju kraju života, suosjećanje i ljudska toplina su *conditio sine qua non* pristupa prema pacijentima i njima bliskim osobama. Aktivna suosjećajnost svoje mjesto ima u svakoj medicinskoj djelatnosti, jer u svojoj biti nječe holistički pristup s bolesnikom u središtu, s punom društvenom odgovornošću i visokim moralnim i etičkim standardima struke. Budući da se zdravstveni sustavi, pa tako i naš, nalaze u stalnom procjepu između potreba i mogućnosti, spoznaje o višestrukim pozitivnim učincima suosjećajnosti pružaju novu nadu za racionalizaciju i održivost zdravstvenog sustava te njegov daljnji razvoj u smjeru sve veće humanizacije.

LITERATURA

1. Lown BA, Rosen J, Marttila J. An Agenda For Improving Compassionate Care: A Survey Shows About Half of Patients Say Such Care is Missing. Health Affairs 2011; 30(9): 1772
2. Trzeciak S, Roberts BW, Mazzarelli AJ. Compassionomics: Hypothesis and Experimental Approach. Medical Hypotheses 2017; 107: 92-7.
3. Lazarus RS. Emotion and adaptation. Oxford: Oxford University Press, 1991.
4. Strauss C, Lever TB, Gu J i sur. What is compassion and how can we measure it? A review of definitions and measures. Clin Psychol Rev 2016; 47: 15-27.

5. Vuković D, Bošnjaković J. Empatija, suosjećanje i milosrđe: psihološke i teološke perspektive. Bogoslovska smotra 2016; 86(3): 731-56.
6. Goetz JL, Keltner D, Simon-Thomas E. Compassion: An Evolutionary Analysis and Empirical Review. *Psychol Bull* 2010; 136(3): 351-74.
7. Neff KD. Self-compassion: An alternative conceptualization of a healthy attitude toward oneself. *Self and Identity* 2003; 2(2): 85-101.
8. Sinclair S, Beamer K, Hack TF i sur. Sympathy, empathy, and compassion: A grounded theory study of palliative care patients' understandings, experiences, and preferences. *Palliative Med* 2017; 31(5): 437-47.
9. Mercer S. The Consultation and Relational Empathy [CARE] Measure. 2004;[2 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.caremeasure.org>. Datum pristupa informaciji 14. veljače 2019.
10. Burnell L, Agan DL. Compassionate Care: Can it be Defined and Measured? The Development of the Compassionate Care Assessment Tool. *Int J Caring Sci* 2013; 6(2): 180-87.
11. Lown BA, Muncer SJ, Chadwick R. Can compassionate healthcare be measured? The Schwartz Center Compassionate Care Scale. *Patient Educ Couns* 2015; 98(8): 1005-10.
12. Lown BA, Dunne H, Muncer SJ. How important is compassionate healthcare to you? A comparison of the perceptions of people in the United States and Ireland. *J Res Nurs* 2017; 22: 60-7.
13. National Institutes of Health. PROMIS - dynamic tools to measure health outcomes from the patient perspective. [web stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/overview>. Datum pristupa informaciji 15. veljače 2019.
14. Cameron RA, Mazer BL, DeLuca JM, Mohile SG, Epstein RM. In search of compassion: a new taxonomy of compassionate physician behaviours. *Health Expectations* 2013; 18: 1672-85.
15. Flickinger TE, Saha S, Roter D i sur. Clinician empathy is associated with differences in patient-clinician communication behaviors and higher medication self-efficacy in HIV care. *Patient Educ Couns* 2016; 99(2): 220-6.
16. Bertakis KD, Azari R. Patient-Centered Care is Associated with Decreased Health Care Utilization. *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 229-39.
17. Boulding W, Glickman SW, Manary MP, Schulman KA, Staelin R. Relationship between patient satisfaction with inpatient care and hospital readmission within 30 days. *Am J Manag Care* 2011; 17(1): 41-8.
18. Thiroux B, Birault F, Jaafari N. Empathy Is a Protective Factor of Burnout in Physicians: New Neuro-Phenomenological Hypotheses Regarding Empathy and Sympathy in Care Relationship. *Front Psychol* 2016; 27: 763.
19. Hunsaker S, Chen HC, Maughan D, Heaston S. Factors That Influence the Development of Compassion Fatigue, Burnout, and Compassion Satisfaction in Emergency Department Nurses. *J Nurs Scholarship* 2015; 47(2): 186-94.
20. Sikka R, Morath JM, Leape L. The Quadruple Aim: care, health, cost and meaning in work. *BMJ Qual Saf* 2015; 24: 608-10.
21. Aiken LH, Sermeus W, Van Den Heede K i sur. Patient safety, satisfaction and quality of hospital care: cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. *BMJ* 2012; 344: e1717.
22. Riess H, Kelley JM, Bailey RW, Dunn EJ, Phillips M. Empathy training for resident physicians: A randomized controlled trial of a neuroscience-informed curriculum. *J Gen Internal Med* 2012; 27: 1280-6.
23. Klimecki OM, Leiberg S, Ricard M, Singer T. Differential pattern of functional brain plasticity after compassion and empathy training. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9(6): 873-9.
24. Lang, D, Hoey C, Whelan M, Price G. "The introduction of "What Matters to You": a quality improvement initiative to enhance compassionate person-centered care in hospitals in Ireland. *Int J Integrated Care* 2017; 17(5): 1-8, DOI: dx.doi.org/10.5334/ijic.3765
25. Dewar B, Nolan M. Caring about caring: Developing a model to implement compassionate relationship centered care in an older people care setting. *Int J Nurs Studies* 2013; 50(9): 1247-58.

S U M M A R Y

COMPASSION AS THE ADDED VALUE OF HEALTH CARE

I. ŠKLEBAR¹ and D. ŠKLEBAR²

¹*Sveti Duh University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine, Zagreb, 1Croatian Catholic University, Zagreb, ¹Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, School of Medicine, Osijek; ^{1,2}Bjelovar University of Applied Sciences, Bjelovar and ²Merkur University Hospital, Vuk Vrhovac University Hospital, Zagreb, Croatiaa*

In the past few years, there were many papers in the biomedical literature studying the effects of various emotional interactions between healthcare professionals and patients regarding treatment outcomes, total cost of care and effects on healthcare workers themselves. The interest in this area is also shared by the wider public because of the widespread belief that modern medicine has become depersonalized and distant from emotional involvement and compassion. Today, there is considerable evidence from relevant research suggesting that compassionate care brings additional value to therapeutic procedures. The study of these benefits, their mechanisms of action and effects on treatment outcome, as well as on healthcare providers is called ‘compassionomics’. Compassion in this context means not only emotional response to the other’s suffering, but also the willingness to help the patient. By contrast, the term empathy, often used as a synonym of the concept of compassion, refers only to understanding and being affected with the other’s suffering. Positive effects on the outcome of patients treated in an environment that fosters a culture of compassionate care are likely to be achieved through a greater degree of trust between physicians and other healthcare professionals and patients, resulting in stronger mobilization of neuroendocrine and immune defense mechanisms that can contribute to healing or alleviating the symptoms of the disease. Better compliance to therapeutic recommendations has also been noted. These favorable effects are also reflected in reducing the length of hospital stay and frequency of readmission, thus reducing the cost of treatment. Although it may seem that relationship to patients involving more emotion and compassion would lead healthcare workers faster to burnout syndrome, preliminary research suggests the opposite. It is interpreted by the fact that better outcome of treatment as a result of the more emotional and professional involvement of healthcare professionals comes as a reward that provides fulfillment of their human and professional mission and thus ultimately causes less pronounced burnout syndrome. All of this is the backbone of the theory of ‘multiplying’ the positive effect of compassion on all stakeholders in healthcare. If this theory is correct, then there is the need for creation and implementation of appropriate educational programs through which a therapeutic approach based on the culture of active and effective compassion will be designed. The effectiveness of such programs can be measured by appropriate tools that measure patient satisfaction, satisfaction of healthcare professionals and other interested parties. More objective indicators can be obtained by measuring the outcome of treatment, thus entering the sphere of the evidence-based medicine. In many aspects, this concept is still hypothetical and based in particular on observational studies. Compassionomics strives to make this area a subject of serious scientific expertise in which it is increasingly successful. Active compassion has its place in every medical activity, both curative and palliative, because it cares for the holistic approach with the patient in the center, with full social responsibility and high moral and ethical standards of profession. Since all healthcare systems, including ours, are constantly in the midst of increased needs and limited resources, the understanding of the multiple positive effects of compassion offers new hope for rationalization and sustainability of the healthcare system and its further development in the direction of increasing humanity.

Key words: compassion, empathy, compassionate healthcare, compassionomics

URINARY TRACT INFECTIONS IN THE ELDERLY. THE EFFECT OF REDUCING THE AGE CRITERIA IN A GERIATRIC SERVICE

LUZ VIVIANA PUERTO RODRÍGUEZ¹, MIGUEL ANGEL RIVERO NAVARRO²,
CYNTHIA DESIREE LÓPEZ ESTRADA³ and HUGO MENDIETA ZERÓN^{3,4}

¹Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia, ²Centro Médico ISSEMyM, Metepec, Estado de México, ³Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico (UAEMex) and ⁴Asociación Científica Latina A.C. and Ciprés Grupo Médico S.C. (CGM)

Introduction: Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common community-acquired infections in older adults. **Methodology:** This was a retrospective and descriptive study carried out in a Mexican Geriatric Service from January 2013 to December 2015. Demographic characteristics of patients were recorded including age, gender, cause of disease, urine culture, microorganism identification and antibiogram. The objective of this study was to describe the situational status of microbial antibiotic resistance in the elderly after reduction of the age criteria to be treated in a geriatric service. **Results:** One hundred and eighty-two geriatric patients (74 males mean age 81.5 ± 13.5 years and 108 females mean age 81.5 ± 11.5 years) with positive urine culture for one or more microbial identification and antibiograms were included in the analysis. The most common isolations were positive for *Escherichia coli* BLEE, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* and *Klebsiella pneumoniae*. After widening of the age range to enter the geriatric service (in 2015), there was a reduction in total cases of *Escherichia coli* BLEE and an increase for *Escherichia coli*. **Conclusion:** In our study, a growing increase of *E. coli* BLEE was recorded, however, at the same time, it was possible to confirm that the majority of cases of this bacterium showed resistance to β -lactams, cephalosporins of different generations, quinolones and sulfas, demonstrating that it is becoming a public health problem.

Key words: amikacin, carbapenems, elderly, resistance, sensitivity, urinary tract infection

Address for correspondence: Hugo Mendieta Zeron, MD, PhD
 Felipe Villanueva Sur 1209
 Col. Rancho Dolores
 50170 Toluca, Mexico
 Phone/Fax: (+52) (722) 276 5540
 E-mail: mezh_74@yahoo.com

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common community-acquired infections in older adults and their prevalence increases with age. As the number of elderly people tends to increase, this type of infection will increase in the future, making it imperative to improve diagnosis and treatment since aging causes alterations in the mechanisms of defense against infections (1,2).

Urinary tract infections are those infections for which ever more money is invested for their treatment since they are most prevalent in the general population, as well as in the geriatric population, and also are the most common cause of bacteremia (3). It is worth noting that the overall number of medical visits for UTIs

is twice higher among women of all ages compared with men (4).

Urinary tract infections are mostly generated by gram-negative bacteria and risk factors have been described extensively, such as cardiovascular disease (CVD), cognitive and/or functional impairment, bladder catheters, and previous antimicrobial treatment (5,6). The main routes of infection are ascending, hematogenous and contiguity (7,8).

In women, the urethral pathway accounts for most of UTIs, whereas in men these infections are often complicated. It is recognized that the pathogenesis of UTIs in the elderly is associated with physiological changes caused by the aging itself (9,10).

Comorbidity is the main predisposing factor for bacteriuria in the elderly. In this line, the most frequent diseases are benign prostatic hypertrophy, cognitive impairment, diabetes mellitus, Parkinson's disease, etc. (11,12). In addition, institutionalized elderly persons are more likely to have a catheter and anatomical or functional abnormalities of urinary tract.

As this type of infection is frequent in geriatric patients, we must suspect it when there is a change in the clinical or functional situation of the elderly (acute confusional state, dehydration, falls and immobility); if the patient has a feverish syndrome, suspicion must be even higher (13,14). Notwithstanding, common symptoms of upper (chills, fever, leukocytosis, low back pain, etc.) or lower (bladder tenesmus, low abdominal pain, urinary incontinence, urinary tract dysuria, etc.) UTI have an atypical presentation in the elderly (Table 1) (5).

Table 1.
Symptoms related to urinary tract

General symptoms	Local symptoms
- Fever	- Dysuria
- Functional impairment	- Frequency of urination
- Acute confusional state	- Bladder tenesmus
- Asthenia	- Urgency to urination
- Apathy	- Incontinence
- Anorexia	- Abdominal pain
- Falls	

Another aspect to be considered in the elderly is the increased risk of infection by classically pathogenic nosocomial pathogens, probably related to repetitive antibiotic treatments (15). The objective of this study was to describe the situational status of microbial antibiotic resistance in the elderly after reduction of the age criteria to be treated in a geriatric service.

METHODS

This was a retrospective and descriptive study carried out at the Centro Médico ISSEMYM, Metepec, State of Mexico, Mexico. A review of clinical records of patients hospitalized with UTIs was performed at the Geriatric Service from January 2013 to December 2015. During the last year, the age criterion to be treated at the geriatric service was reduced from 65 to 60 years. Demographic characteristics of patients were recorded including age, gender, cause of disease, urine culture, microbial identification and antibiogram. Patients having taken antibiotics before urine testing

were excluded from the study but the presence of urinary catheter was not an exclusion factor.

All urine samples were inoculated using standard procedure in culture media using specific Chromoagar for isolation of bacilli, cocci and yeast. They were incubated at 37 °C for 24 hours and after incubation, bacteria and yeasts were confirmed by Gram staining. Microbial identification was then carried out through Vitek 2 cards for fermenting and non-fermenting gram-negative bacilli, cocci and non-gram-positive spore forming bacilli and yeast and levaduriform organisms, incubated in the Vitek 2 XL (BioMérieux, France), through which antibiotic susceptibility was also performed by means of microdilution broth based cards, including the following groups of antibiotics: a) β-lactams (ampicillin, ampicillin/sulbactam, aztreonam, piperacillin/tazobactam, benzylpenicillin), b) cephalosporins (cefazolin, ceftriaxone, cefepime, ceftazidime, cefalotin, cefuroxime), c) carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem), d) aminoglycosides (amikacin, gentamicin, tobramycin), e) quinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin), f) glycylglycines (tigecycline), g) nitrofurantoin, h) sulfas (trimethoprim/sulfamethoxazole), i) oxazolidinone (linezolid), and j) glycopeptide (vancomycin). Resistance or sensitivity was determined in accordance with the minimum inhibitory concentration (MIC). All data were plotted and analyzed in an Excel data sheet.

RESULTS

One hundred and eighty-two geriatric patients (74 males mean age 81.5 ± 13.5 years and 108 females mean age 81.5 ± 11.5 years) with positive urine culture for one or more microbial identification and antibiograms were included in the analysis.

The most common isolations were positive for *Escherichia coli* BLEE, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* and *Klebsiella pneumoniae* (Fig. 1).

Generally speaking, for *E. coli* BLEE there are only two options with scarce or null resistance, i.e. carbapenems and glycylglycine. Aminoglycosides offer between 40% and 50% of sensitivity. Paradoxically, when reducing the age of acceptance to the geriatric service, nitrofurantoin showed less sensitivity (Fig. 2).

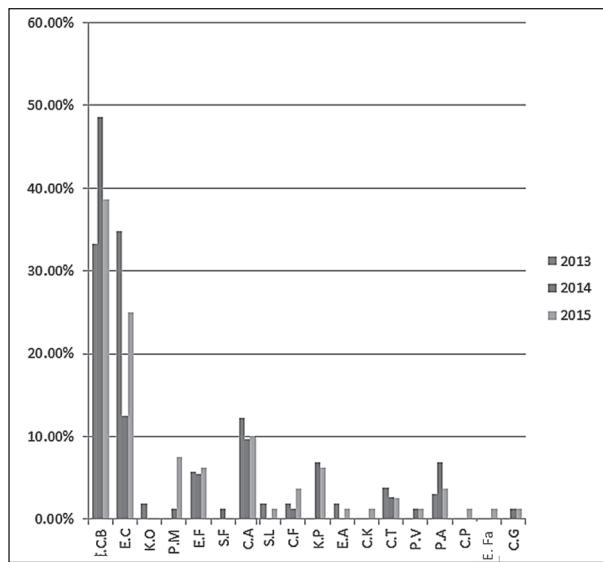


Fig. 1. Microbiological isolations per study year.

C.A.: *Candida albicans*, C.F.: *Citrobacter freundii* complex, C.G.: *Candida glabrata*, C.K.: *Candida krusei*, C.P.: *Candida parapsilopsis*, C.T.: *Candida tropicalis*, E.A.: *Enterobacter aerogenes*, E.C.: *Escherichia coli*, E.C.B.: *Escherichia coli* BLEE, E.F.: *Enterococcus faecalis*, E.Fa.: *Enterococcus faecium*, K.O.: *Klebsiella oxytoca*, K.P.: *Klebsiella pneumoniae*, P.A.: *Pseudomonas aeruginosa*, P.M.: *Proteus mirabilis*, P.V.: *Proteus vulgaris*, S.L.: *Staphylococcus lentus*.

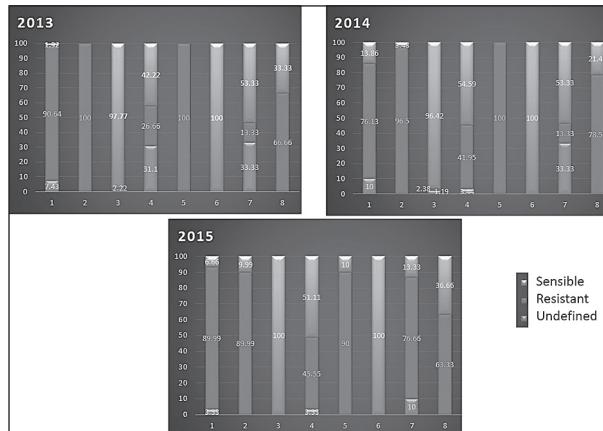


Fig. 2. Antibiotic resistance (A) and sensitivity (B) for *E. coli* BLEE.
 1: β-lactams (ampicillin, ampicillin/sulbactam, aztreonam, piperacillin/tazobactam), 2: cephalosporins (cefazolin, ceftriaxone, ceftazidime), 3: carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem), 4: aminoglycosides (amikacin, gentamicin, tobramycin), 5: quinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin), 6: glycylglycines (tigecycline), 7: nitrofurantoin, 8: sulfas (trimethoprim/sulfamethoxazole).

In the case of *Escherichia coli* (Fig. 3), the best options for sensitivity are also carbapenems and glycylglycine, with nitrofurantoin as a third alternative. Practically all groups of antibiotics showed better response when reducing the age to be treated in the geriatric service.

Enterococcus faecalis (Fig. 4) showed 100% sensitivity for glycylglycine and nitrofurantoin in this three-year survey. Linezolid had 25% resistance in the year 2013 and then was 100% effective. Vancomycin was the fourth most effective antibiotic.

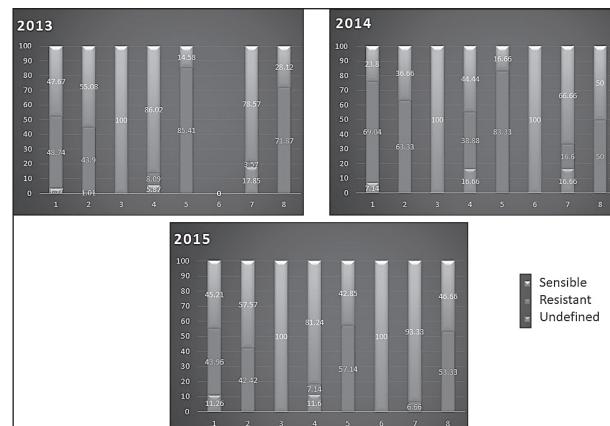


Fig. 3. Antibiotic resistance (A) and sensitivity (B) for *E. coli*.
 1: β-lactams (ampicillin, ampicillin/sulbactam, aztreonam, piperacillin/tazobactam), 2: cephalosporins (cefazolin, ceftriaxone, ceftazidime), 3: carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem), 4: aminoglycosides (amikacin, gentamicin, tobramycin), 5: quinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin), 6: glycylglycines (tigecycline), 7: nitrofurantoin, 8: sulfas (trimethoprim/sulfamethoxazole).

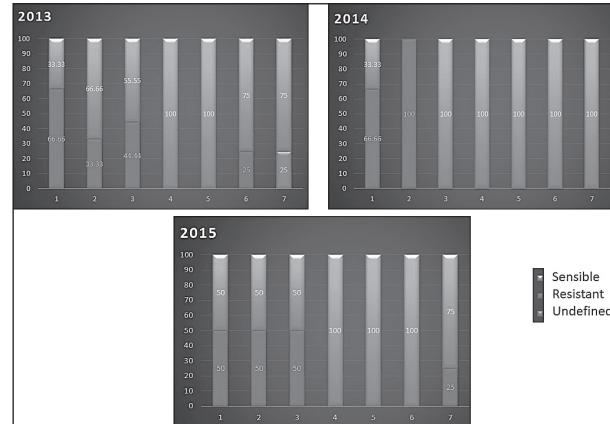


Fig. 4. Antibiotic resistance (A) and sensitivity (B) for *Enterococcus faecalis*.

1: β-lactams (ampicillin, ampicillin/sulbactam, benzylpenicillin), 2: aminoglycosides (gentamicin), 3: quinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin), 4: glycylglycines (tigecycline), 5: nitrofurantoin, 6: oxazolidinone (linezolid), 7: glycopeptide (vancomycin).

When analyzing the *Pseudomonas aeruginosa* spectrum (Fig. 5), unfortunately the information was incomplete in 2015, as sulfas and glycylglycines were not tested for unknown reasons. The best option seems to be aminoglycosides and probably tigecycline taking into account the antibiogram from 2014.

Klebsiella pneumonia (Fig. 6) showed dramatic improvement in the antibiogram within the 3-year period and the elective antibiotic choice should be tigecycline followed by carbapenems and aminoglycosides.

After widening the age range to enter geriatric service (in 2015), there was a reduction in the total cases of *Escherichia coli* BLEE and an increase for *Escherichia coli*. *Candida albicans* showed no significant chang-

es. For the less common microorganisms, there was an increase that almost doubled the casuistry of the previous year (2014) for *Citrobacter freundii* complex and *Proteus mirabilis*, while a reduction was verified for *Pseudomonas aeruginosa*. The rest of the isolated agents kept the same percentages.

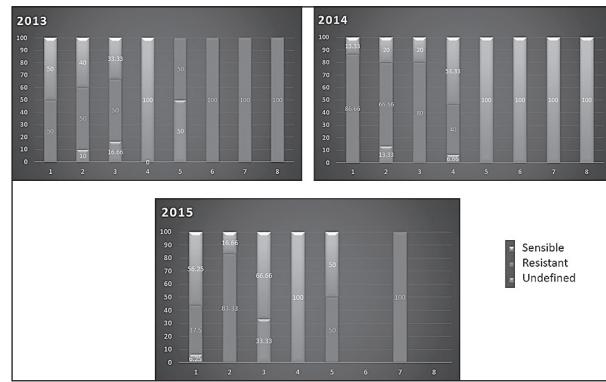


Fig. 5. Antibiotic resistance (A) and sensitivity (B) for *Pseudomonas aeruginosa*

1: β -lactams (ampicillin, ampicillin/sulbactam, aztreonam, piperacillin/tazobactam), 2: cephalosporins (cefazolin, ceftriaxone, cefepime, ceftazidime, cefotaxime), 3: carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem), 4: Aminoglycosides (amikacin, gentamicin, tobramycin), 5: quinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin), 6: glycyclines (tigecycline), 7: nitrofurantoin, 8: sulfas (trimethoprim/sulfamethoxazole).

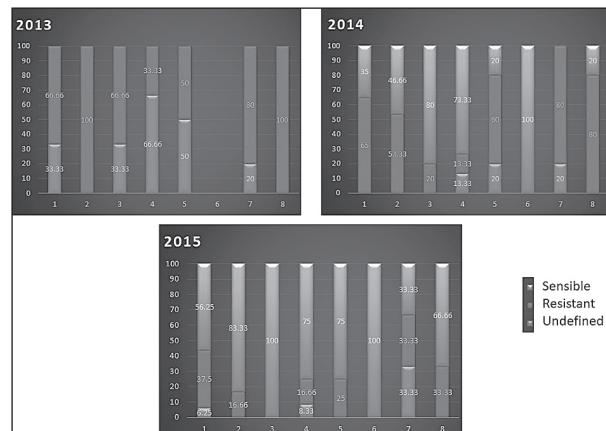


Fig. 6. Antibiotic resistance (A) and sensitivity (B) for *Klebsiella pneumoniae*

1: β -lactams (ampicillin, ampicillin/sulbactam, aztreonam, piperacillin/tazobactam), 2: cephalosporins (cefazolin, ceftriaxone, cefepime, ceftazidime, cefalotin, cefuroxime), 3: carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem), 4: Aminoglycosides (amikacin, gentamicin, tobramycin), 5: quinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin), 6: glycyclines (tigecycline), 7: nitrofurantoin, 8: sulfas (trimethoprim/sulfamethoxazole).

DISCUSSION

The bacteriological differences of UTIs in the elderly are essentially based on the general characteristics of the patient, with differences attributed to gender

or place of living (16,17). In a previous study in Latin America, Leoni *et al.* published the isolation and resistance rate for: a) *Escherichia coli* (67.7% of isolations): ampicillin/sulbactam (52.7%), ciprofloxacin (51.9%), trimethoprim/sulfamethoxazole (45.7%), cefotaxime (12.9%) and amikacin (3.9%), b) *Klebsiella pneumoniae* (11.97% of isolations): ciprofloxacin (60.8%), trimethoprim/sulfamethoxazole (50%), cefotaxime (47.8%) and amikacin (4.7%) and c) *Enterococcus* spp. (9.89% of isolations): ampicillin (0%), vancomycin (0%). They also isolated *Candida* spp. (3.66%), *Proteus mirabilis* (2.6%), *Staphylococcus aureus* (2.6%), *Enterobacter cloacae* (1.56%) and *Pseudomonas aeruginosa* (1.56%). There was no imipenem resistance among gram-negative organisms. The isolations were mostly monomicrobial and in female gender (18).

The goal of treating UTIs can also be disappearance of urinary symptoms but not necessarily general symptoms before sterilization of urine. This last point can only be accepted for patients who have a permanent urinary catheter, and in this case, the accuracy of catheter-associated UTIs is a preeminent action before deciding on initiating any antibiotic (19).

As demonstrated worldwide (20,21), a growing increase of resistance against *E. coli* BLEE has been found for β -lactams, cephalosporins of different generations, quinolones and sulfas, demonstrating that it is becoming a public health problem. The results of this study showed that *E. coli* BLEE was responsible for approximately 40% of UTIs in the geriatric population, followed by *E. coli*. A 100% sensitivity was reported for the cases of *E. coli* BLEE to carbapenemes and glycyclines, whereas the sensitivity to third-generation cephalosporins was reported to be close to 79% in 2015. Meanwhile, for *E. coli*, a 100% sensitivity was reported for aminoglycosides and carbapenemes, and third-generation cephalosporins were used, yielding results close to 93% sensitivity, however, with the use of drugs belonging to the group of quinolones, sulfas, beta-lactams and penicillins having remained below 50% during the three years of the present study.

Urinary tract infections by *Candida albicans* are frequent, reaching the third place in the elderly. *Candida albicans* was present in some cases of our study. In this respect, several studies have reported on the ascending trend of this infection (22,23). Although the use of fluconazole is still effective, its indication can be delayed when the treatment is focused only against bacteria. When resistance is corroborated, the next options including voriconazole, flucytosine, or amphotericin B are expensive for most patients.

Enterococcus faecalis is one of the bacteria that predominates in UTIs, especially in cases of elderly pa-

tients (24). However, in our study, resistance to several types of antibiotics was observed, such as aminoglycosides and quinolones, but showed good sensitivity to nitrofurantoin (with the exception of the year 2014), as well as to oxazolidinones (linezolid) and glycopeptides (vancomycin), thus being good treatment options against this kind of infection.

In contrast to the literature, in our study, isolated cases of *Enterococcus faecalis* and *Klebsiella pneumoniae* with 6% each, and *Pseudomonas* with 3% were low in frequency and the rest of UTIs corresponded to even more extraordinary cases of other agents.

In our patients, *Proteus mirabilis* was reported only in 2015, showing high sensitivity to the institutional antibiotics. On the other hand, *Pseudomonas aeruginosa* is not a pathogen associated with UTIs frequently. However, it causes great mortality in hospitalized patients because it produces bacteremia and its association with age is fatal (25). Timely diagnosis should be made to enable prompt treatment, as shown in Figure 5; this bacterium is very resistant to nitrofurantoin and sulfas (100%) and is generally resistant to multiple drugs, however, it is sensitive to aminoglycosides according to our study, so that amikacin, gentamicin or tobramycin may be given as treatment.

In general, after widening the age range to be treated in geriatric service, there was an important change in the percentages of total cases only for *E. coli* BLEE and *E. coli*. In the former case, it was accompanied by clear reduction in the resistance against quinolones and sulfas. For the latter species, the resistance reduction was observed for all the tested antibiotics with the exception of sulfas.

It is clear from this and other studies that treatment of any type of symptomatic UTI in the geriatric patient should be initiated as soon as possible. The choice of antimicrobials does not change significantly in relation to young patients, but variability in the etiology, side effects, need for dose adjustment and the existence of comorbidities must be taken into account. Some authors indicate that the goal of treatment in the elderly patient is the disappearance of symptoms rather than sterilization of the urine. Unfortunately, high resistance rates have been observed for all antimicrobials among patients aged ≥ 65 (20). For example, Zec *et al.* did not identify a single antibiotic with either low or moderate resistance rates; in fact, all antimicrobial agents showed resistance rates of more than 20% (ranging from 26.1% for piperacillin-tazobactam to 73.7% for ampicillin) (26). These findings are in accordance with numerous studies that also encountered high resistance rates among older age groups.

Clinicians should individualize the treatment and estimate the probabilities of resistance of a particular patient, as the first-instance treatment is a quinolone formula, but the bacteria are usually resistant, as shown in Figure 7; therefore, this treatment should be reconsidered. Nitrofurantoin can be administered as it has more than 50% effectiveness. However, one should take into account the type of microorganism. Ideally, sensitivity and resistance tests should be performed before implementing the treatment. Therefore, previous history of consumption of some antibiotics is fundamental to choosing empiric antibiotic treatment.

In elderly patients, especially those with a serious clinical situation, previously treated with antimicrobials (particularly advanced spectrum cephalosporins), or in cases in which the acquisition is related to the sanitary environment and those with recurrent UTIs, it is advisable to cover against enterococcus until the results of the cultures are available. In this sense, ampicillin may be added to the treatment or can be covered with piperacillin-tazobactam and an aminoglycoside (the latter always in a single daily dose). Regarding the duration of treatment, there are no specific recommendations for the elderly. In general, long regimens of 7 days should be used.

Finally, it is important to mention that antibiotic therapy should not be used routinely in people with asymptomatic bacteriuria and, where antibiotics are required, healthcare professionals should follow local prescribing guidelines (6). Developing countries with inequities in their national income distribution face limited resources for health care (27).

A limitation of this study was that analysis of all groups of antibiotics that might be recommended was not always available, along with the lack of implementation of confirmatory molecular tests. Notwithstanding, the microbiological profile is helpful to characterize a population with low/absent carbapenem resistance.

In general, by reducing the age criterion to be hospitalized in a geriatric service, it is expected to get, as a collateral benefit, a decrement in antibiotic resistance with unknown time to keep this behavior.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are thankful to the Clinical Laboratory of the Centro Médico ISSEMYM for technical support. Luz Viviana Puerto Rodríguez received a scholarship from the Asociación Científica Latina A.C. (ASCILA) for a scientific research program in Toluca, Mexico to perform this project.

R E F E R E N C E S

1. Alberg T, Holen Ø, Blix HS *et al.* Antibiotic use and infections in nursing homes. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2017; 137(5): 357-61. doi: 10.4045/tidsskr.16.0621
2. Ahmed H, Farewell D, Jones HM *et al.* Incidence and antibiotic prescribing for clinically diagnosed urinary tract infection in older adults in UK primary care, 2004-2014. *PLoS One* 2018; 13(1): e0190521. doi: 10.1371/journal.pone.0190521.
3. Riu M, Chiarello P, Terradas R *et al.* Incremental cost of nosocomial bacteremia according to the focus of infection and antibiotic sensitivity of the causative microorganism in a university hospital. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(17): e6645. doi: 10.1097/MD.0000000000006645.
4. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis-Mon DM* 2003; 49(2): 53-70. doi: 10.1067/mda.2003.7
5. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28(1): 75-89. doi: 10.1016/j.idc.2013.10.004.
6. Bardsley A. Diagnosis, prevention and treatment of urinary tract infections in older people. *Nurs Older People* 2017; 29(2): 32-8. doi: 10.7748/nop.2017.e884.
7. Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria. *Calif Med* 1971; 115(1): 1-19.
8. Martínez Díaz C, Cambronero Galache JA, Senovilla Pérez JL. Fisiopatología de la infección urinaria. *Clin Urol Comput* 1997; 5: 51-64.
9. Fair WR, Parrish RF. Antibacterial substances in prostatic fluid. *Prog Clin Biol Res* 1981; 75A: 247-64.
10. Liang SY. Sepsis and other infectious disease emergencies in the elderly. *Emerg Med Clin North Am* 2016; 34(3): 501-22. doi: 10.1016/j.emc.2016.04.005
11. Hervé J, Santin A, Hinglais E, Lejonc JL, Roupie E. (Urinary tract infections in the elderly). *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2000; 29(39): 2137-41.
12. Frimodt-Møller N. (The frequencies of both urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria increase with age). *Ugeskr Laeger* 2013; 175(47): 2868-9.
13. Detweiler K, Mayers D, Fletcher SG. Bacteruria and urinary tract infections in the elderly. *Urol Clin North Am* 2015; 42(4): 561-8. doi: 10.1016/j.ucl.2015.07.002.
14. Kline KA, Bowdish DM. Infection in an aging population. *Curr Opin Microbiol* 2016; 29: 63-7. doi: 10.1016/j.mib.2015.11.003.
15. Cardwell SM, Crandon JL, Nicolau DP, McClure MH, Nailor MD. Epidemiology and economics of adult patients hospitalized with urinary tract infections. *Hosp Pract* 1995 2016; 44(1): 33-40. doi: 10.1080/21548331.2016.1133214.
16. Stærkind M, Dalager-Pedersen M, Nielsen H. (Urinary tract infection in elderly residents of long-term care facilities). *Ugeskr Laeger* 2015; 177(12): V09140494.
17. Fagan M, Lindbæk M, Grude N *et al.* Antibiotic resistance patterns of bacteria causing urinary tract infections in the elderly living in nursing homes *versus* the elderly living at home: an observational study. *BMC Geriatr* 2015; 15: 98. doi: 10.1186/s12877-015-0097-x.
18. Leoni AF, Monterisi A, Acuña PG. (Community acquired urinary tract infections in older adults). *Rev Fac Cienc Medicas Cordoba Argent* 2017; 74(1): 10-7.
19. García R, Spitzer ED. Promoting appropriate urine culture management to improve health care outcomes and the accuracy of catheter-associated urinary tract infections. *Am J Infect Control* 2017; 45(10): 1143-53. doi: 10.1016/j.jic.2017.03.006.
20. Andrade SS, Sader HS, Jones RN *et al.* Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101(7): 741-8.
21. Blanco VM, Maya JJ, Correa A *et al.* (Prevalence and risk factors for extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-onset urinary tract infections in Colombia). *Enferm Infect Microbiol Clin* 2016; 34(9): 559-65. doi: 10.1016/j.eimc.2015.11.017.
22. Yashavanth R, Shiju MP, Bhaskar UA, Ronald R, Anita KB. Candiduria: prevalence and trends in antifungal susceptibility in a tertiary care hospital of Mangalore. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(11): 2459-61. doi: 10.7860/JCDR/2013/6298.3578.
23. Toka Özer T, Durmaz S, Yula E. Antifungal susceptibilities of *Candida* species isolated from urine culture. *J Infect Chemother*. 2016; 22(9): 629-32. doi: 10.1016/j.jiac.2016.06.012.
24. Alvarez Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, Alcalá MA, Blanco A; Grupo de Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. [Enterococcal infections in critically ill patients admitted to ICU]. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(8): 281-6.
25. Lamas Ferreiro JL, Álvarez Otero J, González González L *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections in hospitalized patients: mortality and prognostic factors. *PLoS One* 2017; 12(5): e0178178. doi: 10.1371/journal.pone.0178178.
26. Zec S, Despotovic A, Spurnic-Radovanovic A *et al.* Antimicrobial resistance in patients with urinary tract infections and the impact on empiric therapy in Serbia. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10(10): 1065-72. doi: 10.3855/jidc.8124.
27. Ribas RM, Gontijo Filho PP. Comparing hospital infections in the elderly *versus* younger adults: an experience in a Brazilian University Hospital. *Braz J Infect Dis.* 2003; 7(3): 210-5.

S A Ž E T A K

INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA KOD STARIJIH OSOBA. UČINAK SMANJENJA KRITERIJA DOBI U GERIJATRIJSKOJ SLUŽBI

L. V. PUERTO RODRÍGUEZ¹, M. A. RIVERO NAVARRO², C. D. LÓPEZ ESTRADA³
i H. MENDIETA ZERÓN^{3,4}

¹*Sveučilište Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogota, Kolumbija, ²Medicinski centar ISSEMYM, Metepec, Meksiko, ³Autonomno sveučilište Države Meksiko (UAEMEX), Medicinski fakultet i ⁴Znanstvena udruga Loatina A. C. i Medicinska grupacija Cipres (CGM)*

Uvod: Infekcije mokraćnog sustava (IMS) su jedna od najčešćih infekcija stečenih u zajednici kod starijih odraslih osoba. **Metodologija:** Ovo je retrospektivna i opisna studija provedena u meksičkoj gerijatrijskoj službi od siječnja 2013. do prosinca 2015. godine. Zabilježene su demografske karakteristike pacijenata, uključujući dob, spol, uzrok bolesti, kulturu urina, identifikaciju mikroorganizama i antibiogram. **Cilj** ove studije bio je opisati situacijski status mikrobiološke rezistencije antibiotika kod starijih osoba nakon smanjenja dobnih kriterija za liječenje u gerijatrijskoj službi. **Rezultati:** U analizu su bila uključena 182 gerijatrijska pacijenta (74 muškarca prosječne dobi $81,5 \pm 13,5$ godina i 108 žena prosječne dobi $81,5 \pm 11,5$ godina) s pozitivnom kulturom urina za jednu ili više bakterijskih identifikacija i antibiogramima. Najzastupljenije izolacije bile su pozitivne za *Escherichia coli* BLEE, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* i *Klebsiella pneumoniae*. Nakon širenja dobnog raspona za ulazak u gerijatrijsku službu (2015. godine) došlo je do smanjenja ukupnih slučajeva *Escherichia coli* BLEE i povećanja za *Escherichia coli*. **Zaključak:** U našem je istraživanju pronađeno sve veće povećanje *E. coli* BLEE. Istodobno je bilo moguće potvrditi da je u većini slučajeva ova bakterija pokazala otpornost na b-laktame, cefalosporine različitih generacija, kinolonske antibiotike i sulfa lijekove poka-zujući da postaje problem javnog zdravstva.

Ključne riječi: amikacin, karbapenemi, starije osobe, rezistencija, osjetljivost, infekcije mokraćnog trakta

EPIDURAL ADHESIOLYSIS IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC LOW BACK PAIN IN FAILED BACK SURGERY SYNDROME AND IN LUMBAR RADICULAR PAIN: FIRST YEAR OF EXPERIENCE AT PULA GENERAL HOSPITAL, PULA, CROATIA – A RANDOMIZED TRIAL

LADA KALAGAC FABRIS, ALEKSANDAR ŠUPUT, NADOMIR GUSIĆ¹ and PREDRAG MAMONTOV¹

Pula General Hospital, Department of Anesthesiology, ICU and Pain Therapy and

¹Department of Surgery and Neurosurgery, Pula, Croatia

Aim. The aim was to evaluate the efficacy and feasibility of percutaneous adhesiolysis to reduce pain, improve daily functions and reduce drug use in patients with chronic pain. Chronic radicular pain can be caused by scar tissue, compression, inflammation, or swelling disks. Adhesiolysis by placement of a wire-bound catheter into the ventrolateral aspect of the epidural space at the site of the exiting nerve root enables precise application of steroids, hyaluronidase, local anesthetics and saline for to achieve pain relief. **Methods:** Standard percutaneous epidural adhesiolysis was performed in 54 patients divided into two groups: pain from failed back surgery syndrome (FBSS) *versus* chronic radicular pain without previous spine surgery. Visual analog scale (VAS) score, change in pharmacotherapy used, subjective satisfaction and evaluation of the lysis procedure were observed in pretreatment, and then in the 4th and 12th week of the intervention. **Results:** VAS scores for pain were significantly reduced in both groups in the 4th and 12th week. A statistically significant decrease was expressed in the radiculopathy group ($VAS^0=7.5\pm0.87/VAS^{12th}=4.6\pm1.05$) *versus* FBSS group ($VAS^0=7.6\pm0.85/VAS^{12th}=5.0\pm1.58$) ($p<0.001$). Improvement in short-term pain relief resulted in significant reduction in pharmacotherapy use ($p<0.001$) and clinical effectiveness rate of >50% was achieved in 27% of FBSS patients and 25% of patients with chronic radicular pain without surgery experience. **Conclusion:** Considering the small sample size, our results in short-term pain relief suggested that epidurolysis could be an effective method in the treatment of patients with chronic radicular pain as in patients with FBSS.

Key words: epidural adhesiolysis, failed back surgery syndrome, chronic radicular pain, hyaluronidase, clinical outcome

Address for correspondence: Lada Kalagac Fabris, MD, PhD
 Department of Anesthesiology, ICU and Pain Therapy
 Pula General Hospital
 A. Negri 6
 52100 Pula, Croatia
 Phone : ++38598728151;
 E-mail: lada1966@gmail.com

INTRODUCTION

Radicular pain is a type of pain that radiates into lower extremity directly along the course of the spinal nerve root. The most typical symptom of radicular pain is sciatica (pain that radiates along the sciatic nerve). Leg pain can be accompanied by numbness and tingling, muscle weakness and loss of reflexes. Radicular pain is caused by compression, inflammation and/or injury to spinal nerve root, arising from common conditions including herniated disc, foraminal stenosis, peridural

fibrosis and spinal stenosis (1). Many times, the duration of painful symptoms (such as leg pain, pain at rest, at night and on coughing), use of analgesics and ineffective conservative treatments are indicators that point to the need of using contrast-enhanced fluoroscopic epidural steroid injections (ESI) (2,3).

The International Association for the Study of Pain defined the failed back surgery syndrome (FBSS) as a phenomenon of persistent or recurrent pain, mainly in the lower back and/or legs, even after previous ana-

tomically successful spinal surgeries. A recent systematic literature review of discectomies for lumbar disc herniation in patients under the age of 70 years revealed frequent recurrent back or leg pain in 5%-36% of patients 2 years after the operation (4,5).

Postoperative scar formation is a natural part of the process of tissue healing after any surgery. Naturally, spine surgery will result in the formation of fibrotic adhesions within the epidural space. By compressing the nerve roots and consequently decreasing the range of motion in the back and inducing pain with movement, these adhesions may cause back and leg pain. Adhesions may contribute to, or cause 20%-36% of FBSS cases and may also, by creating septations within the epidural space that prevent steroid from acting on the intended target, compromise the efficacy of ESI (6). Adhesions can theoretically be lysed by delivering hyaluronidase, thereby improving baseline pain scores and improving steroid effect (7,8).

Treatment options for FBSS are limited because neither reoperation nor conservative treatment has been shown to be effective.

Most authorities agree that conservative treatment in cases of chronic low back pain and FBSS should be physical therapy, anti-inflammatory medication and analgesics (opiates, antiepileptic drugs such as gabapentin), and cognitive behavioral modification (9). However, even many of the patients treated this way have persistent pain and seek further intervention.

An alternative method to reduce fibroplasias and remove barriers between tissues, to induce resolution of scar tissue or epidural adhesions, and to deliver steroids to the inflamed nerve tissue is the use of a technique developed at Texas Tech Health Sciences Pain Center, published in 1989 (10).

Epidural lysis of adhesions (LOA), also known as epidural neuroplasty, is a minimally invasive technique for the treatment of axial spine or radicular pain when ESI or conservative therapy has failed. The technique involves the introduction of an epidural radiopaque navigable catheter into the epidural space *via* the sacral hiatus. The catheter is then guided to the area of obstruction, which is believed to be the source of nociception. Once proper position is confirmed by the injection of contrast (which can also be used to map the fibrosis and obstruction), hyaluronidase, local anesthetic, steroids, and other fluids are administered (11).

Regardless of whether the epidural scar tissue was created by a surgical procedure or is a non-surgical phenomenon, a common premise for treating FBSS and painful radiculopathy (disc hernia, disc protrusion,

spinal stenosis) with LOA is that the presence of epidural fibrosis can both cause pain and prevent delivery of medications for relief. The relationship between the presence of scar tissue and pain has been examined in multiple studies, and is still being debated. Kuslich *et al.* were the first to describe pain sensitive structures in the spinal canal while performing surgical laminectomies. Specifically, they found that nerve roots may become painful when inflamed or restricted by scar tissue (12). A few years later, the study by Ross *et al.* showed that nerve roots exiting the spinal canal in the lateral recess were 3.2 times more likely to produce radicular pain if surrounded by scar tissue (13).

Another proposed mechanism of action for epidural LOA is the washout of inflammatory cytokines from the affected area. Upon systematic literature analysis, Rabinovitch *et al.* concluded that there was a relationship between the amount of volume injected and the magnitude of pain relief. The mechanisms they propose include increasing the total amount of volume to ensure broad lavage of the epidural space, suppression of ectopic discharge from injured nerves, and enhancing blood flow to ischemic nerve roots (14).

We hypothesized that LOA may be useful in patients with chronic lumbar radicular pain and low back pain. The aim of this study was to compare FBSS *versus* lumbar radicular pain, and to assess the role of hyaluronidase when added to fluoroscopically guided steroid and local anesthetic epidural injection.

METHODS

Subjects

After approval of the Investigational Review Board, informed consent was obtained from patients participating in the study. There were 54 patients, some with previous back surgery who were compared to the others who had not undergone spine surgery but had radicular low back pain with failure of conservative therapy (pharmacotherapy plus physical therapy) and failure of conventional epidural steroid injection, chronic low back pain for at least 6-month duration, positive Laseque test, and minimum visual analog scale (VAS) pain score of 6/10.

The study included patients that showed magnetic resonance imaging findings of fibroplasias around nerve roots, central spinal canal stenosis, recurring herniation of intervertebral disc or disc fragments remaining after surgery. Excluded from the study were individuals with spondylolisthesis, facet joint lesions or sacroiliitis, unstable or heavy opioid use, uncontrolled psychiatric disorders, hemostatic disorders, infection, and systemic steroid use.

Methods

The 54 patients that participated in the study between January and December 2017, considering that the main criterion was post-surgical experience (FBSS, 33 patients) or without any surgical experience (radiculopathy, 21 patients), were divided into two groups.

All procedures were performed in the operating room under appropriate sterile conditions utilizing fluoroscopy. The procedure included appropriate preparation with intravenous access, antibiotic administration, and appropriate sedation using midazolam (2 to 3 mg i.v.); patients were sedated but conscious. Patients were placed prone on a horizontal operating table. Pillows were placed under the abdomen to facilitate entry of the sacral hiatus.

In each group, the cutaneous entry site was infiltrated with 2% lidocaine and the lysis procedure was performed using a caudal approach. After a 16 gauge RX-2 Coude needle was placed into the sacral canal *via* the sacral hiatus and confirmed in the lateral and antero-posterior views under fluoroscopy, 10 mL of radiopaque contrast material (Omnipaque 300 Mg iodine /Iohexol/, GE Healthcare) was injected to confirm epidural placement and identify any filling defects suggestive of epidural adhesions. Next, a TUN-L-Kath, 20 G-catheter (Epimed International, USA) was inserted through the epidural needle and advanced to the anterolateral area of filling defect and confirmed by 5 mL of radiopaque contrast material. Then 10 mL of normal saline was injected through the catheter followed by 10 mL of normal saline containing 1500 IU hyaluronidase. At the end, another volume of 10 mL saline with local anesthetic ropivacaine (3 mL of 0.75% Ropivacaina Molteni, Italy) and 8 mg dexamethasone was slowly injected. After the synchronous withdrawal of the needle and the catheter, local skin was covered with a piece of aseptic compress. In addition, patients were asked to lie in bed on the treated/dependent side for at least half hour before turning on back.

During the recovery time, patients were encouraged to perform standard physical therapy for lumbar neural flossing.

Evaluation

All patients were evaluated for demographic data (age, gender, Oswestry Disability Index (ODI), VAS), duration of pain in months/years, segmental level of surgery, medical and surgical history, physical examination, and radiographic examinations (magnetic resonance imaging, MRI).

Follow-up and outcome

The primary outcome measure of this study was to identify if pain relief could be achieved in the same

way in FBSS and chronic low back pain patients with the procedure of epidural LOA.

The secondary outcome measures were reduction in painkiller use, improvement in functional status, and satisfaction with the improvement.

The effects of the procedures were evaluated by measuring the VAS, level of LOA efficacy, and level of satisfaction with pain control before the procedure, in the 4th and 12th week of the procedure. Each patient underwent standard physical examination and was asked to complete a 100-mm VAS questionnaire in which 0 mm represented no pain and 100 mm represented the worst imaginable pain, for low back pain and leg symptoms on movement during activities of daily living.

The efficacy of the LOA procedure at the 4th and 12th week was evaluated using the modified Macnab evaluation standard, as follows:

- 1 point – disappointed; no changes,
- 2 points – poor; insufficient improvement to enable increase in activities,
- 3 points – fair; improved functional capacity but handicapped by intermittent pain of sufficient severity to curtail or modify work or leisure activities,
- 4 points – good; occasional back or leg pain of sufficient severity to interfere with the patient normal work or daily work or leisure activities, and
- 5 points – excellent; no pain, no restriction of activity.

In the 4th and 12th week, after physical examination, each patient was asked to estimate on his/her own the percent value of the subjective improvement of pain reduction and the increase in the quality of daily life after the epidurolysis experience.

The use of pharmacotherapy was recorded during the time before the procedure and evaluated during the follow-up at the 4th and 12th week. By proper instructions, the patients were allowed to slightly modify the core pain therapy.

The level of pharmacotherapy use was assessed as none, basic (NSAID), mild (tramadol <200 mg/day or oxycodone <20 mg/day), neuropathic (mild therapy plus pregabalin <150 mg/day), moderate (tramadol >300 mg/day, oxycodone >20 mg/day, pregabalin >150 mg/day), heavy (transdermal fentanyl, buprenorphine, morphine) based upon dosage, frequency and schedule.

Any potential complications (infection, rash, reaction, subarachnoid blockade) were also evaluated at each visit.

Statistics

The SPSS 18.0 statistical program for Windows was used on all analysis. Demographic and clinical characteristics are reported using descriptive statistics. Each treatment arm was assessed by comparing the results to the baseline results using the repeated measures ANOVA. Between-group comparison was done by using ANOVA. Global impression of pharmacotherapy use was analyzed using nonparametric Friedman test for within-subject effect and χ^2 -test. The p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Fifty-four patients were included in the study, of which 33 FBSS and 21 radiculopathy. Patient characteristics were similar in the two groups regarding demographic data (age, sex), duration of pain, Oswestry Disability Index (ODI) scores, segmental level of spine disease, and average time from the last surgery (Table 1).

Table 1.
General characteristics of patients

	FBSS group (N=33 patients)	Radiculopathy group (N=20 patients)
Age	52.5±1.8	53.7±2.9
Gender (male/female)	11/22	7/13
Baseline pain score (VAS)	7.6±0.85	7.5±0.87
Duration of pain (years)	5.9±4.3	4.5±1.5
Laseque test – positive	33 pts. (100%)	20 pts. (100%)
ODI score	58.2±10.1	52.1±13.2
No. of spine surgery per patient	2.1±1.3	
ESI (prior to epidurolysis)	7/33 (21.2%)	4/21 (19.0%)
Previous back surgery		
Fusion	7/33 (21.2%)	
Total laminectomy	10/33 (30.3%)	
Discectomy/partial laminectomy	5/33 (15.2%)	
Discectomy	11/33 (33.3%)	
Level of spine disease		
L2/L3/L4	1	3
L3/L4	1	2
L3/L4/L5	11	7
L4/L5	9	2
L4/L5/S1	5	5
L5/S1	6	1

Values are means ± standard deviation; FBSS – failed back surgery syndrome; VAS – visual analog scale; ODI – Oswestry Disability Index score; ESI – epidural steroid injections; LOA – lysis of adhesions

Statistical analysis revealed no group differences according to epidemiological data, average baseline pain/VAS score and previous ESI experience at baseline (Table 1). Longer time of suffering pain (years) and higher ODI score were more expressed in the FBSS group. It was not statistically significant at 5%, but it was significant at 10% ($F=3.649$; $p=0.062$). Of the surgical methods applied, discectomy and total laminectomy were most common. Considering localization of spine disease injury, the most common level was L3/L4/L5 (Table 1).

All patients completed treatment with a success rate of 92.6% of epidural anterior tube indwelling. Varying degrees of adhesions were observed in all patients when performing epidural anterior space epidurography. In four patients, two per group, the default goal of foraminal level was not reached and the predestined volume was given at the detected level of epidural obstruction. The total volume injected in all patients was 45 mL, i.e. 15 mL of radiopaque contrast material and 30 mL of normal saline with 1500 IU hyaluronidase, 22.5 mg of ropivacaine and 8 mg of dexamethasone.

Final analysis of the results in the radiculopathy group was based on 20 instead of 21 patients initially included because one of the participants quit the study.

A significant reduction of pain intensity was observed in both groups after 4 weeks and 12 weeks following treatment. The results showed that both groups attained statistically significant ($p<0.05$) reduction of pain during the follow-up period, and the groups acted equally related to time ($p<0.05$). According to the repeated measure methodology, the tests of within-subject effects showed that there were significant differences in VAS over time ($F=139.94$, $p<0.0001$), confirming that the reduction of pain over time continued to improve within each group, but between-group difference in VAS did not reach statistical significance ($F=0.770$, $p=0.384 < 0.05$) (Table 2).

Table 2.
Comparison of mean VAS, comparison of the mean decrease (in comparison with the value before the procedure – VAS) of VAS, pain relief >50% by VAS, level of satisfaction, evaluation of LOA procedure in each group

	FBSS group (n=33)	Radiculopathy group (n=20)	p-value
VAS			
Pretreatment	7.6±0.85	7.5±0.87	0.801
After 4 weeks	5.3±1.32	5.1±1.06	0.533
After 12 weeks	5.0±1.58	4.6±1.05	0.313
p-value	<0.001	<0.001	
Mean reduction of VAS			
After 4 weeks	-2.24±1.43	-2.38±0.92	0.712
After 12 weeks	-2.53±1.75	-2.85±0.92	0.454
p-value	0.084	0.004	
Pain relief >50% as measured by VAS			
In the 4 th week	3/33 (9.1%)	2/20 (10.0%)	
In the 12 th week	9/33 (27.3%)	5/20 (25.0%)	
Level of satisfaction (expressed in % of improvement)			
After 4 weeks	24.3±14.35	25.3±11.47	0.806
After 12 weeks	23.0±16.10	26.6±12.47	0.387
p-value	0.299	0.388	
Evaluation of LOA procedure (LOA efficacy)			
After 4 weeks	2.85±1.25	3.05±1.00	0.544
After 12 weeks	2.88±1.52	3.15±1.35	0.514
p-value	0.839	0.577	

Values are means±standard deviation; FBSS – failed back surgery syndrome; LOA – lysis of adhesions; VAS – visual analog scale;

Table 2 shows a decrease in VAS values in the 4th and 12th week after the procedure in comparison to the values before the procedure. As we can see, the decrease of pain was constant over time but more pronounced in the group of radiculopathy ($p=0.004$).

To test if the pain relief was achieved in short time, the ratios of patients that showed at least 50% reduction in pain in the 4th and 12th week were calculated by group. In the FBSS group, 9.1% of patients had more than 50% of pain relief at the 4th week after adhesiolysis and 27.3% of patients had more than 50% of pain relief at the 12th week. In the group without surgery, i.e. patients with radicular pain, 10% of patients had more than 50% of pain relief at the 4th week after adhesiolysis and 25% of patients had more than 50% of pain relief at the 12th week (Table 2). In the 4th and 12th week after the procedure, the patients from the FBSS group estimated the improvement in daily functions as being by 24% better against the beginning, and the group of radiculopathy patients expressed 25% satisfaction in achieving better daily living (Table 2).

In the 4th and 12th week after clinical examination, using the modified Macnab questionnaire, each patient was asked to independently evaluate the efficacy of the adhesiolysis procedure (LOA efficacy) (Table 2). In both groups, in the 4th week, more than 30% of patients estimated LOA as a procedure with disappointing/poor improvement, but satisfaction was expressed by 39% of FBSS and 45% of radiculopathy patients. Later, in the 12th week, the number of unsatisfied patients did not grow but declined in the group of radiculopathy (25% of the patients were disappointed/poor). In the 12th week, the overall sum of satisfied patients (good/excellent) was 36.4% in the FBSS group and 35% in the radiculopathy group. In conclusion, the radiculopathy group expressed more improvement and satisfaction after LOA procedure with higher evaluation mean score (3.15 points vs. 2.88 points; $p<0.05$) (Table 3).

Table 3.

Evaluation of LOA procedure in the 4th and 12th week by modified Macnab questionnaire

Evaluation of LOA (%) within epidurolysis	Epidurolysis			
	FBSS group		Radiculopathy group	
	at 4 th week	at 12 th week	at 4 th week	at 12 th week
1 point – disappointed	8 (24.2%)	9 (27%)	1 (5.0%)	4 (20.0%)
2 points – poor	3 (9.1%)	5 (15.2%)	6 (30.0%)	1 (5.0%)
3 points – fair	9 (27.3%)	7 (21.2%)	4 (20.0%)	6 (30.0%)
4 points – good	12 (36.4%)	5 (15.2%)	9 (45%)	6 (30.0%)
5 points – excellent	1 (3.0%)	7 (21.2%)	0 (0%)	3 (15%)
Mean score	2.85	2.88	3.05	3.15

LOA – lysis of adhesions; FBSS – failed back surgery syndrome

As illustrated in Table 4, during the follow-up period after treatment we can conclude that the level of drug use over time decreased in both groups ($p<0.05$). The dynamically changing course of pharmacotherapy use compared to the baseline use is presented in Table 5 and was significant in both groups ($p<0.05$). Especially the use of drugs for neuropathic pain relief (gabapentin/pregabalin) was reduced significantly in both groups.

Table 4.
Mean rank of drug level with Friedman tests for within-subject effects

	FBSS group (n=33)	Radiculopathy group (n=20)
Pre-treatment	2.52	2.48
After 4 weeks	2.03	2.05
After 12 weeks	1.45	1.48
Chi-square (p-value)	31.089 (<0.001)	17.077 (<0.001)

FBSS – failed back surgery syndrome

Table 5.
Drug use during follow-up period compared to pre-treatment therapy

	Pre-treatment		After 4 weeks		After 12 weeks	
	FBSS Group n=33	Radicu- lopathy group n=20	FBSS group n=33	Radicu- lopathy group n=20	FBSS group n=33	Radicu- lopathy group n=20
None	0	0	0	1	6	3
Basic	3	0	10	5	10	8
Mild	16	16	13	12	13	9
Neuropathic	8	4	7	2	1	0
Moderate	3	0	1	0	1	0
Heavy	3	0	2	0	2	0

*bold p<0.05; FBSS – failed back surgery syndrome

ADVERSE EVENTS

Transient subarachnoid block with motor block of lower limbs and moderate blood pressure drop was identified after completion of the procedure and injection of local anesthetic and steroids in one patient from the FBSS group. The block spontaneously recovered after one hour with no repercussions on the course of recovery. There were no instances of infection, rash, arachnoiditis, paralysis, weakness, bladder disturbances, or other serious complications.

DISCUSSION

In this study, varying degrees of fibrosis or adhesions, and narrowed epidural space were observed in all

patients when performing epidurography. There was contrast agent surrounding neurons in the form of reduced Christmas tree and filling defects of contrast agent at adhesion segments in the epidural space.

Epidural fibrosis is an inflammatory reaction of the arachnoid, a fine nonvascular and elastic tissue enveloping the central nervous system. There are many possible etiologies of epidural fibrosis, including an annular tear, hematoma, infection, and surgical trauma (15). MaCarron *et al.* investigated the irritating effect of the material from the nucleus pulposus upon the dural sac, adjacent nerve roots, and nerve root sleeves independent of the influence of direct compression upon these structures, ultimately producing back pain (16). Kuslich *et al.* concluded that the presence of scar tissue compounded pain associated with the nerve root by fixing it in one position and thus increasing the susceptibility of the nerve root to tension and compression. They also concluded that sciatica can only be produced by direct pressure or stretch on the inflammatory, stretched, or compressive root (12). Even though considerable debate exists as to whether epidural fibrosis causes pain, it is widely accepted that postoperative scar tissue renders the nerve susceptible to injury. Epidural fibrosis may account for as much as 20% to 36% of cases of FBSS (17).

Scar tissue is generally found in the 3 compartments of the epidural space. Dorsal epidural scar tissue is formed by resorption of surgical hematoma and may be involved in pain generation. In the ventral epidural space, dense scar tissue is formed by ventral defects in the disc, which may persist despite surgical treatment and continue to produce either chronic low back or lower extremity pain after the surgical healing phase. Finally, the lateral epidural space includes epiradicular structures outside the root canals, termed sleeves, containing the existing nerve root and dorsal root ganglia susceptible to lateral disc defects, facet overgrowth and neuroforaminal stenosis, etc. (18).

The presence or absence of epidural adhesions is difficult to demonstrate by conventionally used studies such as standard x-ray or computed tomography or MRI scans. The epidurography technique seems to be the only one appropriate but it is rarely used as routine practice, and that is why percutaneous adhesiolysis is the only suitable method that allows to inject targeted high volume mixture of hyaluronidase and steroids to open these filling defects. Hyaluronidase is used to start biological lysis of the tight cell junctions between different anatomic sheets. Its primary action is to depolymerize hyaluronic acid, chondroitin-4 and chondroitin-6 sulfate, and to disrupt the proteoglycan ground substance, thus accelerating diffusion of the injected substances. The dura, which is composed of

collagen, elastin and surface fibroblast, is preserved (19). The combined application of hyaluronidase, the large volume of fluid, and the low direct mechanical effects lead to local dissection of the anatomic structures into the region of adhesions that exist in chronic local inflamed anatomic regions such as the epidural space if extruded disc material or bulged disc is present. Heavner *et al.* concluded that patients with low back pain and radiculopathy treated with hyaluronidase obtained a higher percentage of pain relief (19). Yousef *et al.* were able to demonstrate that hyaluronidase caused a significant long-term pain relief in patients with FBSS (18). Corticosteroids injected epidurally are effective for chronic back pain because of their anti-inflammatory effect. They also inhibit ectopic discharge; this membrane-stabilizing effect may be responsible for symptomatic improvement in patients with severe nerve root pathology. In addition, neuraxially administered steroids might have an antihyperalgesic effect in patients with central sensitization. Of great concern, however, are rare injuries to the central nervous system that occur as a result of epidural corticosteroid injections. Laboratory studies have shown that certain steroid preparations contain particles and form aggregates. Methylprednisolone has the largest particles, triamcinolone has intermediate, and betamethasone has the smallest particles. These particles or their aggregates can act as emboli if injected into an artery and are of sufficient size to block small terminal arterioles supplying the brain or spinal cord. Dexamethasone does not form particles or aggregates (20). Kennedy *et al.* in their study showed that the effectiveness of dexamethasone was not significantly less than that of particulate steroids (21).

Neural blockade achieved with epidural local anesthetic injection alters or interrupts nociceptive input, reflex mechanism of the afferent fibers, self-sustaining activity of the neurons, and the pattern of neuronal activities (22).

The results of the present study showed that epidural lysis of adhesions using hyaluronidase and steroids in high volume was effective in managing chronic low back and lower extremity pain in patients shown to suffer pain nonresponsive to direct epidural steroid injections and other conservative treatments. The analysis confirmed that adhesiolysis could be an effective method for treating pain conditions that are the consequence of FBSS but was successful even among patients with chronic lumbar radicular pain. This study showed that significant pain relief was achieved in patients suffering the same form of pain but from different source of cause. The study showed that in the 4th week, only 9% of patients in FBSS group and 10% of patients in radiculopathy group had >50% pain relief, but in the 12th week 27% of patients in the FBSS

group and 25% of patients in the radiculopathy group had >50% pain relief. The significant improvement in most patients was achieved in different time. Significant pain relief (>50%) was also associated with significant reduction in drug use early within 12 weeks of the procedure (FBSS, from 2.52 to 1.52; radiculopathy, from 2.48 to 1.48) (<0.001). In both groups, less pain and less painkiller use was associated with improvement in the range of motion, functional status, physical health and mental health. Through analysis of modified Macnab questionnaire, this study also showed that the majority of all patients evaluated the procedure of adhesiolysis as successful (after 12 weeks, 57% of patients in the FBSS group and 75% of patients in radiculopathy group).

The results of the present study are similar to the results of the randomized trial by Kim *et al.*, who compared treatment outcomes in patients with FBSS and sciatica, reporting that greater improvement in pain scores and function after 12 weeks was noted in the group that received hyaluronidase and steroids than in those who received either drug alone (23).

A later multi-center randomized, double-blind study by Gerdesmeyer *et al.* performed for the same indication compared epidural adhesiolysis to placebo treatment in 90 patients with lumbar radiculopathy. Three months post-procedure, the mean VAS pain score improved from 6.7 to 2.9 in the treatment group, and from 6.7 to 4.8 in the control group. Similar benefit favoring the adhesiolysis group was noted for ODI scores. The statistically significant benefit favoring the treatment group was maintained throughout the 12-month follow-up (24).

A small randomized study by Yousef *et al.* compared treatment outcomes in 38 subjects who received either fluoroscopically-guided caudal injections of 10 mL of 0.25% bupivacaine, 30 mL of 3% hypertonic saline and 80 mg of methylprednisolone, or the same mixture with 1500 units of hyaluronidase added. Although significant improvements in pain and function were noted in both groups over 3-month follow-up, only those patients who received hyaluronidase continued to experience benefit at 6 and 12 months post-procedure (18).

Although the question has not been formally addressed in randomized study, there is evidence that a significant portion of the benefit for epidural adhesiolysis can be attributed to the high volumes injected. In a systematic review by Rabinovitch *et al.*, the researchers found a strong correlation between the volume of epidural injection and pain relief irrespective of the steroid dose in the immediate (<6 weeks) and short-term (6 weeks-3 months) and intermedi-

ate-term (3 months-1 year). At the same time, they report that the beneficial effect that high volume confers is likely constrained by a ceiling effect (14).

The findings of this study are complementary to positive findings of other studies that examined the safety and efficacy of epidural adhesiolysis (25).

One limitation of our study was the unknown effect of each single treatment component. Based on our findings, we cannot give any recommendation whether full cycle of treatment and parameters used is necessary to achieve these results, or one of the options such as hyaluronidase, dosage of cortisone, normal saline, or just the volume injected has possibly significant effect on outcome. Further studies have to focus on these specific effects of each single parameter. We strongly believe that epidurography and the mechanical effect of the navigable catheter have an important effect on the positive outcome.

CONCLUSIONS

Percutaneous LOA with a mixture of hyaluronidase and steroid should be the first-choice treatment option for patients with FBSS and those with chronic lumbo-sacral radicular pain, which is presented with clinical conditions similar to those in the patients enrolled in our study. It is a simple, safe and effective treatment almost without any adverse reaction.

REFERENCES

1. Komotar RJ, Arias EJ, Connolly ES Jr *et al.* Update: randomized clinical trials of surgery *versus* prolonged non-operative management of herniated lumbar discs. Neurosurgery 2007; 61 (3): N10.
2. Clinical Guidelines for Multidisciplinary Spine Care, Diagnosis and Treatment of Lumbar Disc Herniation with Radiculopathy. 2012 North American Spine Society Clinical Guidelines. Available from:<http://www.spine-org/Research-ClinicalCare/QualityImprovement/ClinicalGuidelines>
3. Houra K, Perović D, Kvesić D, Radoš I, Kovac D, Kapural L. First guidelines of Croatian interest group in diagnosing and treating lower back and radicular pain using minimally invasive diagnostic and therapeutic procedures. Lijec Vjesn 2013; 135 (7-8): 187-95.
4. Thomson S. Failed back surgery syndrome – definition, epidemiology and demographics. Br J Pain 2013; 7 (1): 56-9.
5. Skolasky RL, Wegener ST, Maggard AM, Riely LH 3rd. The impact of reduction of pain after lumbar spine surgery: the relationship between changes in pain and physical function and disability. Spine 2014; 39 (17): 1426-32.

6. Bicket MC, Horowitz JM, Benzon HT, Cohen SP. Epidural injections in prevention of surgery for spinal pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J* 2015; 15 (2): 348-62.
7. Rahimzadeh P, Sharma V, Imani F *et al.* Adjuvant hyaluronidase to epidural steroid improves the quality of analgesia in failed back surgery syndrome: a prospective randomized trial. *Pain Physician* 2014; 17 (1): E75-E82.
8. Helm S 2nd, Racz GB, Gerdesmeyer L *et al.* Percutaneous and endoscopic adhesiolysis in managing low back and lower extremity pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2016; 19 (2): E245-E281.
9. van Tulder M, Malmivaara A, Hayden J *et al.* Statistical significance *versus* clinical importance: trials on exercise therapy for chronic low back pain as example. *Spine* 2007; 32 (16): 1785-90.
10. Racz GB, Heavner JE, Diede JH. Lysis of epidural adhesions utilizing the epidural approach. In: Waldman SD, Winnie AP, eds. *Interventional Pain Management*. Philadelphia (PA): WB Saunders, 1996, 339-51.
11. Trescot AM, Chopra P, Abdi S *et al.* Systematic review of effectiveness and complications of adhesiolysis in the management of chronic spinal pain: an update. *Pain Physician* 2007; 10: 129-46.
12. Kuslich SD, Ulstrom CL, Michael CJ. The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 181-7.
13. Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC *et al.* Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. ADCON-L European Study Group. *Neurosurgery* 1996; 38: 855-61.
14. Rabinovitch DL, Pelkowski A, Furlan AD. Influence of lumbar epidural injection volume on pain relief for radicular leg pain and/or low back pain. *Spine J* 2009; 9: 509-17.
15. Anderdon S. A rationale for the treatment algorithm of failed back surgery syndrome. *Curr Rev Pain* 2000; 4: 395-406.
16. McCarron RF, Wimpee MW, Hudkins PG *et al.* The inflammatory effects of nucleus pulposus: a possible element in the pathogenesis of low back pain. *Spine* 1987; 12: 760-4.
17. Manchikanti L, Saini B, Singh V. Spinal endoscopy and lysis of epidural adhesion in the management of chronic low back pain. *Pain Physician* 2001; 4: 240-65.
18. Yousef Ayman AAM, Seif El-deen A, Ead Al-deeb A. The role of adding hyaluronidase to fluoroscopically guided caudal steroid and hypertonic saline injection in patients with failed back surgery syndrome: a prospective, double-blinded, randomized study. *Pain Practice* 2010; 10(6): 548-53.
19. Heavner JE, Racz GB, Raj P. Percutaneous epidural neuroplasty: prospective evaluation of 0.9% NaCl *versus* 10% NaCl with or without hyaluronidase. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 201-7.
20. Lee F, Jamison DE, Hurley RW, Cohen SP. Epidural lysis of adhesions. *Korean J Pain* 2014; 27 (1): 3-15.
21. Rathmell JP, Benzon HT, Dreyfuss P *et al.* Safeguards to prevent neurologic complication after epidural steroid injections. *Anesthesiology* 2015; 122: 974-84.
22. Abdi S, Datta S, Trescot AM *et al.* Epidural steroids in the management of chronic spinal pain: a systematic review. *Pain Physician* 2007; 10: 185-212.
23. Kim SB, Lee KW, Lee JH, Kim MA *et al.* The effect of hyaluronidase in interlaminar lumbar epidural injection for failed back surgery syndrome. *Ann Rehabil Med* 2012; 36: 466-73.
24. Gerdesmeyer L, Wagenfeil S, Birkenmajer C *et al.* Percutaneous epidural lysis of adhesions in chronic lumbar radicular pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Physician* 2013; 16: 185-96.
25. Kennedy DJ, Plastaras C, Casey E *et al.* Comparative effectiveness of lumbar transforaminal epidural steroid injections with particulate *versus* nonparticulate corticosteroids for lumbar radicular pain due to intervertebral disc herniation: a prospective, randomized, double trial. *Pain Med* 2014; 15: 548-55.

S A Ž E T A K

EPIDURALNA ADHEZIOLIZA U LIJEČENJU KRONIČNE KRALJEŽNIČKE BOLI KOD SINDROMA NEUSPJELE OPERACIJE KRALJEŽNICE I KOD LUMBALNE RADIKULARNE BOLI: JEDNOGODIŠNJE ISKUSTVO U OPĆOJ BOLNICI PULA

L. KALAGAC FABRIS, A. ŠUPUT, N. GUSIĆ¹ and P. MAMONTOV¹

*Opća bolnica Pula, Odjel za anesteziologiju, intenzivnu skrb i terapiju boli i
¹Odjel za kirurgiju i neurokirurgiju, Pula, Hrvatska*

Cilj: Cilj ove randomizirane studije bila je procjena izvodivosti i učinkovitosti adheziolize u liječenju kronične kralježničke boli, njezin utjecaj na poboljšanje kvalitete života, odnosno njezin učinak na kroničnu analgetsku terapiju. Epiduralna adhezioliza omogućava postavljanje posebno dizajniranih katetera u ventrolateralni aspekt epiduralnog prostora, tj. u neposrednoj blizini izlazačeg živčanog korijena i preciznu primjenu steroida, hijaluronidaze i lokalnih anestetika u cilju smanjenja fenomena boli. **Metoda:** U studiju su usključena 54 bolesnika podijeljena u dvije skupine: bolesnici s kroničnom boli nakon neuspjele kralježničke operacije (FBSS) naspram bolesnika s kroničnom radikularnom boli bez prethodnog kirurškog iskustva. Nakon 4. odnosno 12. tjedna od postupka praćene su promjene u vizualno analognoj ljestvici boli (VAS), u farmakoterapijskom unosu, u stupnju subjektivnog životnog zadovoljstva bolesnika, kao i procjena ukupnog učinka adheziolize. **Rezultati:** Prosječna razina boli (VAS) bila je značajno smanjena u obje skupine i u 4. i u 12. tjednu. Statistički značajno smanjenje izraženo je u skupini radikulopatije (VAS 0 = 7,5 0,87 / VAS 12th = 4,6 1,05) u odnosu na FBSS skupinu (VAS 0 = 7,6 0,85 / VAS 12th = 5,0 1,58) ($p < 0,001$). Poboljšanje, odnosno smanjenje stupnja boli, rezultiralo je značajnim smanjenjem ukupne razine farmakoterapije ($p < 0,001$), a klinička učinkovitost od $> 50\%$ smanjenja inicijalne boli iskazala se u 27 % pacijenata s FBSS i u 25 % bolesnika s kroničnom radikularnom boli. **Zaključak:** S obzirom na naš mali uzorak, ostvareni rezultati u kratkoročnom ublažavanju boli ukazuju da epiduralna adhezioliza može biti učinkovita metoda u liječenju bolesnika s kroničnom radikularnom boli kao što je to u bolesnika s FBSS.

Ključne riječi: epiduralna adhezioliza, sindrom neuspjele kralježničke kirurgije, kronična radikularna bol, hijaluronidaza, klinički ishod

UGRIZI MORSKIH KORNJAČA U JADRANSKOM MORU - PRIKAZ ČETIRI BOLESNIKA

MILOVAN RADOSAVLJEVIĆ, PETAR MILIĆ i IVANA RADOSAVLJEVIĆ

Opća bolnica Kotor, Kirurški odjel, Kotor, Crna Gora

U literaturi nismo našli radove koji opisuju ugriz kupača od morske kornjače. Jedina dokazana škodljivost za čovjeka je tokički učinak, tj. otrovanje nakon konzumacije kornjačinog mesa. U ovom radu prikazujemo četiri slučaja ugriza od kornjače: tri kupačice u dobi od 61 do 67 godina ugrizene za glutealnu regiju i jedan kupač u dobi od 51 godine ugržen u desnu natkoljenicu. Incidenti su se dogodili pri plivanju u blizini obale. Bolesnici su osim pretrpljenog straha zadobili i ugrizne rane veće površine kože i potkožja, kao jake nagnjećine. Jaki lokalni bolovi i promjena boje kože bile su jedine prateće tegobe. Sve su tri bolesnice uzimale analgetike kao simptomsku terapiju. Razdoblje oporavka proteklo je bez komplikacija. Zaključujemo da su ugrizi morskih kornjača u Boki kotorskoj realan problem za kupače, a terapija ugriza je isključivo simptomska.

Ključne riječi: glavata želva, kupači, ugrizi

Adresa za dopisivanje: Mr.sc. prim. Milovan Radosavljević, dr. med.

Opća bolnica Kotor
Kirurški odjel
Negoševa bb
Kotor, Republika Crna Gora
Mob: 0038267557544
E-pošta: raki4hn@gmail.com

UVOD

Gotovo su sve morske kornjače rasprostranjene globalno. Ipak, u Jadranu nalazimo samo tri vrste: glavata želva (*Caretta caretta*) (sl. 1), zelena želva (*Chelonia mydas*) i sedmopruga usminjača (*Dermochelys coriacea*) (1).



Sl. 1. Glavata želva (*Caretta caretta*)
(ljubaznošću Karin Gobić, Aquarium Pula d.o.o.)

Najčešća vrsta kornjača u Jadranskom moru je glavata želva. Gnijezdi se na grčkim otocima. Naraste od 70 do 90 cm, a može biti teška do 113 kg. Oklop joj je crvenkasto-smeđe boje, srodnog oblika. Sastavljen je od koštanih pločica koje se ne prekrivaju. Na grebenu oklopa nalazimo pet pločica, kao i sa svake strane. Glava i ekstremiteti su također crvenkasto-smeđe boje, dok je plastron žućkast. Glavna morfološka karakteristika glavate želve je velika glava sa snažnim čeljustima, koje nemaju zube, pa ih nazivamo kljunom. Na njima nalazimo samo nabore i grebene. Stisak im je izrazito jak tako da s lakoćom drobe oklope rakova i poklopce školjki. Hranu ne žvaću već je samo gutaju. Hrane se, kao i ostale morske kornjače, spužvama, meduzama, ježincima, mikušcima, rakovima i ribama (2,3).

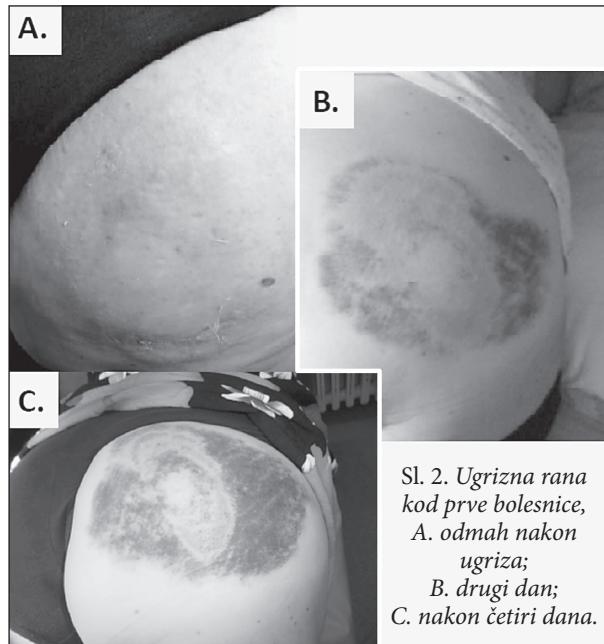
Druga kornjača, zelena želva, rijetka je u Jadranskom moru. Najviše ih se gnijezdi na oblama Turske i Cipra. Najveća je morska kornjača iz porodice *Cheloniidae*, te je još nazivaju i golema želva. Dužina oklopa je do 150 cm, a može težiti do 317 kg. Ime je dobila po masnom tkivu koje je zelene boje, što je posljedica načina prehrane. Ona je jedina kornjača koja se hrani morskom travom i algama koje u sebi imaju klorofil (3).

Agresivnost morskih kornjača prema čovjeku nije zabilježena u dostupnoj literaturi. Ugrizi kornjače po tijelu čovjeka opisani su samo kod vrsta koje obitavaju u slatkim vodama (4) i kod kornjača kućnih ljubimaca (5).

Škodljivost morskih kornjača za čovjeka isključivo je toksička. Neke vrste osim životinjske hrane jedu i morsko bilje, te neke alge. Ako se hrane algama roda *Fucus*, koje su veoma otrovne, kod čovjeka može konzumacijom njihovog mesa nastupiti otrovanje. Otrovanja su opisana samo zbog upotrebe mesa kornjača iz tropskih mora (1).

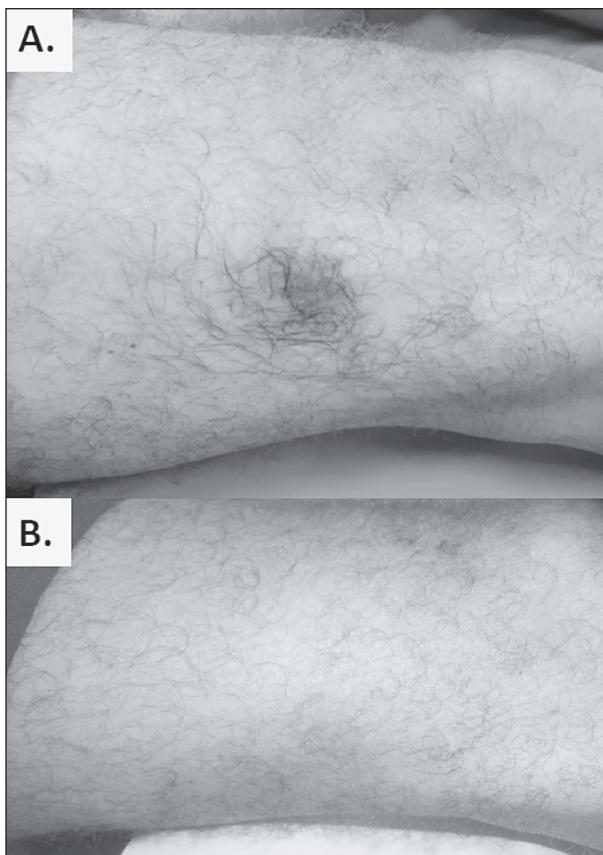
PRIKAZ BOLESNIKA

1. Prva je bolesnica bila 62-godišnja turistkinja iz Švedske. Ugriz se zbio 29. kolovoza 2016. godine oko 14,00 sati kod malog primorskog mjesta Prčanj, gdje je 20 metara od obale lagano plivala s prijateljicom. Iznenada je osjetila veoma jak ugriz za desnu glutealnu regiju. Osjećaj opisuje kao jak stisak kljuna. Refleksno je zamahnula rukom unazad prema izazivaču ugriza. Rukom je udarila po čvrstom oklopu kornjače koja se polako udaljavala. Kada je izašla na kopno vidjela je ugriznu ranu s diskretnim otokom, ljuštenjem i mjestimičnim crvenilom kože (sl. 2A). Rana je prva dva dana značajno boljela te je pacijentica više puta uzela tablet paracetamola (Alvedon²). Lokalno je primjenila oblog s domaćom rakijom od šljiva. Drugi dan su tragovi ugriza bili jasniji, svijetlocrvenaste boje. Uokolo su se izdiferencirali prstenovi krvnog podljeva zbog stiska (sl. 2B). Nama se javila u kiruršku ambulantu četvrti dan. Rana je tada bila karakterizirana velikim krvnim podljevom oko



ugriza. Na mjestu ugriza koža je bila crvenkasta s diskretnim znacima upale (sl. 2C). Kirurški smo je lokalno obradili i bolesnica se za nekoliko dana vratila u Švedsku.

2. Druga je bolesnica bila 61-godišnja činovnica iz Kotora. Ugriz kornjače je nastao 15. rujna 2016. godine u 14,15 sati. Lagano je plivala 10 metara od obale uz malo primorsko mjesto Orahovac. Iznenada je osjetila veoma jak stisak za lijevu glutealnu regiju, poput ugriza kljuna. Odmah se okrenula i vidjela ovalnu siluetu do metar duljine, koja se lagano udaljavala na zamahe. Posumnjala je da se radi o kornjači, jer je prije desetak dana pročitala u dnevnom tisku o prvom slučaju ugriza. Odmah nakon toga javila se na pregled u kiruršku ambulantu. Dva sata nakon ugriza ranu su karakterizirali otisci čeljusti na koži, narančasto-žute boje, sa crvenkastim i modrikastim koncentričnim kožnim podljevima. Koža je na nekoliko mjesta bila površno oguljena. Ranu smo dobro isprali i premazali 10 %-tnom otopinom jod-povidona. Zbog jakih bolova predložili smo joj uzimanje analgetika. Osobnom komunikacijom mobitelom nakon nekoliko dana bolesnica navodi pojavu modrila kože oko ugriza i značajno slabije bolove.
3. Treća je bolesnica bila 67-godišnja turistkinja iz Srbije, umirovljenica. Lagano je plivala u moru na plaži uz mjesto Prčanj, blizu odmarališta "Vrmac", oko 20 metara od obale. Iznenada je osjetila jak stisak, kao nagnjećenje velikim kljunom za lijevi gluteus. Ugriz kornjače se dogodio 24. srpnja 2017. godine oko 17,00 sati. Javila se u ambulantu Doma zdravlja Kotor, gdje je rana obrađena. Osobnom komunikacijom nakon dva dana gospoda je navela da ima veći potkožni krvni podljev i bolove pri hodu. Nekoliko je puta uzela tablete analgetika. Sljedećeg dana prekinula je ljetovanje neplanski, zbog straha.
4. Četvrti bolesnik je 51-godišnji turist, diplomirani inženjer elektrotehnike iz Srbije. Dne 29. srpnja 2017. godine oko 16,40 sati mirovao je na mjestu u vodi oko 50 metara od obale. Kupao se na istoj plaži kao i prethodna bolesnica. Iznenada je osjetio udar u desnu natkoljenicu, a potom usisavanje kože i mišića. Vidio je kornjaču tamnosmeđe boje, oklopa promjera više od pola metra. Trznuo je nogom i odgurnuo je od sebe. Ona se polako udaljila prema pučini. Odmah se javio u kiruršku ambulantu, gdje mu je rana obrađena (sl. 3A). Na kontrolnom pregledu nakon dva dana kožni podljev je i dalje vidljiv (sl. 3B). Nije uzimao analgetike, jer je bol bila podnošljiva. Za dva dana vratio se kući.



Sl. 3. Ugrizna rana kod četvrtog bolesnika,
A. nekoliko sati nakon ugriza; B. nakon dva dana

RASPRAVA

Ugrizi tijela čovjeka izazvani slatkvodnim kornjačama iz porodice *Chelydridae* opće su poznati. Ali-gatorska kornjača (*Macrochelys temminckii*) najveća je slatkvodna kornjača u Sjevernoj Americi. Živi u dubinama jezera, močvara i riječnih tokova čiji je sлив Meksički zaljev. Ona je predator koji je nepredvidljivog karaktera. Pri manipulaciji kornjača često reagira agresijom. Prema pričanju pučanstva na jugu Sjeverne Amerike ugrizi su joj toliko snažni da prerežu dršku metle. Postoji više članaka o amputacijama prstiju pri neopreznom kontaktu s njom (4-6). Sličnu reputaciju ima i nasrtljiva kornjača (*Chelydra serpentine*) (4). U literaturi nismo našli radove o agresivnosti morskih kornjača prema čovjeku.

Ugrizi kod naša tri bolesnika zbili su se u moru uz naseljeno mjesto Prčanj. Svi su ugrizeni u moru bili u društvu, prva bolesnica s prijateljicom, druga sa suprugom, treća i četvrti ugrizeni s djecom. Sve tri bolesnice su imale tamnije kupaće kostime. Kod prve je bio crni, jednobojni, kod druge tamnoplavi s cvjetnim ornamentima, kod treće višebojni tamnijih nijansi. Četvrti bolesnik je imao fluorescentne, zelene kupaće

gaćice. Svi ugrizeni bili su dobro osunčane kože, pred kraj ljetovanja. Tri ugriza su se dogodila u akvatoriju Prčnja, mesta koje je 5 km udaljeno od Kotora prema Budvi. Jedan ugriz zbio se u akvatoriju mesta Orahovac, udaljenom 10 km od Kotora prema Herceg-Novom. Razmak između lokacija ugriza je oko 15 km cestom, zračnom linijom značajno manje. Moguće je da je ugriz zadala ista kornjača, jer su tokom više dana moguće migracije kornjača od 10 do 15 km. Zanimljiva je priča stanovnika mesta Prčanj da se u neposrednoj blizini plaže gdje su se dogodila tri ugriza nalazi konoba "Marius", čije osoblje zadnjih nekoliko godina hrani kornjače otpatcima iz kuhića.

U osobnoj komunikaciji s biologima iz Instituta za biologiju mora Kotor pokušali smo naći razlog za ugrize. Boja kupačih kostima tri pacijentice nije bila svijetla, fluorescentna, irritirajuća. Svo četvoro su mirno plivali, bez pljuskanja rukama i nogama. Koža uz kupači kostim bila je dobro osunčana, jer je svima bio već kraj ljetovanja. Ova tri parametra isključili smo kao uzrok ugriza. Jedino na što biolozi trenutno sumnjuju je uzinemirenost kornjača zbog prisustva brojnih velikih putničkih brodova za krstarenje. Potonji su posljednjih godina tijekom sezone svakodnevna pojava u Boki kotorskoj i po više njih istovremeno. Činjenica je da je Boka površinom mala, a posebice Kotorski zaljev, gdje su brodovi na sidrištu.

ZAKLJUČAK

Odavno je poznata činjenica da koliko god čovjeka more oduševljava i nadahnjuje svojom ljepotom, ono je ipak prema njemu može biti i vrlo neprijateljski raspoloženo. Gotovo sve u moru reže, grize, ubada ili je otrovno (1,7). Zbog ovih ugriza morske bi kornjače trebalo uvrstiti u traumatogene životinje Jadranskog mora i one mogu postati realan problem u turizmu na istočnoj obali Jadranskog mora.

LITERATURA

1. Maretić Z. Naše otrovne životinje i bilje. Zagreb: Stvarnost, 1986.
2. Upoznajmo i spasimo glavatu želvu [Internet]. Dubrovnik: Ekološka udružba "Čiopa". Dostupno na URL adresi: <http://www.ciopa.hr/zelva.htm> Datum pristupa informaciji 10.lipnja 2017.
3. Morske kornjače [Internet]. Lošinj, Murter, Vis: Institut Plavi svijet. Dostupno na URL adresi: <http://www.plavi-svijet.org/hr/kornjace/> Datum pristupa informaciji 17. svibnja 2017.

4. Johnson RD, Nielsen CL. Traumatic amputation of finger from an alligator snapping turtle bite. *Wilderness Environ Med* 2016; 27: 277-81.
5. Warwick C, Steedman C. Injuries, envenomations and stings from exotic pets. *J R Soc Med* 2012; 105: 296-9.
6. Shufeldt RW. Turtles, terrapins, and tortoises of the United States: an important branch of the reptilia. *Sci Am* 1916; 82(suppl. 2139): 420-1.
7. Radosavljević M, Stijepčević A, Andrić B. Opasne i otrovne morske životinje. U: Pajović B, ur. Brodska medicina i medicinska briga. Podgorica: Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, 2014, 179-90.

S U M M A R Y

TURTLE BITES IN ADRIATIC SEA – REPORT OF FOUR CASES

M. RADOSAVLJEVIĆ, P. MILIĆ and I. RADOSAVLJEVIĆ

Kotor General Hospital, Department of Surgery, Kotor, Montenegro

There is no evidence for sea turtle bites among swimmers found in the literature. The only issue is toxicity after consuming sea turtle meat. In this paper, we present four cases of sea turtle bites in swimmers. Three female swimmers aged 61-67 were bitten in gluteal region and a 51-year-old swimmer in the right thigh while swimming near the coast. As for the consequences, not only the patients suffered fear, but they also sustained large bites on the skin and subcutaneous tissue in the form of contusion. Except for strong focal pain and change of skin color, there were no other symptoms. All patients took symptomatic therapy by painkillers. Recovery period passed well, without complications. The conclusion is that sea turtle bites happening in the Boka bay could be a potential threat for swimmers. Therapy of bites is exclusively symptomatic.

Key words: bites, loggerhead sea turtle, swimmers

KRONIČNA TRAUMATSKA ENCEFALOPATIJA: DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI I TERAPIJSKI MODELI

VESNA ŠEPER i NEBOJŠA NEŠIĆ

Veleučilište „Lavoslav Ružička“, Vukovar, Hrvatska

Kronična traumatska encefalopatija je neurodegenerativna bolest koja se ubraja u skupinu tauopatija. Povezuje se s opetovanim udarcima u glavu i potresom mozga u sportaša, najčešće u kontaktnim sportovima, hokeju na ledu, nogometu i košarci. Pogađa pojedince u srednjim godinama i nekoliko godina nakon prestanka trauma mozga. Za sada ne postoji jedinstveni dijagnostički kriterij za potvrdu bolesti, ali se provode neuropsihološki i neurološki pregled, analizira krv i cerebrospinalni likvor, te rade snimanja mozga magnetnom rezonancijom i pozitronskom emisijskom tomografijom. Terapijski modeli uključuju inhibitore stvaranja ROS vrsta, koji se još uvijek intenzivno istražuju, te dodatne metode kao što su prehrambene intervencije, kognitivno bihevioralna terapija, imunoterapija, hiperbarična terapija i druge terapije.

Ključne riječi: neurodegeneracija, p-tau, ROS vrste

Adresa za dopisivanje: Vesna Šeper, mag. sportske medicine i fizioterapije
*Veleučilište „Ladislav Ružička“ Vukovar
 Županijska 50
 32 000 Vukovar, Hrvatska
 E-pošta: vesna.seper@vevu.hr*

UVOD

Kronična traumatska encefalopatija (CTE) opisuje se prvi put 1928., ali je tada korišten termin „*punch drunk*“ ili „pijan od udaraca“, budući da se to stanje povezivalo s mnogobrojnim ozljedama glave i mozga nastale u boksača. Termin se koristio do 1937., kada je uveden novi naziv „*dementia pugilistica*“ ili demencija profesionalnih boksača. Termin CTE se počinje koristiti 1973. godine, jer je uočeno kako stanje ne pogađa samo populaciju boksača (1) i u upotrebi je do danas. Posljedica mnogobrojnih udaraca u glavu i potresa mozga su neurodegenerativni procesi slični onima u tau vezanih demencija uz značajke parkinsonizma i depresije (2). Iako dokazi koji ukazuju na povezanost između opetovanih udaraca u glavu te kroničnog kognitivnog i poremećaja ponašanja postoje, nedostaje dokaza koji bi potvrdili uzročno-posljedičnu vezu, kao što i ne postoje epidemiološke, presječne ili prospективne studije o CTE-u (1). CTE je privukla pozornost istraživača tek nedavno, posebno vezano uz ozljede glave u sportu, a zanimljivo je kako je incidencija potresa mozga na 1000 odigranih sati 5-8 slučajeva, što samo u Sjedinjenim Američkim Državama znači 1,6–3,8 milijuna slučajeva godišnje (2), najčešće u kontaktnim sportovima, hokeju na ledu, američkom

futbolu, nogometu i košarci (9). Stanje je direktno povezano s duljinom boksačke karijere i brojem mečeva (6), a podatci o broju udaraca koje tijekom jedne sezone prime igrači američkog fudbala u srednjim školama navode 652 udarca, koji prelaze 15 g sile (18).

Cilj ovog preglednog rada je prikazati dijagnostičke kriterije i terapijske modele kronične traumatske encefalopatije, posebno zato što ju ne razviju svi sportaši s opetovanim udarcima u glavu i zato što većina podataka o dijagnozi stanja dolazi nakon obdukcije mozga igrača američkog futbala, blast ozljeda mozga i osoba s epilepsijom (3).

METODOLOGIJA PRETRAŽIVANJA

Pretraživanje literature je provedeno tijekom lipnja 2018. godine. U pretragu su bile uključene baze *PubMed*, *ScienceDirect* i *BioMed Central*. Kako bi se identificirali radovi koji se bave dijagnostičkim kriterijima i terapijom kronične traumatske encefalopatije na engleskom jeziku unesene su ključne riječi: *chronic traumatic encephalopathy, diagnosis, therapy*. U bazi *PubMed* nakon unošenja ključnih riječi pojavilo se 56 radova. Nakon odabira vremenskog raspona od 5

godina ostalo je 35 radova i opcije *humans* 34 rada. Primjenom opcije *free full text* ostalo je 13 radova. Nakon što su iščitani naslovi i sažetci navedene je kriterije zadovoljilo 6 radova. U bazi *ScienceDirect* korištene su iste ključne riječi i inicijalna je pretraga dala 5039 radova. Odabirom vremenskog raspona od 5 godina broj se radova smanjio na 1611. Dalnjim odabirom vrste rada *review* i *research* preostalo je 647 radova. Primjenom opcije *Publication title* preostala su 82 rada koji su objavljeni u sljedećim znanstveno recenziranim časopisima: *Neurologic Clinics* (20), *The Lancet Neurology* (14), *Neuroscience & Biobehavioral Review* (11), *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* (11), *Seizure* (13), te *Epilepsy and Behavior* (13). Naslovi i sažetci navedena 82 rada su iščitani i odabran je 5 koji odgovaraju prethodno navedenim ključnim riječima. Za pretraživanje baze *BioMed Central* korištene su iste ključne riječi, te je inicijalna pretraga dala 157 rezultata. Odabirom opcije *sort by date* radovi su poredani od 2018. prema prijašnjim godinama, te

su iščitani naslovi i sažetci svih radova u rasponu od 2018. unazad 5 godina i na osnovi navedenih ključnih riječi odabранo je 12 radova. Dakle, kriterije su konačno zadovoljila 23 rada.

REZULTATI

Rezultati radova koji su zadovoljili navedene kriterije pretraživanja prikazani su u tablicama (tablice 1-3). Ukupno je 16 preglednih radova s navedenih više od 2000 referenci iz razdoblja od 1928. godine kada se stanje (*dementia pugilistica*, CTE) prvi put spominje i opisuje pa sve do 2018. godine. Istraživačkih je radova manje, svega 6 zbog ograničenih mogućnosti provođenja testiranja *in vivo*. Jedan je rad komentar uredniku. U istraživačkim se radovima s potvrđenim CTE-om uglavnom radi o sportašima (američki nogomet), te o ratnim vojnim veteranima izloženima blast ozljedama.

Tablica 1.
Prikaz rezultata radova odabralih iz baze PubMed

Naslov rada	Vrsta rada i cilj	Materijali	Ključni nalazi
Chronic traumatic encephalopathy (2)	Pregledni; prikaz kliničkih manifestacija i dg. kriterija	-	Klasifikacija inicijalnih, pratećih i kasnih simptoma CTE-a
Chronic Traumatic Encephalopathy: Where Are We And Where Are we Going (1)	Pregledni; utvrditi razlike između blagih oštećenja mozga i drugih neurodegenerativnih demencija	-	Autori navode nedostatak epidemioloških, presječnih i prospektivnih studija o CTE-u
A Clinical Approach to the Diagnosis of Traumatic Encephalopathy Syndrome (6)	Pregledni; utvrđivanje neuropatoloških značajki CTE-a; uloga biomarkera, postojeći kriteriji za dijagnozu	-	Autori daju okvir za liječnike u postavljanju dijagnoze CTE-a
Is phosphorylated tau unique to chronic traumatic encephalopathy? Phosphorylated tau in epileptic brain and chronic traumatic encephalopathy (3)	Istraživački; utvrditi specifičnost opetovanih ozljeda glave na nakupljanje p-tau uspoređujući depozite u mozgu sportaša s CTE-om i pacijentata s epilepsijom	<i>Post mortem</i> uzorci mozga 6 osoba s CTE-om (prosječna dob 73,3 god.; 25 % muškarci), 6 osoba kao kontrolna skupina (iste karakteristike) i 19 osoba s temporalnom epilepsijom (4 maj do 58 god., 60 % žene)	Neočekivani nalaz jest prisutnost promjena u osoba s epilepsijom sličnih onima u osoba s CTE-om; nakupljanje p-tau nije ekskluzivna posljedica opetovanih trauma mozga
Preliminary Study of Plasma Exosomal Tau as a Potential Biomarker for Chronic Traumatic Encephalopathy (7)	Istraživački; dio DETECT (Diagnosing and Evaluating Traumatic Encephalopathy using Clinical Tests) studije; utvrditi jesu li tau+ nano-čestice u plazmi potencijalni biomarkeri	78 bivših NFL (National Football League) igrača (40-69 god., 12 god. igranja američkog nogometa, min. 2 god. u NFL-u na položajima izloženim udarcima u glavu) i 16 osoba u kontrolnoj skupini (40-69 god., min. 4 god. bavljenja nekontaktnim sportovima)	NFL igrači imaju statistički značajno ($p<0,0001$) više vrijednosti nego kontrolna skupina
Computational modelling of traumatic brain injury predicts the location of chronic traumatic encephalopathy pathology (11)	Istraživački; autori su testirali hipotezu kako je mehaničko naprezanje i stopa naprezanja najveća u moždanim žlijebovima; simulirane su 3 vrste ozljeda	Rezultati simulacije su uspoređeni sa slikama glave 97 osoba s traumatskom ozljedom glave (30Ž 67M, $38\pm12,5$ god.) i 51 (30Ž 21M, $35,5\pm17,7$ god.) zdravom osobom iz kontrolne skupine.	Oštećenje mozga u simulaciji odgovaralo je neuropatologiji u potvrđenim slučajevima CTE-a, naprezanje najveće u žlijebovima mozga, dok je stopa naprezanja najveća u simulaciji sportske ozljede i prometne nezgode

Tablica 2.
Prikaz rezultata radova odabralih iz baze ScienceDirect

Naslov rada	Vrsta i cilj rada	Materijali	Ključni nalazi
Psychiatric phenotypes in chronic traumatic encephalopathy (8)	Pregledni; utvrditi psihijatrijske podtipove CTE-a	-	Potvrđuju postojanje povezanosti između CTE-a i psihijatrijskih posljedica, te se navode korisnima u određivanju tijeka bolesti i razvoju simptoma
Tau imaging: early progress and future direction (4)	Pregledni; opis dostupnih tau PET tragača uz pojašnjenje karakteristika PET tragača s fokusom na dosadašnja klinička istraživanja	-	PET tragači trebaju biti male, netoksične molekule koje se vežu, ili tope u lipidima i mogu proći krvno – moždanu barijeru. Moraju se moći brzo eliminirati iz cirkulirajuće krvi, te biti sposobni za selektivno, specifično i reverzibilno vezivanje
Metabolic Reprograming by the Piruvate Dehydrogenase Kinase-Lactic Acid: Linking Metabolism and Diverse Neuropathologies (14)	Pregledni; pregled novijih radova koji vezu između metabolizma i neuropatofizioloških promjena nalaze u novim spojevima kao što je PDK	-	Mitochondrijska disfunkcija značajno doprinosi oksidativnom stresu koji se povezuje s neurodegenerativnim bolestima
Blood-Based Biomarkers for the Identification of Sport-Related Concussion (9)	Pregledni; pregled krvnih biomarkera vezanih uz potres mozga kod sportaša	-	Krvni biljeg tau navodi se kao obećavajući u identifikaciji sportaša s visokim rizikom od razvoja CTE-a
Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy (10)	Pregledni; osvrt na moguću vezu između trauma mozga i posljedične disfunkcije sustava eliminacije otpadnih tvari iz mozga i fizioloških promjena kod CTE-a. Uloga nedostatka sna u povećanju rizika za nastanak CTE-a	-	Popratna nesanica uz poremećaj u sustavu eliminacije otpada metabolizma mozga nakon traume mozga može dovesti do nakupljanja proteina i povećati rizik za stvaranje p-tau

Tablica 3.
Prikaz rezultata radova odabralih iz baze BioMed Central

Naslov rada	Vrsta rada i cilj	Materijali	Ključni nalazi
Addressing the needs of traumatic brain injury with clinical proteomics (13)	Pregledni; identifikacija novih biljega neurotraume	-	Korištenje proteina čije bi prisustvo ili nedostatak signaliziralo bolest ili traumu; dovoljno osjetljivi i specifični.
Changes in the neurochemistry of athletes with repetitive brain trauma: preliminary results using localised correlated spectroscopy (12)	Istraživački; utvrditi koje neuro-kemijske molekule pokazuju razlike između sportaša s opetovanim traumama mozga i zdravih pojedinaca koristeći novu metodu L-COSY	5 bivših sportaša sa 11-28 godina sportskog staža i simptomima CTE-a ($43,6 \pm 10,8$ god.) i 5 zdravih ispitanika bez trauma mozga ($45,2 \pm 10,8$ god.)	Statistički značajne razlike ($p \leq 0,05$) u vrijednostima glutamin/glutamata kolina, fenilalanina i fukoziliranih molekula; više vrijednosti u sportaša
Pathological correlation between traumatic brain injury and chronic neurodegenerative diseases (15)	Pregledni; analiza dosadašnje literature s ciljem boljeg razumijevanja mehanizama u podlozi trauma mozga i posljedične neurodegeneracije	-	Moguća veza oksidativnog stresa u CTE neurodegeneraciji kao i proučalnih citokina i receptora glutamatata koji pogoršavaju upalu nakon traume
NADPH oxidase in brain injury and neurodegenerative disorders (16)	Pregledni; prikaz uloge NADPH oksidaze u neurodegeneraciji uz prijedlog farmakoloških strategija za borbu protiv neurodegenerativnih procesa	-	Mogući neuroprotektivni učinak apocinina i NOX2 inhibitora gp91ds-tat
Metabolic status of CFS distinguishes rat with tauopathy from controls (17)	Istraživački; kako tau patologija može dovesti do promjena u metaboličkom sustavu organizma	Pilot studija 10 štakora s tauopatijom i 10 zdravih u kontrolnoj skupini; potvrda nalaza 7 štakora s tauopatijom i 6 u kontrolnoj skupini	Identifikacija potencijalnih biomarkera tauopatija: kreatinin, citrat, akonitat idr.
Chronic traumatic encephalopathy: clinical biomarker correlations and current concepts in pathogenesis (23)	Pregledni; pregled literature od 1928. god., kada se stanje prvi put spominje	-	Trenutna medijska pozornost usmjerenja prema CTE-u čini sadašnje vrijeme idealnim za razjašnjenje patogeneze CTE-a kao i otkrivanje potencijalnih lijekova
Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome (18)	Pregledni; pregled literature s kliničkim manifestacijama CTE-a na temelju 202 slučaja bolesti	-	Uvođenje pojmove <i>klasični</i> (motorički simptomi) i <i>moderni</i> (dominantne promjene raspolaženja i ponašanja) CTE; autori uvođe pojmove vjerljativni (<i>probable</i>), mogući (<i>possible</i>) i manje vjerljavan (<i>unlikely</i>) CTE u svrhu dg.
Considerations for animal models of blast-related traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy (19)	Pregledni; razmatra ključna pitanja primjene životinjskih modela u svrhu dijagnoze i terapije trauma mozga i CTE-a; razumijevanje patologije akutne traume i njenih posljedica	-	Mogućnost implementacije opsežnih multidisciplinskih istraživačkih programa

Tau phosphorylation induced by severe closed head traumatic brain injury is linked to the cellular prion protein (5)	Istraživački; utvrđiti postojanje sličnosti u patologiji Alzheimerove bolesti i trauma mozga	2 skupine miševa: PrPKO (10 miševa), Tga20 (10 miševa) i WT (wild type) 10 miševa u jednoj skupini i kontrolna s 10 miševa	Nakupljanje p-tau nakon traume mozga nije ovisno o aktivnosti enzima calpaina, ali ovisi o aktivnosti PrP
Tau PET imaging: present and future directions (20)	Pregledni; pregled dosadašnjih rezultata vezanih uz PET tragače <i>in vivo</i>	-	Na osnovi istraživanja <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> do danas se izdvajaju 3 skupine (1. THK5117, THK5317, THK5351, 2. AV-1451, 3. PBB3
Function and regulation of tau conformations in the development and treatment of traumatic brain injury and neurodegeneration (21)	Pregledni; prikaz uloge novijih formi p-tau: <i>cis</i> p-tau i <i>trans</i> p-tau	-	Cis p-tau se smatra prethodnikom tau patologije i rani pokretač neurodegeneracije u osoba s traumom mozga, Alzheimerovom bolesti i CTE-om;
All the right moves: the need for the timely use of hyperbaric oxygen therapy for treating TBI/CTE/PTSD (22)	Komentar uredniku; prikaz učinkovitosti hiperbarične terapije u reparacije ozljeda mozga	-	Hiperbarična je terapija učinkovit, siguran i human način poticanja reparacije moždanih stanica nakon traume

KRONIČNA TRAUMATSKA ENCEFALOPATIJA – TAUOPATIJA?

Tau je protein čija je glavna uloga stabilizacija mikrotubula ključnih u izgradnji citoskeleta mozga i u međustaničnom transportu neurotransmitera. Šest je izvornih oblika tau proteina podijeljenih u dvije funkcionalno različite skupine, s tri ili pet nizova mjesta za vezivanje s mikrotubulima. Alzheimerova bolest, Downov sindrom, Niemann-Pickova bolest tipa C i kronična traumatska encefalopatija čine istu skupinu (4). Nedavna istraživanja neuropatogeneze Alzheimerove bolesti *in vivo* i *in vitro* navode interakciju između glikoproteina PrP i oligomera A β 42 koji aktiviraju Fyn kinazu koja dovodi do hiperfosforilacije tau proteina uzrokujući sinaptičku disfunkciju, gubitak neurona i kognitivna oštećenja (5). Mikroskopska oštećenja koja se nalaze u osoba sa CTE-om još uključuju patološke promjene TAR DNA-vezujućeg proteina 43 i upalu u napredovaloj fazi bolesti. Makroskopske promjene uključuju atrofiju sive i bijele mase mozga, međumozga i limbičkog sustava, povećanje III. moždane komore, frontalnih i temporalnih rogova lateralnih komora, povećanje periventrikulske prostora, te depigmentaciju jezgara u produljenoj moždini (6). Klinički se bolest manifestira u srednjim godinama i nekoliko godina nakon prestanka ozljeda glave, ali ranije nego u sporadičnih slučajeva Alzheimerove bolesti, mada ima zabilježenih slučajeva u pojedinaca u dobi od 17 godina i onih koji su se sportom bavili samo tijekom srednje škole i fakulteta (18). Početni simptomi uključuju oštećenje kognitivnih funkcija, promjene raspolaženja i ponašanja što podrazumijeva probleme s kratkoročnom memorijom, izvršnim funkcijama mozga, pojавu depresije i apatijs u emocionalnu nestabilnost. Možda je i zlouporaba nedozvoljenih tvari, a prisutne su čak i suicidalne ideje (2). Kasnije su manifestacije bolesti teže i ozbiljnije, a znače pogoršanje pamćenja i izvršnih funkcija mozga, govora, probleme s hodom uz pojавu parkinsonizma. Osobe su agresivne, te konično nastupa demencija (2).

Dijagnostički kriteriji

CTE je trenutno moguće pouzdano dijagnosticirati jedino neuropatološkim pregledom (7). Međutim, kako se u dijagnosticiranju drugih neurodegenerativnih bolesti koristi kombinacija kliničkih značajki bolesti i biomarkera, pretpostavlja se kako bi isti pristup bio koristan i u dijagnozi CTE-a (7). Dijagnostički kriteriji temeljeni na kliničkim simptomima uključuju tzv. traumatski encefalopatički sindrom (TES) što podrazumijeva: 1. povijest opetovanih ozljeda glave, 2. izostanak drugih neuroloških stanja, 3. prisutnost simptoma dulje od 12 mjeseci, 4. prisutnost barem jednog glavnog simptoma (kognitivnog, bihevioralnog, ili vezanog uz raspoloženje), 5. prisutnost barem 2 popratna simptoma (glavobolja, impulzivnost, apatijsa, anksioznost, paranoja, suicidalnost, motorička disfunkcija) (18). Kao kriteriji navode se i progresivan tijek i odgođena pojava simptoma nakon traume mozga, što stanje razlikuje od potresa mozga te psihijatrijske značajke bolesti koje ga razlikuju od drugih neurodegenerativnih bolesti (8). Mjerenje amiloida β 42, tau proteina (p-tau) i ukupnog p-tau u cerebrospinalnom likvoru također se navodi kao mogući biomarker u dijagnozi bolesti. Iako metoda nije skupa, nije prikladna za izvođenje u ambulantama primarne medicine, jer zahtijeva lumbalnu punkciju, koja je invazivna, komplikirana i pacijenti je se boje (7). Istraživanja učinkovitosti pozitronske emisijske tomografije (PET) u proučavanju odlaganja proteina u mozgu pacijenata s ozljedama glave, kao i magnetne rezonancije (MRI) u utvrđivanju karakteristika, promjena i razvoja bolesti su također aktualna (10,20). Međutim, PET je skupa, vremenski zahtjevana i relativno invazivna metoda koju u ovom slučaju još treba doraditi i validirati. Obećavajućim se čini i utvrđivanje vrijednosti p-tau u plazmi i urinu, jedino ostaje nejasno jesu li te vrijednosti valjani biljezi p-tau patologije u mozgu (7). Kako se CTE veže uz opetovane traume mozga u obzir svakako treba uzeti i način nastanka te traume. Deformacija mozga koja nastaje kao posljedica udarca nema linearan odnos sa snagom

udarca, a moždano tkivo postaje tvrđe kako stupanj deformacije raste (11). Istezanje moždanog tkiva u moždanim sulkusima, udubljenjima gdje se odlaže p-tau i stvaraju A β plakovi, jednako je kod sudara kacige o kacigu u igrača američkog fudbala, pada na tlo, ili sudara motociklista i automobila, dok je stopa istezanja najveća u sportskim ozljeda i prometnih nezgoda (11). Kao kandidati za biljege neurotraume navode se brojni proteini i masena spektrometrija radi boljeg razumijevanja povezanosti između proteina u tijelu i njihove promjene s bolešću. Probno istraživanje Lin *et al.* (2015.) na 5 sportaša (američki futbal (3), baseball (1) i profesionalno hrvanje(1) sa 11–28 godina opetovanih ozljeda glave i ranom CTE-om pokazalo je značajno povećanje glutamin/glutaminat kompleksa za 31 %, kolina za 65 %, fukosiliranih molekula za 60 % i fenilalanina za 46 % u odnosu na kontrolnu skupinu (12). Biomarkeri bi u svakom slučaju trebali biti dovoljno osjetljivi i specifični za određenu bolest ili ozljedu mozga, kao i sposobni detektirati promjene prije nastanka simptoma, te osigurati prevenciju stanja ili bolji ishod liječenja (13). Nije nužno da se radi o jednom biomarkeru; potrebna je lista koja će biti stalno praćena i povezivana s kliničkim ishodom bolesti u pacijenata (17).

Koji su mogući terapijski modeli CTE-a?

Važna veza, konačno zamijećena, postoji između životinjskog sustava i metabolizma, dok je disbalans između navedena dva temelj patofizioloških mehanizama neuroloških poremećaja. Zbog toga je istraživačima postala zanimljiva uloga disfunkcije mitohondrija u poremećaju neuroplastičnosti i nastanku neurodegeneracije (14), kao i uloga oksidativnog stresa u neuroinflamaciji. Čak se kao moguća terapijska strategija neurodegenerativnih bolesti, pa tako i CTE-a, navodi otkrivanje i smanjenje ROS vrsta i drugih ključnih bioprodukata oksidativnog stresa u svrhu profilakse i smanjenja rizika za nastanak neurodegeneracije. Iako se direktna suplementacija endogenim antioksidantima (glutation i superoksid dizmutaza) nije pokazala značajnom, zbog smanjene mogućnosti prelaska krvno-moždane barijere, dobrobite pokazuje primjena N-acetylsteina u životinja i ljudi (15). Proteklah se godina razvila i hipoteza o inhibiciji stvaranja ROS vrsta kao alternativa njihovom uklanjanju, te identifikacija njihovog glavnog generatora, enzima nikotinamid adenin dinukleotid (NADPH) oksidaze (16). Spominju se „lijekovi“ kao apocinini izolirani iz medicinske biljke *Picrorhiza kurroa*, nisko toksičan, sposoban prodrijeti krvno-moždanu barijeru, a primjenjuje se putem aerosola. Nadalje, visoko toksičan difenileneiodonium klorid (DPI) uz nespecifično, ali inhibitorno djelovanje, kao i Gp91ds-tat i noviji GSK2795039, te drugi *in vitro* testirani nespecifični i specifični inhibitori (16). Ipak, glavni problem koji se javlja uz ove

lijekove jest činjenica kako je većina testirana na životinjama, prije ozljede, ili u akutnoj fazi ozljede, u dozi koju treba prilagoditi populaciji ljudi, a i ako su testirani *in vivo*, često je limitirajući faktor veličina uzorka (16). Kako je Američka uprava za hranu i lijekove objavila: trenutno nema dozvoljenog i dostupnog tretmana koji bi zaustavio, usporio, obrnuo, ili ispravio patologiju nakon ozljeda glave i vezanih bolesti, potrebna su velika multidisciplinska istraživanja usmjerena na identifikaciju patogenih mehanizama, terapijskih metoda i intervencija koje modificiraju bio-patologiju stanja, što iziskuje znatna sredstva, ali su dostupne druge intervencije koje uključuju prehranu, kognitivno behavioralnu terapiju, primjenu kompjutersko asistirane tehnologije i drugo (19). Pregledom literature se kao moguće terapije navode još i imunoterapija, odnosno pasivna i aktivna imunizacija od p-tau, koja smanjuje inicijalnu formaciju tau žarišta i tako sprječava širenje tau nakupina (21) i hiperbarična terapija kisikom, učinkovita, benigna i humana metoda koja potiče reparaciju moždanog tkiva, ali nije usvojena zbog izostanka većih sponzora metode (22).

Na osnovi svega spomenutog može se reći kako je CTE „jedinstvena“ među bolestima mozga. Bilo je potrebno više desetljeća kako bi se priznala kao autentičan i valjan entitet, a do danas je praćena kontroverzama vezanima uz ulogu društva u regulaciji namjernih ozljeda glave i utvrđivanju odgovornosti organizacija koje to izlaganje odobravaju. Sve je više mlađih koji pokazuju prve simptome bolesti, sve je više boksača i novih sportova koji uključuju opetovane ozljede glave, nagrade su sve veće i sve je veći broj onih koji ih žele, sve je više obožavatelja. Izazov više nije prihvatanje CTE-a već brojanje „žrtava“ (23).

PREPORUKE ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA

Preporuke za daljnja istraživanja vezana uz CTE uključuju razlikovanje CTE-a od potresa mozga ili sindroma nastalog nakon potresa mozga, uz odabir odgovarajuće dijagnostičke metode (MRI ili MRS) u akutnoj i kroničnoj fazi (2). Potrebna je provedba prospективne longitudinalne epidemiološke studije radi utvrđivanja postojanja uzročne veze između trauma mozga i CTE-a (1,6,8), kao i donošenje konsenzusa za kliničke i patološke kriterije u dijagnozi. Pojašnjene povezane između traume mozga i CTE-a otvara mogućnost stvaranja zaštitnih strategija (11). Nadalje, identifikacija biomarkera u svrhu rane dijagnoze i korištenje još specifičnijih tau antitijela povezanih sa CTE-om i neurodegeneracijom (1,7), kao i utvrđivanje čimbenika rizika i utjecaj genetike. Ono što nedostaje jesu i podatci o učinkovitosti krvnih biomarkera unutar 60 minuta od ozljede, kao i razvoj jednostavne metode

uzimanja uzorka krvi na sportskom terenu, smjernice kako razlikovati povećane vrijednosti biomarkera u situacijama nevezanim uz traumu mozga, kao i inicijalne individualne vrijednosti (9). Preporuke uključuju i provođenje istraživanja usmjerenih na prevenciju nakupljanja p-tau (1), kao i istraživanja cerebrovaskularne patologije kao mogućeg uzroka (3).

ZAKLJUČAK

Kako još nema rezultata nekih većih prospективnih studija teško se pouzdano može govoriti o definitivnim dijagnostičkim kriterijima. Također, problem je što se bolest veže uz sport i ozljede glave u sportu, koje često ostaju neprepoznate, ili prepoznate, ali se ne prijavljuju, posebno u mlađih sportaša. Što se tiče terapije, više se istražuju dodatne metode koje uključuju prehrambene intervencije sliče onima u „prevenciji“ Alzheimerove bolesti. Iako je bolest praćena kontroverzama i više se raspravlja o prevenciji opetovanih udaraca u glavu, potrebna su dugoročna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se utvrdili pouzdani kriteriji za njenu pravovremenu dijagnozu, a samim tim i terapiju.

LITERATURA

1. Mez J, Stern RA, McKee AC. Chronic traumatic encephalopathy: where are we and where are we going? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 407.
2. Yi J, Padalino DJ, Chin LS, Montenegro P, Cantu RC. Chronic traumatic encephalopathy. *Curr Sports Med Rep* 2013; 12: 28-32.
3. Puvenna V, Engeler M, Banjara M i sur. Is phosphorylated tau unique to chronic traumatic encephalopathy? Phosphorylated tau in epileptic brain and chronic traumatic encephalopathy. *Brain Res* 2016; 1630: 225-40.
4. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol* 2015; 14: 114-24.
5. Rubenstein R, Chang B, Grinkina N i sur. Tau phosphorylation induced by severe closed head traumatic brain injury is linked to the cellular prion protein. *Acta Neuropathol Comm* 2017; 5: 30.
6. Reams N, Eckner JT, Almeida AA i sur. A clinical approach to the diagnosis of traumatic encephalopathy syndrome: a review. *JAMA Neurol* 2016; 73: 743-9.
7. Stern RA, Tripodis Y, Baugh CM i sur. Preliminary study of plasma exosomal tau as a potential biomarker for chronic traumatic encephalopathy. *J Alzheimers Dis* 2016; 51: 1099-1109.
8. Mahar I, Alosco M.L, McKee AC. Psychiatric phenotypes in chronic traumatic encephalopathy. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 83: 622-30.
9. Anto-Ocrah M, Jones CMC, Diacovo D, Bazarian JJ. Blood-based biomarkers for the identification of sports-related concussion. *Neurol Clin* 2017; 35: 473-85.
10. Sullan MJ, Asken BM, Jaffee MS, DeKosky ST, Bauer RM. Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 84: 316-24.
11. Ghajari M, Hellyer PJ, Sharp DJ. Computational modelling of traumatic brain injury predicts the location of chronic traumatic encephalopathy pathology. *Brain* 2017; 140: 333-43.
12. Lin AP, Ramadan S, Stern RA i sur. Changes in the neurochemistry of athletes with repetitive brain trauma: preliminary results using localized correlated spectroscopy. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7: 13.
13. Shen S, Loo RRO, Wanner IB, Loo JA. Addressing the needs of traumatic brain injury with clinical proteomics. *Clin Proteomics* 2014; 11: 11.
14. Jha MK, Lee IK, Suk K. Metabolic reprogramming by the pyruvate dehydrogenase kinase-lactic acid axis: Linking metabolism and diverse neuropathophysiolgies. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68: 1-19.
15. Cruz-Haces M., Tang J, Acosta G, Fernandez J, Shi R. Pathological correlations between traumatic brain injury and chronic neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener* 2017; 6: 20.
16. Ma MW, Wang J, Zhang Q i sur. NADPH oxidase in brain injury and neurodegenerative disorders. *Mol Neurodegener* 2017; 12: 1 7.
17. Karlíková R, Mičová K, Najdekr L i sur. Metabolic status of CSF distinguishes rats with tauopathy from controls. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 1 78.
18. Montenegro PH, Baugh CM, Daneshvar DH i sur. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6: 68.
19. Goldstein LE, McKee AC, Stanton PK. Considerations for animal models of blast-related traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6: 64.
20. Saint-Aubert L, Lemoine L, Chiotis K, Leuzy A, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A. Tau PET imaging: present and future directions. *Mol Neurodegener* 2017; 12: 19.
21. Albayram O, Herbert MK, Kondo A i sur. Function and regulation of tau conformations in the development and treatment of traumatic brain injury and neurodegeneration. *Cell Biosci* 2016; 6: 59.
22. Stoller KP. All the right moves: the need for the timely use of hyperbaric oxygen therapy for treating TBI/CTE/PTSD. *Med Gas Res* 2015; 5: 7.
23. Gandy S, Ikonomovic MD, Mitsis E i sur. Chronic traumatic encephalopathy: clinical-biomarker correlations and current concepts in pathogenesis. *Mol Neurodegener* 2014; 9: 37.

S U M M A R Y

CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY: DIAGNOSTIC CRITERIA AND THERAPEUTIC MODELS

V. ŠEPER and N. NEŠIĆ

Lavoslav Ružička College of Applied Sciences, Vukovar, Croatia

The aim of the study was to perform systematic review of the existing literature in order to determine new trends regarding diagnostic criteria and therapeutic models of chronic traumatic encephalopathy (CTE). Review of the literature was done during June 2018. PubMed, ScienceDirect and BioMed Central were included in the search. To identify research and review papers dealing with diagnostic criteria and therapy of CTE, the following key words in English were used: chronic traumatic encephalopathy, diagnosis, therapy. The set criteria was met by 23 papers. CTE is a neurodegenerative disease from the group of tauopathies. There is a connection between repeated head trauma and concussion in athletes, most in contact sports, ice hockey, football and basketball. The condition affects middle-aged individuals, as well as athletes several years after repeated trauma to the head and brain. There are no unique diagnostic criteria confirming CTE, but neuropsychological and neurological exam, blood and cerebrospinal fluid analysis need to be performed. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography scanning is also useful. Therapeutic models include reactive oxygen species inhibitors (ROS; still under investigation), and some additional models such as nutritional interventions, cognitive-behavioral therapy, immunotherapy, hyperbaric therapy, etc.

Key words: neurodegeneration, tau protein, reactive oxygen species

FEKALNA TRANSPLANTACIJA – TRANSFER FEKALNE MIKROBIOTE

DAVOR ŠTIMAC

*Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu,
Zavod za gastroenterologiju, Rijeka, Hrvatska*

U velikoj dvorani Hrvatskog liječničkog zbora održana je 29. siječnja ove godine u organizaciji Akademije medicinskih znanosti Tribina o fekalnoj transplantaciji, odnosno o transferu fekalne mikrobiote. Prikazana su iskustva na prvih šest bolesnika iz KBC-a Rijeka kod kojih je ovaj zahvat izведен, a koji je značajno utjecao na izlječenje bolesti.

Prema otkrićima iz projekta o humanom mikrobiomu ljudsko tijelo ima 100 trilijuna živih mikroskopskih formi koje žive u njemu. U polju personalizirane medicine projekt humanog mikrobioma, za razliku od projekta humanog genoma koji ima 23 000 gena, ima više od milijun gena i između ostalog i zbog toga postaje novi izazov. Distribucija najvažnijih skupina bakterija kao što su *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* i druge, razlikuje se od mjesta do mjesta u našem organizmu i ima specifične karakteristike u ustima, jednjaku, želucu, tankom i debelom crijevu te u nizu naših drugih organa. Mikrobiota ima i potencijal u liječenju mnogih bolesti, posebno onih koje zahvaćaju tanko i debelo crijevo.

Ideja o ljekovitom učinku transfera mikrobiote s jedne na drugu osobu stara je gotovo dvije tisuće godina i tijekom povijesti koristila se u raznim kulturama kao dio tradicionalne medicine. Naravno, pojam mikrobiote tada nije postojao, niti se uopće govorilo o sadržaju same stolice, no u određenim stanjima, koja su se ponajprije manifestirala gastrointestinalnim problemima, transfer stolice zdrave osobe akutno ili kronično bolesnoj osobi pokazivao je određen kurativni učinak. Prvi zapis o takvom postupku datira iz tradicionalne kineske medicine u četvrtom stoljeću, a 1681. godine Van Leeuwenhoek opisao je prisutnost mikroba u stolici. Paullini je 1697. god. napisao knjigu o potencijalu liječenja stolicom. Metchnikoff se bavio 1910. utjecajem crijevnih mikroba na zdravlje, njemački su vojnici u II. svjetskom ratu koristili stolicu deva u borbi protiv dizenterije, a Eiseman je 1958. god. liječio pseudomembranozni kolitis klizmama pripremljenima iz stolice. Posljednjih desetak godina mikrobiota postaje jedna od najeksploatiranih tema, ne samo u gastro-

enterologiji, već i medicini uopće. Arunugam opisuje 2011. enterotipove humanog crijevnog mikrobioma, Karlsson 2012. pokazuje kako kontrola glukoze može biti povezana s mikrobiotom, dok Ridaura 2013. na miševima pokazuje utjecaj transfera fekalne mikrobiote kod debljine, a Zeevi 2015. povezuje mikrobiotu s personaliziranom prehranom. Mikrobiota nas u mnogočemu određuje i razlikuje, u zdravlju i bolesti, bakterije koje naseljavaju našu probavnu cijev sasvim su drugačije u gornjem, u odnosu na donji dio našeg probavnog sustava. Sve to vratilo nas je naizgled radikalnim, za neke, granično bizarnim idejama o ljekovitosti transfera stolice zdrave osobe bolesnom primatelju. Tehnologija omogućava da se transfer može učiniti tehnološki jednostavno, jer se pripravak stolice može primatelju transferirati na više načina od kojih je najrasprostranjeniji onaj putem kolonoskopije, kojom dosežemo područje završetka tankog i početka debelog crijeva, ali i alternativno klizmama ako se doseg transfera želi ograničiti samo na završne segmente debelog crijeva. Transfer se može obaviti i preko nazojunalne sonde pa u tom slučaju transferirana mikrobiota prolazi kroz čitavo tanko i debelo crijevo što može imati utjecaja na izlječenje. Pripravljaju se i kapsule koje se mogu unositi peroralnim putom.

Najprihvaćenija indikacija za tretman transferom fekalne mikrobiote je infekcija *Clostridium difficile* u bolesnika rezistentnih na antibiotike. Radi se o gram-pozitivnom anaerobu koji je do prije pedeset godina bio neprepoznat kao jasan uzrok crijevne infekcije, no tada je definiran kao uzrok postantimikrobne dijareje. Incidencija posljednjih petnaestak godina naročito raste, a ova je bakterija odgovorna za vrlo teške infekcije često s fatalnim završetkom. Češća je kod osoba starijih od 65 godina, žena, bolesnika s duljom hospitalizacijom, onih izloženih klindamicinu, cefalosporinima i kinolonima, bolesnicima koji uzimaju inhibitore protonskih pumpa, bolesnicima s bubrežnom insuficijencijom. Izraženo je povećan rizik i kod bolesnika s transplantirom organima, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću. Prema ESCMID (*European Society for Microbiology and Infectious Disease*) kliničke slike mogu

biti teške, rekurentne i refraktorne i ovakvi su oblici indikacija za tretman transferom fekalne mikrobiote. Davatelji trebaju biti zdrave osobe kod kojih su isključene infektivne bolesti, gastrointestinalna, neurološka i metabolička oštećenja, ekspozicija antibioticima, kemoterapiji i imunosupresivima u posljednja 3 mjeseca. Trebaju imati negativne testove krvi i stolice na brojne virusne i bakterije. Postoje i niz drugih dijagnoza koje se mogu liječiti ovim postupkom, kao što su primjerice upalne bolesti crijeva, sindrom iritabilnog crijeva, metabolički sindrom i neke druge. Meta-analize pokazale su visoke primarne i konačne postotke izlječenja kod infekcije s *Clostridium difficile* od 84 %, odnosno 95 %. Kod Crohnove bolesti ti su postotci 47,5, odnosno 52 %, a kod UC 34, odnosno 39 %.

Fekalni uzorak za transfer može se pripremiti kao

svjež ili smrznut. Svježa se stolica može upotrijebiti unutar šest sati od defekacije. Kako bi se sačuvale anaerobne bakterije, pohrana i priprema moraju biti što kratkotrajnije. Smrznuti fekalni materijal treba se pohraniti na -80° C, a onda na dan fekalne infuzije suspenzija stolice treba se zagrijati na 37° C kako bi se mogao transfer učiniti putem gornjeg ili donjeg endoskpskog pristupa.

Kod pacijenata u našem Centru izvedeno je ukupno 14 postupaka na 6 bolesnika s indikacijom za infekciju *Clostridium difficile* s uglavnom vrlo dobrim učinkom.

Fekalna mikrobiota postaje jedan od novih pristupa u personaliziranoj medicini, s prirodnim transferom mikrobiote zdravog davatelja bolesniku s potencijalno izlječivom bolešću.

DO THE BENEFITS OF ASPIRIN EXCEED THE RISK OF MAJOR BLEEDS IN PATIENTS TREATED FOR PRIMARY PREVENTION OF CEREBROVASCULAR AND CARDIOVASCULAR DISEASE?

PETAR KES and VANJA BAŠIĆ KES¹

University of Zagreb, School of Medicine and Academy of Medical Sciences of Croatia, Zagreb,

*¹Sestre milosrdnice University Hospital Centre, University of Zagreb, School of Dental Medicine,
Department of Neurology, Zagreb and Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, Faculty of Medicine,
Department of Neurology, Osijek, Croatia*

Daily aspirin use has long been heralded for its cardioprotective effects, particularly in at-risk individuals like those with diabetes mellitus. However, a significant amount of research published in the last 5 years has called into question the benefits of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease. Risk factors for gastrointestinal bleeding with aspirin use include higher dose and longer duration of use, history of gastrointestinal ulcers or upper gastrointestinal pain, bleeding disorders, renal failure, severe liver disease, and thrombocytopenia. Other factors that increase the risk of gastrointestinal or intracranial bleeding with low-dose aspirin use include concurrent anticoagulation or nonsteroidal anti-inflammatory drug use, uncontrolled hypertension, male sex, and older age. Aspirin for primary cardiovascular disease prevention should be highly individualized, based on the benefit-risk ratio assessment for the given patient.

Key words: aspirin, bleeding, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, primary prevention, secondary prevention

Address for correspondence: Prof. Petar Kes, MD, PhD
Franje Dursta 34
10 000 Zagreb, Croatia
E-mail: kespetar@gmail.com

INTRODUCTION

Acetylsalicylic acid (a combination of sodium salicylate with acetyl chloride), synthesized in an industrial environment in 1897, was introduced to the market as Aspirin® in 1899. For about 70 years, it represented the mainstay of analgesic/anti-inflammatory drug therapy. Following several fundamental discoveries on its mechanism of action as an antiplatelet drug in the 1970s, aspirin has lived a second life as an anti-thrombotic agent, becoming a fundamental component of cerebrovascular and cardiovascular prevention and treatment (1,2). Making a jump from a largely over-the-counter analgesic remedy to a life-saving prescription drug represents a success story of independent translational research. However, as with other cerebrovascular and cardiovascular prevention strategies (e.g., blood pressure- or lipid-lowering drugs), low-dose aspirin can only reduce a fraction of all major vascular events. Similar to antihypertensive drugs or statins, the absolute benefits of aspirin are linearly related to the underlying cerebrovascular and/or cardiovascular risk of patients.

Although widely regarded as safe for patient-directed, over-the-counter use, aspirin is associated with a range of harms. They vary in type and severity with dosage and duration of use, and with the underlying patient risk factors. By inhibiting cyclooxygenase-1 enzyme activity, low-dose aspirin leads to mucosal damage to the gastrointestinal (GI) tract and causes erosions, ulcers, and bleeding (3-5). Cyclooxygenase-mediated antiplatelet effects also increase trivial to serious non-GI bleeding events, including intracranial bleeding events and hemorrhagic strokes (6,7). The advisability of using aspirin for the primary prevention of cerebrovascular (CBVD) and cardiovascular disease (CVD) events depends on accurately estimating harms associated with a specific prevention regimen and the absolute and relative variability in harms for any individual or targeted subpopulation.

The aim of this annotation is to report serious bleeding-related harms from aspirin used for primary prevention of CBVD and/or CVD.

ACETYLSALICYLIC ACID IN PRIMARY CEREBROVASCULAR AND CARDIOVASCULAR PREVENTION

In primary CBVD and CVD prevention, in which the risk of developing atherothrombotic events is generally low, it is essential to estimate the individual baseline risk of such events and balance it against the risk of adverse outcomes related to therapy.

The Framingham coronary heart disease (CHD) risk score (8), European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (9), and American College of Cardiology/American Heart Association (AHA/ACC) Task Force risk equations (10) are commonly used tools to assess the baseline risk of undesirable treatment outcomes.

The respondents were ranked based on the ability to develop a coronary event (composite of myocardial infarction (MI) and coronary death) in 10-year period as low (<10%), moderate (10% to 20%), or high (>20%) risk (8). The SCORE system estimates 10-year risk of a fatal atherosclerotic event, and individuals are considered at low risk with a SCORE <1%, at moderate risk with a SCORE 1% and <5%, at high risk with a SCORE 5% and <10%, and at very high risk with a SCORE ≥10% (9).

Aspirin trials for primary cerebrovascular and cardiovascular prevention

In 2009, Baigent *et al.* published a meta-analysis (11) that included the first 6 primary CBVD and CVD prevention studies with about 95,000 respondents (12-17). They found that, over a 10-year period, aspirin therapy was associated with 6 fewer MI per 1,000 CHD low-risk persons treated. Persons at moderate and high CHD risk treated with aspirin had a more significantly reduced risk of MI (19 and 31 MIs per 1,000 patients treated, respectively) (8). With respect to mortality, protective effect was found to be of similar magnitude in persons at low and at moderate to high risk of CBVD and CVD. Aspirin therapy did not seem to have an effect on CBVD occurrence, and the overall reduction of CVDs was almost balanced by the increase in bleeding events throughout the baseline risk categories.

Four additional meta-analyses were published in 2011 and 2012 (18-21). Unlike previous investigations, these included patients who, although asymptomatic, were at a higher risk because of preexisting diabetes and/or asymptomatic peripheral arterial disease (PAD). In these meta-analyses, all cause mortality (but not the mortality from CBVD and CVD) was slightly but con-

sistently reduced, which is consistent with the result of Anti-Thrombotic-Trialsists meta-analysis (11). In a recent research dealing with treatment strategies for patients with peripheral artery disease, it was confirmed that there was no difference in the influence of aspirin and placebo on total, CBD and CVD mortality (22).

The Japanese Primary Prevention Project (JPPP) was designed to determine whether once-daily, low-dose, enteric-coated aspirin reduces total number of atherosclerotic events (ischemic heart disease and stroke) compared with no aspirin in a total of 14,464 Japanese patients aged ≥60 with DM, hypertension, or dyslipidemia (23). The 5-year cumulative primary outcome event (death from MI, stroke, and other CVDs) rate was not significantly different between the groups (2.77% [95%CI, 2.40%-3.20%] for aspirin vs. 2.96% [95% CI, 2.58%-3.40%] for no aspirin; HR, 0.94 [95% CI, 0.77-1.15]; p=0.54). Aspirin significantly reduced the incidence of nonfatal MI (0.30 [95%CI, 0.19- 0.47] for aspirin vs. 0.58 [95% CI, 0.42-0.81] for no aspirin; HR, 0.53 [95% CI, 0.31-0.91]; p=0.02) and transient ischemic attack (TIA) (0.26 [95%CI, 0.16-0.42] for aspirin vs. 0.49 [95% CI, 0.35-0.69] for no aspirin; HR, 0.57 [95% CI, 0.32-0.99]; p=0.04), and significantly increased the risk of extracranial hemorrhage requiring transfusion or hospitalization (0.86 [95% CI, 0.67-1.11] for aspirin vs. 0.51 [95% CI, 0.37-0.72] for no aspirin; HR, 1.85 [95% CI, 1.22-2.81]; p=0.004). Once-daily 100-mg tablet of enteric-coated aspirin did not significantly reduce the risk of composite outcome of cardiovascular death, nonfatal stroke, and nonfatal MI among Japanese patients aged ≥60 with atherosclerotic risk factors (23).

Until recently, most of the previous studies (with the exception of JPPP) (23) on the use of aspirin in primary CBVD/CVD prevention included low-CVD risk patients. Unlike previous ones, the latest randomized controlled trials (RCTs) investigated the efficacy and safety of aspirin (100 mg/daily) *versus* placebo (or no aspirin) in subjects at a higher level of estimated CBVD and/or CVD risk. The primary efficacy outcome includes vascular death, nonfatal MI, and nonfatal stroke to be weighed against major bleeding (mainly GI and intracranial). The enrolled populations range from nondiabetic subjects with ≥2 or ≥3 risk factors, to elderly patients aged ≥70, or elderly with additional risk factors, and patients with diabetes mellitus (DM). The follow-up period was 4 to 7.5 years (24-26).

Despite the ever-increasing number of aspirin efficacy studies in primary CBVD and CVD involving a large number of patients, the results are still uneven or even controversial. Of the three recently published studies, ASCEND (24) ARRIVE (25) and ASPREE (26), the latter two showed no cardiovascular benefit and modest, but statistically significant excess in bleeding risk.

In the ASCEND survey, the adults with DM but no evident CVD has been randomly assigned to receive aspirin at a dose of 100 mg daily or placebo (24). The primary efficacy outcome was the first serious vascular event (MI, stroke or TIA, or death from any vascular cause, excluding any confirmed intracranial hemorrhage). The primary safety outcome was the first major bleeding event (intracranial hemorrhage, GI bleeding, sight-threatening bleeding event in the eye, or other serious bleeding). A total of 15,480 middle-aged or older DM patients were included in the study. During a mean follow-up of 7.4 years, serious vascular events occurred in a significantly lower percentage of participants in the aspirin group (8.5%) than in the placebo group (9.6%), and the difference was statistically significant ($p=0.01$). On the contrary, major bleeding events occurred in 4.1% of participants in the aspirin group, as compared with 3.2% in the placebo group (rate ratio, 1.29; 95% CI, 1.09 to 1.52; $p=0.003$). The most common was GI bleeding. The authors of the study concluded that aspirin use prevented serious vascular events in DM patients with no evident CVD at trial entry (24). Aspirin also caused major (mostly GI) bleeding events, and therefore the absolute treatment benefits were largely counterbalanced by the bleeding hazard.

The aim of ARRIVE trial was to assess the efficacy and safety of aspirin (100 mg daily) *versus* placebo in patients with a moderate estimated risk of first cardiovascular event (25). A total of 12,546 patients were enrolled in the study. Enrolled men were aged ≥ 55 and had ≥ 2 CV risk factors, while enrolled women were aged ≥ 60 and had ≥ 3 CV risk factors. Median follow-up was 60 months. Mostly mild GI bleeding events occurred in 0.97% of patients in the aspirin group *versus* 0.46% in the placebo group (HR 2.11; 95% CI 1.36-3.28; $p=0.0007$). The overall incidence of serious adverse events was 20.19% in the aspirin group and 20.89% in the placebo group. The overall incidence of adverse events was also similar in the two treatment groups. The overall incidence of treatment-related adverse events was 16.75% and 13.54% in the aspirin and placebo group ($p<0.0001$), respectively. The incidence of composite endpoint that included MI and stroke was about 4% in both groups. There were 321 documented deaths in the intention-to-treat population, but difference in the test groups was not significant. The authors of the study concluded that the role of aspirin in primary prevention among patients at moderate risk could not be addressed (25). Nonetheless, the findings with respect to aspirin effects were consistent with those observed in the previously published low-risk primary prevention studies.

The results of the ASPREE trial were published in three separate articles (26-28). The goal of this randomized, parallel and stratified trial was to evaluate

low-dose aspirin compared with placebo in healthy elderly patients. The trial involved 19,114 participants in Australia and the United States, aged ≥ 70 (or blacks and Hispanics aged ≥ 65) and free from CVD, dementia, and disability at trial entry. There were about 11% of patients with DM. The participants were randomly assigned to receive 100 mg daily of enteric-coated aspirin or placebo. The median duration of follow-up was 4.7 years. The rate of a composite of death, dementia, or persistent physical disability was 21.5 events *per* 1000 person-years in the aspirin group and 21.2 *per* 1,000 person-years in the placebo group (hazard ratio, 1.01; 95%CI, 0.92-1.11; $p=0.79$). There was no significant difference in the frequency of CVD (fatal CVD, MI, stroke, or hospitalization for heart failure) between aspirin treated subjects and those receiving placebo (10.7 events *per* 1,000 person-years in the aspirin group *vs.* 11.3 events *per* 1,000 person-years in the placebo group). All-cause mortality was 5.9% in the aspirin group *versus* 5.2% in the placebo group ($p<0.05$). The rate of major hemorrhage (8.6 events *per* 1,000 person-years in the aspirin group *vs.* 6.2 events *per* 1,000 person-years in the placebo group; $p<0.001$), intracranial bleeding (2.5 events *per* 1,000 person-years in the aspirin group *vs.* 1.7 events *per* 1,000 person-years in the placebo group; $p>0.05$), and upper GI bleeding (2.1 events *per* 1,000 person-years in the aspirin group *vs.* 1.1 events *per* 1,000 person-years in the placebo group; $p<0.05$) was significantly higher in aspirin treated patients (26-28). Based on these results, the authors of the research concluded that among healthy elderly patients, low-dose aspirin therapy was not beneficial. Compared with placebo, aspirin did not improve disability-free survival or reduce major adverse cardiovascular events. Aspirin was associated with a significant increase in major bleeding (attributed to excess intracranial and upper GI bleeding), and an increase in all-cause mortality.

Similar to the ARRIVE trial (25), the ASPREE trial (26-28) showed no evidence for cardiovascular benefit of aspirin (hazard ratio for cardiovascular disease with aspirin *vs.* placebo, 0.95; 95%CI, 0.83-1.08), yet the risk of major bleeding was again higher with aspirin than with placebo (hazard ratio, 1.39; 95%CI, 1.18-1.62; $p<0.001$).

Very recently, Zheng and Roddick have reported results of a meta-analysis that included 13 trials with a total of 164,225 participants without CVD (29). The median age of trial participants was 62 years, 19% had DM, and the median baseline risk of primary cardiovascular outcome was 9.2% (range, 2.6%-15.9%). The primary cardiovascular outcome was a composite of cardiovascular mortality, nonfatal MI, and nonfatal stroke. The primary bleeding outcome was any major bleeding. Aspirin use was associated with significant

reductions in the composite cardiovascular outcome compared with no aspirin (57.1 per 10,000 participant-years with aspirin and 61.4 per 10,000 participant-years with no aspirin) (HR, 0.89 [95% CI, 0.84-0.95]. Aspirin use was associated with an increased risk of major bleeding events compared with no aspirin (23.1 per 10,000 participant-years with aspirin and 16.4 per 10,000 participant-years with no aspirin) (29).

Aspirin tailoring therapy

Based on large-scale observational studies, low-dose aspirin (e.g., 100 mg daily) approximately doubles the risk of major extracranial bleeds, particularly upper GI hemorrhage (30). In the meta-analysis of individual participant data from 6 primary prevention trials performed by the Antithrombotic Trialists' Collaboration, aspirin increased major GI and other extracranial bleeds by about half (0.10% vs. 0.07% per year; relative risk, 1.54; 95% CI, 1.30-1.82; p<0.0001) (31), while significant bleeding was significantly less frequent in the secondary prevention trials. Interestingly, the main risk factors for coronary events, including DM, were also associated with hemorrhagic events, although for most the associations were slightly weaker for bleeding than for occlusive events (32). The benefit/risk profile of low-dose aspirin can vary substantially from an area of high risk where benefits clearly outweigh the excess of major bleeding complications to an area of low risk where the number of vascular events avoided equals the number of major bleeds caused by aspirin (33).

For primary prevention, in which risk is determined largely by age and presence or absence of DM, the benefit-risk ratio for prophylactic aspirin in current practice is exceptionally small. Thus, beyond diet maintenance, exercise, and smoking cessation, the best strategy for the use of aspirin in primary prevention of CVD may simply be to prescribe a statin instead (34). In contrast, for secondary prevention, in which risk is determined largely by the extent of atherosclerotic disease, the benefits of aspirin outweigh the risks of bleeding. Furthermore, in terms of safety, some medications (e.g., antiplatelet or anticoagulant drugs, selective serotonin reuptake inhibitors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs) may be considered absolute or relative contraindications to aspirin use for primary prevention because of their association with elevated bleeding risk (35-37).

CONCLUSION

Even at low or very low doses, aspirin increases the risk of bleeding events. However, absolute excess bleeding events will vary depending on individual baseli-

ne bleeding risks. Patient age is the strongest common risk factor for increased baseline bleeding, along with male gender, co-medications, and specific CBVD and/or CVD risk factors. A history of GI ulcers or bleeding greatly increases the baseline risk of bleeding. Safe treatment also implies eliminating patients using other medication that increase the risk of bleeding. For patients without safety concerns, aspirin is recommended in those with clear benefit or on a case-by-case basis by considering preferences, values, and other potential benefits when potential benefits and harms seem closely balanced. Therefore, on selecting the best candidates for prevention of CBVD and CVD, a gradual approach is required, during which candidates with the lowest risk of bleeding should be selected. Finally, aspirin may be considered for primary prevention of CBVD and CVD in both genders at a level of risk of major cardiovascular events (death, MI, and stroke) >2 per 100 subject-years, provided they have no clear evidence of increased risk of bleeding (GI bleeding or peptic ulcer disease, no concurrent use of other medications that increase bleeding risk).

R E F E R E N C E S

1. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-83.
2. Patrono C. Aspirin continues to attract research and debate, 115 years after its synthesis. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 251-4.
3. Dworzynski K, Pollit V, Kelsey A et al. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012; 344: e3412 10.1136/bmj.e3412
4. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1673-82.
5. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164: 826-35.
6. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 209-16.
7. Behrouz R, Miller CM. Aspirin and intracerebral hemorrhage. Where are we now? *Neurol Clin Pract* 2015; 5: 11-6.
8. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e637S-68S.

9. Perk J, De Backer G, Gohlke H *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
10. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2935-59.
11. Baigent C, Blackwell L, Collins R *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
12. Peto R, Gray R, Collins R *et al.* Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988; 296: 313-6.
13. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
14. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG *et al.* Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
15. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233-41.
16. Primary Prevention Project Investigators. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
17. Ridker PM, Cook NR, Lee IM *et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
18. Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1796-801.
19. Berger JS, Lala A, Krantz MJ *et al.* Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011; 162: 115-24, e2.
20. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J *et al.* Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011; 124: 621-9.
21. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R *et al.* Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 209-16.
22. Jones WS, Schmit KM, Vemulapalli S *et al.* Treatment strategies for patients with peripheral artery disease. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 May. Report No.: 13-EHC090-EF.
23. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T *et al.* Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors. A randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 2510-20.
24. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529-39.
25. Gaziano M, Brotons C, Coppolecchia R *et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036-46.
26. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR *et al.*, on behalf of the ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1499-508.
27. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL *et al.*, on behalf of the ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1519-28.
28. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL *et al.*, on behalf of the ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1509-18.
29. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019; 32: 277-87.
30. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011; 123: 1108-15.
31. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
32. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
33. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM *et al.* Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention. A position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 319-27.
34. Ridker PM. Should aspirin be used for primary prevention in the post-statin era? *N Engl J Med* 2018; 379: 1572-4.
35. Nalamachu S, Pergolizzi JV, Raffa RB, Lakkireddy DR, Taylor R Jr. Drug-drug interaction between NSAIDs and low-dose aspirin: a focus on cardiovascular and GI toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 903-17.
36. Moore N, Charles Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1061-75.
37. Delaney JA, Opatrný L, Brophy JM, Suissa S. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007; 177: 347-51.

S A Ž E T A K

JE LI DOBROBIT OD LIJEĆENJA ASPIRINOM U BOLESNIKA KOJI GA UZIMAJU ZBOG PRIMARNE PREVECIJE MOŽDANO- I SRČANOKRVOŽILNIH BOLESTI VEĆA OD RIZIKA KRVARENJA?

P. KES i V. BAŠIĆ KES¹

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet i Akademija medicinskih znanosti Hrvatske i ¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Klinika za neurologiju, Zagreb i

¹Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Medicinski fakultet, Klinika za neurologiju, Osijek, Hrvatska

Dnevna upotreba aspirina već je dugo poznata zbog svojih zaštitnih moždano- i srčanokrvožilnih učinaka, što je osobito izraženo u osoba s visokim rizikom (npr. osoba sa šećernom bolesti). Međutim, značajan broj istraživanja objavljenih u posljednjih pet godina dovodi u pitanje prednosti aspirina u primarnoj prevenciji moždano- i srčanokrvožilnih bolesti. Čimbenici rizika za krvarenje iz probavnog sustava uzrokovani aspirinom uključuju veću dozu i dugotrajno uzimanje lijeka, anamnezu o ulkusnoj bolesti, bolnost u žličici, poremećaje zgrušavanja krvi, zatajenje bubrega, tešku bolest jetre i trombocitopeniju. Drugi čimbenici koji povećavaju rizik od krvarenja iz probavnog sustava ili moždano krvarenje u osoba koje uzimaju nisku dozu aspirina uključuju istodobnu uporabu antikoagulacijskih lijekova ili nesteroidnih protuupalnih lijekova, nekontroliranu hipertenziju, muški spol i stariju dob. Primarna prevencija moždano- i srčanokrvožilnih bolesti uzrokovanih aspirinom mora biti prilagođena svakom pojedinom bolesniku pri čemu treba uzeti u obzir omjer koristi i štete od uzimanja lijeka.

Ključne riječi: aspirin, moždano-krvožilna bolest, srčano-krvožilna bolest, primarna prevencija, sekundarna prevencija

UDIO BOLESNIKA NA LISTI ČEKANJA ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA I PRIDRUŽENE BOLESTI – IMA LI MJESTA ZA POBOLJŠANJE?

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, BOŽIDAR VUJIČIĆ¹, JOSIPA RADIĆ², ŽARKO BELAVIĆ³, BORIS KUDUMIJA⁴, LEA KATALINIĆ, LEMS JERIN⁴, SANJA STIPANIC³, BOJAN JELAKOVIĆ, DRAGAN LJUTIĆ² i SANJIN RAČKI¹

Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, ¹Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nefrologiju, Rijeka, ²Klinički bolnički centar Split. Zavod za nefrologiju, Split, ³Fresenius Medical Care centri za dijalizu, R. Hrvatska i ⁴Avitum centri za hemodializu R. Hrvatska

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić
 Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
 Klinički bolnički centar Zagreb
 Kišpatičeva 12
 10 000 Zagreb, Hrvatska
 E-pošta: nina_basic@net.hr

POŠTOVANI UREDNIČE,

Transplantacija bubrega je najbolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije za sve bolesnike sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti koji nemaju kontraindikacije za operativni zahvat i za primjenu imunosupresijske terapije (1). Republika Hrvatska je jedna od vodećih zemalja svijeta po broju darovatelja organa, ali i po broju transplantacija bubrega na milijun stanovnika. To je rezultat dugogodišnjih npora svih subjekata uključenih u proces donacije i transplantacije organa uz snažnu podršku medija, crkve i opće populacije.

Transplantacija bubrega se povezuje s produljenjem životnog vijeka bolesnika, boljom kvalitetom života (1,2), a u stabilnih bolesnika nekoliko godina nakon transplantacije, i sa značajnom uštedom finansijskih sredstava. Ipak, na listi čekanja je relativno mali broj bolesnika u odnosu na broj bolesnika kojima se bubrežna funkcija nadomješta nekom od metoda dijalize.

Pridružene bolesti su jedna od ključnih odrednica preživljivanja bolesnika kojima se nadomješta bubrežna funkcija. Indeksi komorbiditeta se koriste u istraživanjima radi procjene potencijalnih pridruženih čimbenika koji mogu utjecati na ishod liječenja ili preživljje-

nje bolesnika. Daviesov zbroj se zasniva na prisutnosti ili odsustvu sedam pridruženih bolesti na temelju čega se bolesnici grupiraju u tri skupine. Bolesnici bez pridruženih bolesti se svrstavaju u skupinu niskog rizika, s jednom ili dvije pridružene bolesti u skupinu srednjeg rizika, a oni s više od tri pridružene bolesti u skupinu visokog rizika (3). Davisov zbroj je gruba mjera prognostičkog utjecaja pridruženih bolesti na zdravstveni status, ali pruža uvid u istraživanu populaciju.

Proveli smo istraživanje u 346 bolesnika kojima je bubrežna funkcija nadomještana hemodializom tijekom 2015. i 2016. godine tijekom ukupno 18 mjeseci i pratili status na Listi čekanja, udio bolesnika koji su procijenjeni kao nepodobni kandidati za transplantacijsko liječenje, te pridružene bolesti. U konačnici su rezultati bili potpuni za 226 bolesnika. Bilo je 105 žena i 121 muškarac. Osnovna bubrežna bolest je u 21,24 % bila šećerna bolest, u 12,39 % kronični glomerulonefritis, u 25,66 % nefroangioskleroza, 6,64 % policijskična bolest bubrega, te u 22,12 % ostale bolesti. Najveći je udio bolesnika (76 %) prema nalazu Daviesova zbroja pripadao srednje rizičnoj skupini s jednom ili dvije pridružene bolesti, dok je 7,6 % pripadalo skupini visokog rizika s više od tri pridružene bolesti. Taj se rezultat pogoršao nakon 18 mjeseci praćenja kada je u skupini visoko rizičnih bolesnika bilo 8,9 % bolesnika

što je i očekivano za populaciju bubrežnih bolesnika. Na početku istraživanja je na listi čekanja bilo svega 8,3 % bolesnika, obrađivalo se 15,54 % bolesnika, čak 22,3 % je odbilo obradu za listu čekanja, a za 53 % je nadležni liječnik procijenio da bolesnik nije kandidat za transplantacijsko liječenje, te da obrada nije indicirana. Nakon 18 mjeseci je na listi bilo 14 % bolesnika dok se i dalje obradivalo čak 13 % bolesnika.

Naši rezultati pokazuju da je u navedenim godinama transplantacijski program prolazio kroz poteškoće regrutiranja bolesnika za listu čekanja. Veliki broj transplantacija koje su učinjene od ulaska Republike Hrvatske u Eurotransplant je značajno smanjio broj potencijalnih kandidata za transplantacijsko liječenje tijekom promatranih godina. Tako je na kraju 2015. godine na listi čekanja Eurotransplanta bilo samo 111 bolesnika, a te je godine iz naše zemlje bilo 159 darovatelja organa, što čini 37,6 na milijun stanovnika (pmp) (4). Dostupnost organa za presađivanje je uvelike proširila indikacijsko područje transplantacije namećući nam mogućnost da taj oblik liječenja ponudimo i kandidatima s više pridruženih bolesti. S obzirom da velika većina naših bolesnika pripada skupinama srednje rizičnih i visoko rizičnih bolesnika ne čudi relativno mali broj bolesnika koji uspiju proći kompletну obradu (5), riješiti pronađene kliničke probleme i biti stavljeni na listu čekanja. To je razvidno iz našeg rezultata koji pokazuje da je nakon 18 mjeseci praćenja tek mali broj bolesnika uspio dovršiti obradu za stavljanje na listu čekanja.

Od navedenog istraživanja do danas uloženi su veliki naporci kako bi se povećao broj bolesnika na listi čekanja. Od 2015. do 2017. godine se broj bolesnika na listi čekanja gotovo udvostručio (sa 111 na 206 bolesnika) (4). Treba naglasiti da smo se u međuvremenu suočili s drugim problemom – nedostatkom darivatelja or-

gana koji bi zadovoljili kriterije za transplantaciju, a opao je i ukupan broj darivatelja (sa 159 2015. godine na 132 2017. godine, što čini 31,8 pmp). Osim toga, darivatelji bubrega su sve starije životne dobi, i sami sa sve više pridruženih bolesti. Jedan od načina kojima se pokušava povećati uporaba takvih organa je i preimplantacijska biopsija bubrega kojom se neposredno prije transplantacije procjenjuje kvaliteta organa na temelju nalaza histopatologije.

Preostaje nam uložiti dodatne napore da potaknemo veliku skupinu bolesnika koji odbijaju obradu za transplantaciju s obzirom da se među njima nalazi relativno veliki broj bolesnika koji mogu imati značajan boljšetak od transplantacije bubrega. To nalaže multidisciplinarni pristup problemu koji uključuje i snažnu psihološku potporu bolesniku.

LITERATURA

1. Kes P, Rački S, Bašić-Jukić N. Kidney donation and transplantation. *Acta Med Croatica* 2012; 66(3):151-2.
2. Germin-Petrović D, Mesaroš-Devčić I, Lesac A, Mandić M, Soldatić M, Vezmar D, Petrić D, Vujičić B, Bašić-Jukić N, Rački S. Health-related quality of life in the patients on maintenance hemodialysis: the analysis of demographic and clinical factors. *Coll Antropol* 2011; 35(3): 687-93.
3. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1085-92.
4. www.eurotransplant.org. Pristupljeno 14.12.2018.
5. Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N. The evaluation of cardiovascular risk factors in renal transplantation candidates. *Lijec Vjesn* 2005; 127(11-12): 330-2.

OSUVREMENJENE SMJERNICE ZA ZBRINJAVANJE AKUTNOG MOŽDANOGL UDARA HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEUROVASKULARNE POREMEĆAJE HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA MOŽDANI UDAR

VANJA BAŠIĆ KES, IRIS ZAVOREO, ZLATKO TRKANJEC, VIŠNJA SUPANC,
TOMISLAV BREITENFELD, ARIJANA LOVRENČIĆ HUZJAN, MARINA ROJE BEDEKOVIĆ,
MARIJANA LISAK, SILVIO BAŠIĆ¹, SILVA SOLDO BUTKOVIĆ², MARINA TITLIĆ³,
SANJA TOMASOVIĆ⁴, LJILJANA ČENGIĆ⁵, BISERKA KOVAČ⁶, ERVIN JANČIĆ⁷,
DRAGUTIN KADOJIĆ², DENIS ČERIMAGIĆ⁸, ANKA ALEKSIĆ SHIHABI⁹, DIJANA ZADRAVEC¹⁰,
VLADIMIR KALOUSEK¹⁰, KREŠIMIR ROTIM¹¹ i VIDA DEMARIN¹²

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Zagreb, ¹Klinička bolnica Dubrava, Zavod za neurologiju, Zagreb, ²Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za neurologiju, Osijek, ³Klinički bolnički centar Split, Klinika za neurologiju, Split, ⁴Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za neurologiju, Zagreb, ⁵Opća županijska bolnica Vinkovci, Odjel za neurologiju, Vinkovci, ⁶Opća županijska bolnica Vukovar, Odjel za neurologiju, Vukovar, ⁷Opća bolnica Karlovac, Odjel za neurologiju, Karlovac, ⁸Opća bolnica Dubrovnik, Odjel za neurologiju, Dubrovnik, ⁹Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Odjel za neurologiju, Šibenik, ¹⁰Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za radiologiju, Zagreb, ¹¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurokirurgiju, Zagreb i ¹²Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Razred za medicinske znanosti, Zagreb, Hrvatska

Cilj ovih smjernica bio je predati najnovije, sistematizirane spoznaje kliničarima koji se bave zbrinjavanjem odraslih bolesnika s akutnim ishemiskim moždanim udarom. Preveli smo Američke smjernice za liječenje akutnog ishemiskog moždanog udara, koje su izdane 2018. godine od American Heart Association (AHA) i American Stroke Association (ASA) s ciljem prilagodbe hrvatskom zakonodavstvu i zdravstvenom sustavu. Članovi radne skupine Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za moždani udar usmjerili su posebnu pozornost na pregled dosadašnjih spoznaja i prilagodili ih aktualnom stanju u nacionalnom zdravstvenom sustavu kako bi se postiglo optimalno zbrinjavanje bolesnika s akutnim ishemiskim moždanim udarom u Hrvatskoj. Ove smjernice obuhvaćaju prehospitalnu skrb, hitnu evaluaciju te liječenje intravenskom i intraarterijskom terapijom uključujući mjere sekundarne prevencije prigodom inicijalne hospitalizacije u odraslih pacijenata s akutnim moždanim udarom.

Ključne riječi: akutni ishemski moždani udar, zbrinjavanje bolesnika s akutnim moždanim udarom, osuvremenjene smjernice za zbrinjavanje akutnog moždanog udara

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.
Klinika za neurologiju
Zavod za neuroimunologiju i neurogenetiku
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: kesvanja@gmail.com; vanjakes@net.hr

UVOD

Na sastanku Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje u prosincu 2018. godine odlučeno je da se za zbrinjavanje bolesnika s akutnim moždanim udarom u Hrvatskoj usvoje, prevedu i prilagode nacionalnom zakonodavstvu i zdravstvenom sustavu smjernice za akutno liječenje moždanog udara izdane 2018. godine od *American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA)*. Svrha ovih smjer-

nica je pružiti ažurirani sveobuhvatni skup preporuka kliničarima koji se bave liječenjem odraslih pacijenata s akutnim ishemiskim moždanim udarom u jednom dokumentu. Ove smjernice obuhvaćaju prehospitalnu skrb, hitnu evaluaciju i liječenje intravenskom i intraarterijskom terapijom uključujući mjere sekundarne prevencije koje započinju prigodom inicijalne hospitalizacije. Ograničili smo preporuke na odrasle pacijente te na mjere sekundarne prevencije koje je prikladno započeti unutar prva dva tjedna (1-3).

Tablica 1.
Klase i razine dokaza

KLASA (SNAGA) PREPORUKE	RAZINA (KVALITETA) PREPORUKE
Klasa I: Visoka snaga dokaza, Korisnost >> Rizik Sugerirane fraze za pisanje preporuka: <ul style="list-style-type: none"> • preporučeno je • indicirano je/korisno/djelotvorno • trebalo bi se provoditi/primjeniti 	Razina A: <ul style="list-style-type: none"> • visoko kvalitetni dokaz više od jedne randomizirane studije • kvalitetna meta-analiza izvrsnih randomiziranih studija • jedna ili više randomiziranih studija uključenih s visoko kvalitetnim studijama registra
Klasa IIa: Srednja snaga dokaza Korisnost >> Rizik Sugerirane fraze za pisanje preporuka: <ul style="list-style-type: none"> • razumno je • može biti korisno/djelotvorno 	Razina B-R: <ul style="list-style-type: none"> • umjereni kvalitetni dokaz jedne ili više randomiziranih studija • meta analiza umjereni kvalitetnih randomiziranih studija
Klasa IIb: Niska snaga dokaza Korisnost ≥ Rizik Sugerirane fraze za pisanje preporuka: <ul style="list-style-type: none"> • moglo bi biti razumno • moglo bi se razmotriti • korisnost/djelotvornost je nepoznata/nejasna/nesigurna 	Izvor B-NR: <ul style="list-style-type: none"> • umjereni kvalitetni dokaz jedne ili više dobro dizajniranih, dobro provedenih nerandomiziranih studija, opservacijskih studija ili studija registra • meta analiza tih studija
Klasa III: Neodređena snaga dokaza Korisnost = Rizik Sugerirane fraze za pisanje preporuka: <ul style="list-style-type: none"> • nije preporučeno • nije indicirano/korisno/djelotvorno • ne bi se trebalo provoditi/primjenjivati 	Razina C- LD: <ul style="list-style-type: none"> • randomizirane ili nerandomizirane opservacijske studije ili studije registra s ograničenjima u dizajnu ili provođenju • meta-analize takvih studija • fiziološke ili mehaničke studije u ljudi
Klasa III: Štetno Rizik > Korisnost Sugerirane fraze za pisanje preporuka: <ul style="list-style-type: none"> • potencijalno štetno • uzrokuje štetu • povezano s povećanim morbiditetom/mortalitetom • ne bi se trebalo provoditi/primjenjivati 	Razina C-EO: <ul style="list-style-type: none"> • općenito slaganje stručnjaka temeljeno na kliničkom iskustvu

Preporuke različite snage dokaza mogu biti kombinirane s različitim razinama kvalitete dokaza. Razina B-R=radnomizirane studije, Izvor B-NR=nerandomizirane studije, Razina C- LD=limitirani podatci, Razina C-EO=ekspertno mišljenje (3-17).

1.1. Prehospitalni sustavi

1. Voditelji javnog zdravstva, zajedno s medicinskim profesionalcima trebali bi dizajnirati i implementirati edukacijske programe fokusirane na prepoznavanje moždanog udara te potrebu brzog traženja hitne pomoći (Klasa I, razina dokaza B-R). Prepoznavanje ranih znakova moždanog udara je ključno kako bi se na vrijeme zatražila pomoći. Nažalost, znanje o simptomima moždanog udara i rizičnim faktorima u razvijenim zemljama pa i u Hrvatskoj ostaje nedovoljno. Dostupni podatci ukazuju kako su javno zdravstvene intervencije varijabilne s obzirom na dob, spol te rasni/etnički

status. Stoga bi se edukativne kampanje trebalo dizajnirati u smislu personalizirane medicine kako bi se njihova djelotvornost optimizirala (18).

2. Jasno se preporučuje aktivacija 112 broja od strane pacijenta ili drugih osoba. 1-1-2 dispečeri bi trebali poziv o moždanom udaru smatrati prioritetnim te bi transportno vrijeme trebalo minimizirati (Klasa I, razina dokaza B-NR) (19,20).
3. Kako bi se povećala kvaliteta zbrinjavanja bolesnika s moždanim udarom potrebni su programi edukacije za liječnike, medicinsko osoblje te osoblje hitne pomoći. (Klasa I, razina dokaza B- NR) (21).

1.2. Zbrinjavanje u hitnoj službi

- Preporučeno je korištenje sustava procjene moždanog udara od pružatelja prve pomoći, uključujući dispečere hitne službe. (Klasa I, razina dokaza B-NR).
- Osoblje hitne službe trebalo bi započeti inicijalno zbrinjavanje moždanog udara. Snažno se potiče implementacija protokola za zbrinjavanje moždanog udara od osoblja hitne pomoći (Klasa I, razina dokaza B-NR) (21,22).
- Osoblje hitne pomoći trebalo bi obavijestiti bolnicu o dolasku pacijenta sa suspektnim moždanim udarom kako bi se prikladni bolnički resursi mobilizirali prije dolaska pacijenta (Klasa I, razina dokaza B-NR) (23).

1.3. Sustavi hitne službe

- Voditelji hitnih službi, u koordinaciji s lokalnim, regionalnim i državnim agencijama te u konzultaciji s medicinskim autoritetima, trebali bi razviti trijažnu paradigmu i protokole kako bi se osiguralo da pacijenti s poznatim ili suspektnim moždanim udarom budu brzo prepoznati i procijenjeni koristeći alat za probir moždanog udara (Klasa I, razina dokaza B-NR).
- Trebali bi se razviti regionalni sustavi zbrinjavanja moždanog udara. Navedeno bi se trebalo sa stojati od: (a) zdravstvenih ustanova koje pružaju inicijalnu, hitnu skrb, uključujući primjenu IV alteplaze te (b) centara prilagođenih za provođenje endovaskularnih zahvata s primjerom pre-proceduralnom skrbi u koje može biti organiziran brzi transport (Klasa I, razina dokaza A).
- Pacijenti sa snažnom sumnjom na moždani udar trebali bi biti brzo transpontirani u najbližu zdravstvenu ustanovu u kojoj se može primijeniti IV alteplaza (Klasa I, razina dokaza B-NR).
- Kada je dostupno više bolnica s mogućom primjenom IV alteplaze, nije jasna korisnost zaobilazeњa najbliže, kako bi se pacijenta dovelo u onu s najvišom razinom zbrinjavanja moždanog udara uključujući mehaničku trombektomiju. Potrebna su daljnja istraživanja (Klasa IIb, razina dokaza B-NR).

BOLNIČKE MOGUĆNOSTI

1.4. Bolnički timovi za moždani udar

- Preporučen je organizirani protokol za hitnu evaluaciju pacijenata sa suspektnim moždanim udarom (Klasa I, razina dokaza B-NR).
- Preporučeno je uspostaviti ciljeve „vremena do punkcije“. Potrebno je utvrditi primarni cilj postizanja „vremena do punkcije“ unutar 60 minuta

u ≥50 % pacijenata s akutnim moždanim udarom liječenih IV alteplazom (Klasa I, razina dokaza B-NR) (24,25).

- Može biti razumno uspostaviti sekundarni cilj „vremena do punkcije“ unutar 45 minuta u ≥50 % pacijenata s akutnim moždanim udarom liječenih IV alteplazom (Klasa II b) (26).
- Preporučena je uspostava timova za akutni moždani udar koji uključuju liječnike, medicinske sestre, laboratorijsko/radiološko osoblje. Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom potrebna je pažljiva klinička procjena uključujući neurološki pregled (Klasa I, razina dokaza B-NR).
- Preporučene su inicijative za poboljšanje kvalitete, koje uključuju edukaciju hitne službe i multidisciplinskih timova s dostupnošću neuroloških stručnjaka, kako bi se sigurno povećalo liječenje IV trombolizom (Klasa I, razina dokaza A) (27).

1.5. Telemedicina

- Radi ograničene distribucije i dostupnosti neuroloških, neurokirurških i radioloških stručnjaka, upotreba temedicinskih resursa i sustava može biti korisna i trebala bi biti podupirana od zdravstvenih institucija (Klasa IIa, razina dokaza C-EO) (28-39).
- Teleradiološka evaluacija pacijenata s akutnim moždanim udarom može biti djelotvorna kako bi se donijela ispravna odluka o prikladnosti primjene IV alteplaze (Klasa IIa, razina dokaza B-R) (40-45).
- Primjena IV alteplaze vođena telekonzultacijom kod pacijenata s akutnim moždanim udarom može biti jednako sigurna i korisna kao i primjena u centrima moždanog udara (Klasa IIb, razina dokaza B-NR).
- Savjetovanje o primjeni IV alteplaze putem telefonske konzultacije je sigurno te se može razmotriti kada bolnica nema tim za moždani udar ni temedicinski sustav (Klasa IIb, razina dokaza C-LD) (46).
- Upotreba temedicinskih mreža može biti razumno pri trijaži pacijenata s akutnim moždanim udarom koji mogu biti kandidati za premještaj između ustanova kako bi se odlučilo jesu li kandidati za mehaničku trombektomiju (Klasa IIb, razina dokaza B-NR).

2. HITNA EVALUACIJA I LIJEČENJE

2.1. Tablice za procjenu moždanog udara

Preporuča se korištenje tablica za procjenu jačine moždanog udara preferirajući ljestvicu NIHSS (Klasa I, razina dokaza B-NR) (47-53).

Tablica 2
Ljestvica NIHSS

Stupanj svijesti	0- Budan, pri svijesti 1- Somnolentan 2- Soporozan 3- koma
Orijentacijska pitanja	0- odgovara na oba pitanja točno 1- odgovara na jedno točno 2- ne odgovara ni na jedno točno
Izvršavanja naloga	0- izvršava oba naloga točno 1- izvršava jedan nalog točno 2- ne izvršava ni jedan nalog
Pokreti očiju	0- uredni 1- parcijalna pareza pogleda 2- potpuna pareza pogleda
Vidno polje	0- uredno 1- parcijalna hemianopsija 2- kompletna hemianopsija 3- bilateralna hemianopsija
Facijalna pareza	0- uredno 1- blaga pareza 2- parcijalna paraliza 3- kompletna unilateralna paraliza
Motorika ruku: • lijeva • desna	0- uredno održava ruke 1- pronacija, ruku održava kraće od 10 sek, ne spušta na podlogu 2- održava kraće od 10 sek, spušta na podlogu 3- nema otpora gravitaciji, pada na podlogu 4- nema pokreta
Motorika nogu: • lijeva • desna	0- uredno održava 1- tone prije isteka 5 sek 2- pada na krevet prije isteka 5 sek 3- nema otpora gravitaciji 4- nema pokreta
Ataksija udova	0- bez ataksije 1- ataksija jednog uđa 2- ataksija dva uđa
Osjet	0- bez gubitka osjeta 1- blagi gubitak osjeta 2- težak gubitak osjeta
Govor	0- normalan 1- blaga disafazija 2- teška disfazija 3- nijem, globalna afazija
Artikulacija	0- uredna artikulacija 1- blaga dizartrija 2- teška dizartrija
Ekstincija i nepažnja	0- bez poremećaja 1- blagi poremećaj (gubitak jedne kvalitete osjeta) 2- teški poremećaj (gubitak više od jedne kvalitete osjeta)

2.2. Dijagnostičke pretrage

- Kod svih bolesnika primljenih u bolnicu zbog sumnje na akutni moždani udar mora se provesti evaluacija putem slikovnog prikaza mozga. U većini slučajeva će CT bez kontrasta pružiti potrebne informacije kako bi se moglo odlučiti o dalnjem postupanju (Klasa 1, razina dokaza B-NR). Dijagnostičko testiranje je najisplativije/najkorisnije kada dovodi do promjene načina liječenja koje poboljšava ishod, a ne samo do promjene

načina liječenja. Iako je difuzijska magnetska rezonancija osjetljivija od CT-a pri detektiranju akutnog moždanog udara, rutinska upotreba kod svih pacijenata s akutnim moždanim udarom nije isplativa. CT bez kontrasta kod svih se bolesnika pokazao isplativim primarno radi detekcije akutnog intracerebralnog krvarenja te izbjegavanja upotrebe antitrombotske terapije u tih pacijenata. U većine pacijenata dijagnoza ishemijskog moždanog udara može biti postavljena na temelju kliničke prezentacije te negativnog CT-a bez kontrasta ili onog koji pokazuje rane ishemijske promjene koje su pažljivim promatranjem vidljive u većine pacijenata. U nekim pacijenata s negativnim CT-om bez kontrasta kao i u onih s nejasnom kliničkom slikom ili kod onih s nesigurnom kliničkom lokalizacijom moždanog udara za ranu karotidnu endarektomiju ili stenting, prikaz područja restrikcije difuzije na difuzijskoj magnetskoj rezonanciji može dovesti do promjene načina liječenja koji poboljšava ishod. Za sada nema adekvatnih podataka koji bi potvrdili koji bi pacijenti imali korist od difuzijske magnetske rezonancije te je potrebno više istraživanja za potvrdu njene korisnosti (54-59).

- Sustavi bi trebali biti organizirani tako da dijagnostičke metode snimanja mozga budu učinjene unutar 20 minuta od dolaska u hitni prijem u barem 50 % pacijenata koji mogu biti kandidati za primjenu intravenske alteplaze i/ili mehaničku trombektomiju (Klasa 1, razina dokaza B-NR). Korisnost intravenske alteplaze kao i mehaničke trombektomije ovisna je o vremenu, a ranijom primjenom veća je i korisnost. Upotreba dijagnostičke slikovne metode kako bi se isključilo intracerebralno krvarenje preporučena je kao dio inicijalne evaluacije pacijenata koji su potencijalni kandidati za ove terapije. Smanjenje vremenskog intervala od prezentacije u hitnom prijemu do inicijalnog snimanja mozga može pomoći u redukciji vremena do početka primjene terapije. Studije su pokazale kako se srednje vrijeme od vrata do dijagnostičkog snimanja ≤20 minuta može postići u različitim bolničkim sustavima (60-69).
- Znak hiperdenzne srednje moždane aretrije na CT-u mozga ne bi se trebao koristiti kao kriterij za odustajanje od primjene IV alteplaze kod pacijenata koji zadovoljavaju ostale kriterije (Klasa III, razina dokaza B-R, nova preporuka). Analiza podataka randomiziranih kliničkih istraživanja korištenja intravenske alteplaze u akutnom moždanom udaru nije pokazala statistički značajan štetan utjecaj na kliničke ishode između korištenja alteplaze i znaka hiperdenzne srednje moždane arterije na početnom CT-u. U studiji NINDS rtPA nije bilo interakcije između znaka hiperdenzne srednje moždane arterije i tretmana

- u ishodu nakon 3 mjeseca mjereno bilo kojom od 4 ljestvice (modificirajući Rankin skor mRS skor 0–1, NIHSS skor 0–1, Barthel Index ≥ 95 , Glasgow Outcome Scale score 0–1) (69).
4. Rutinska upotreba magnetske rezonancije (MRI) kako bi se isključila moždana mikrokrvarenja prije primjene intravenske alteplaze nije preporučena (Klasa III, razina preporuke B-NR).
Nije provedeno randomizirano kliničko istraživanje upotrebe intravenske alteplaze u akutnom moždanom udaru s početnom MRI koja bi dokazala moždana mikrokrvarenja te stoga nema dostupnih podataka o učinku početnih moždanih krvarenja na korištenje alteplaze. Dvije meta analize povezanosti između početnih mikrokrvarenja i rizika od razvoja intracerebralnog krvarenja nakon primjene alteplaze pokazale su kako su intracerebralna krvarenja češća u pacijenata s početnim moždanim mikrokrvarenjima. Međutim, intracerebralno krvarenje u pacijenata s početnim mikrokrvarenjima nije češće nego u studiji NINDS rtPA (6,4 %) (69,73-75).
5. Korištenje kriterija prikaza pri odabiru pacijenata s ishemiskim moždanim udarom koji su se probudili s moždanim udarom ili je nejasno vrijeme nastanka simptoma za liječenje alteplazom nije preporučeno izvan kliničke studije (Klasa 3, razina dokaza B-NR) (75-59).
6. Multimodalni CT i MRI, uključujući perfuzijsko snimanje, ne bi trebalo odgoditi primjenu intravenske alteplaze (Klasa III, razina dokaza B-NR). Analiza studija koje su prije liječenja koristile napredne, multimodalne tehnike snimanja (uključujući mjerjenje penumbre, difuzija-perfuzija mismatch, snimanje krvnih žila) za intravensku fibrinolizu nisu pokazale kliničku učinkovitost u pacijenata s različitim biomarkerima prije tretmana u usporedbi s onima bez tih biomarkera.
7. Neinvazivno snimanje intrakranijskih krvnih žila tijekom inicijalne evaluacije preporučeno je kod pacijenata koji zadovoljavaju kriterije za endovaskularno liječenje, ali ne bi smjelo odgoditi primjenu intravenske alteplaze, ako je indicirana (Klasa 1, razina dokaza A) (80-87). Nedavni sustavni pregled je procjenio točnost prediktivnih instrumenata za postavljanje dijagnoze okluzije velikih krvnih žila. U sustavu gdje je moždani udar dijagnosticiran od neurologa ili liječnika hitne medicine autori su predložili ljestvicu NIHSS kao najbolji prediktivni instrument.
8. Kod pacijenata koji zadovoljavaju kriterije za endovaskularno liječenje razumno je nastaviti CT angiografijom, ako je indicirana kod pacijenata sa suspektnom okluzijom velike krvne žile prije učinjenog serumskog kreatinina u bolesnika bez anamneze bubrežnog oštećenja (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).

Analiza mnogih opservacijskih studija je pokazala kako je rizik od kontrastom inducirane nefropatiјe uzrokovane CT angiografijom relativno nizak, posebice u pacijenata bez anamneze bubrežnog oštećenja. Čekanje tih laboratorijskih nalaza može dovesti do odgode primjene mehaničke trombektomije.

9. Kod pacijenata koji su potencijalni kandidati za mehaničku trombektomiju, snimanje ekstrakranijskih karotidnih i vertebralnih arterija kao i intrakranijske cirkulacije je razumno kako bi pružilo korisne informacije o pacijentovoj prikladnosti te planiranju endovaskularne procedure (Klasa IIa, razina dokaza C- EO).
Poznavanje anatomije krvnih žila te prisutnost ekstrakranijskih disekcija, stenoza i okluzija može pomoći u planiranju endovaskularnih procedura ili identificiranju pacijenata koji nisu prikladni za zahvat zbog tortuoziteta krvnih žila ili nedostupnosti intrakranijske vaskulature (88-101).

10. Dodatno snimanje osim CT i CTA ili MR i MRA kao što su perfuzijska snimanja pri izboru kandidata za mehaničku trombektomiju u <6 sati nije preporučeno (Klasa III, razina dokaza B-R). Od 6 randomiziranih kliničkih studija koje su neovisno pokazale klinički korist od mehaničke trombektomije stent retrieverima, kada se učini u <6 sati od nastupa moždanog udara, 4 studije [(REVASCAT Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset), SWIFT PRIME (Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment), EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-Arterial), and ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times)] (102-105) koristile su neku od naprednih tehnika snimanja kako bi procijenile pacijentovu prikladnost za zahvat, dok su dvije [(THRACE Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intra-Arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke) i MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment AIS in the Netherlands)] koristile samo CT bez kontrasta. Kako su zadnje dvije studije neovisno pokazale korist od tretmana, dodatni kriteriji temeljeni na metodama snimanja mogli bi dovesti do isključivanja pacijenata koji bi imali koristi od tretmana te zato za sada nisu indicirane. Buduće randomizirane kliničke studije mogle bi koristiti za razlučivanje je li korištenje naprednih tehnika snimanja kao što je CTP, CTA i MRI perfuzija i difuzija uključujući infarkt zonu jezgru, kolateralni status krvnih žila te pe-

- numbra, korisno pri izboru pacijenata za akutnu reperfuzijsku terapiju koji se javljaju unutar 6 sati od nastupa i imaju ASPECTS skor <6 (92-94).
11. U odabranih pacijenata s akutnim moždanim udarom koji se javljaju unutar 6 do 24 sata od nastupa simptoma te koji imaju okluziju velike krvne žile u prednjoj cirkulaciji, preporučena je CTP, DW-MRI ili MR perfuzija kako bi pomogla u izboru pacijenata za mehaničku trombektomiju, no samo kada su ispunjeni kriteriji snimanja i ostali kriteriji uključivanja iz randomiziranih kliničkih studija koje su pokazale dobrobit. (Klasa I, razina dokaza A). Studija DAWN (*Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo*) je koristila slikovne i kliničke kriterije (kombinaciju NIHSS rezultata te slikovnih nalaza na CTP ili DW-MRI) kako bi se odabrali ciljni pacijenti s malim volumenom centralne ishemije te velikim potencijalno ugroženim područjem mozga koji se još može spasiti kao uključujući kriterij pri izboru pacijenata s okluzijom velike krvne žile za mehaničku trombektomiju između 6 i 24 sata od zadnjeg poznatog urednog stanja viđenog bez deficit-a. Ova je studija pokazala ukupnu dobrobit u funkcionalnom ishodu nakon 90 dana u skupini liječenih.
- Studija DEFUSE 3 (*Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution*) koristila je odnos centralne zone ishemije te penumbre kao kriterij za odabir pacijenata s okluzijom velike krvne žile unutar 6-16 sati za mehaničku trombektomiju. Ovo istraživanje je pokazalo korist u funkcionalnom ishodu nakon 90 dana u liječenoj skupini. Dobrobit je neovisno dokazana kod pacijenata koji su zadovoljavali uključujuće kriterije DAWN kao i za skupinu koja nije zadovoljavala za DAWN uključujuće kriterije (bolesnici s većim volumenom infarktne jezgre i lakšim neurološkim deficitom prema NIHSS). DAWN i DEFUSE 3 su jedine randomizirane kliničke studije koje su pokazale dobrobit mehaničke trombektomije primjenjene u >6 sati od nastupa simptoma. Stoga bi se pri izboru pacijenata trebali koristiti jedino uključujući kriteriji iz ovih studija. Iako bi buduće studije mogle pokazati kako bi se dodatni kriteriji mogli koristiti pri izboru pacijenata koji će imati koristi od mehaničke trombektomije, za sada bi u kliničkoj praksi trebali biti korišteni uključujući kriteriji DAWN i DEFUSE 3 (95-97).
12. Može biti razumno uklopiti status kolateralnih krvnih žila u donošenje odluke kod nekih pacijenata kako bi se utvrdila njihova prikladnost za mehaničku trombektomiju. (Klasa IIb, razina dokaza C-LD).

Nekoliko je studija, uključujući sekundarne analize od MR CLEAN i IMS (*Interventional Management of Stroke*), pružilo podatke koji podupiru ulogu procjene kolaterala u identifikaciji pacijenata koji bi mogli imati dobrobit od mehaničke trombektomije (98).

2.3. Drugi dijagnostički testovi

1. Jedino procjena glukoze u krvi mora prethoditi inicijaci IV alteplaze u svih pacijenata (Klasa I, razina dokaza B-R). Ostali testovi kao što su protrombinsko vrijeme, aktivno parcijalno tromboplastinsko vrijeme te broj trombocita mogu biti nužni u nekim okolnostima kada postoji sumnja na koagulopatiju. Uzimajući u obzir ekstremno nizak rizik abnormalnog broja trombocita ili koagulacijskih testova u populaciji, IV primjena alteplaze ne bi trebala biti odgođena čekanjem hematoloških ili koagulacijskih testova ako ne postoji razlog za sumnju u abnormalnost tih testova.
2. Elektrokardiografsko snimanje (EKG) je preporučeno u svih pacijenata s akutnim moždanim udarom, ali bez odgađanja inicijacije IV alteplaze. (Klasa I, razina preporuke B-NR).
3. Određivanje početnog troponina preporučeno je u svih pacijenata s akutnim moždanim udarom ali ne bi smjelo odgoditi inicijaciju primjene IV alteplaze. (Klasa I, razina preporuke B-NR).
4. Korisnost radiografskog snimanja prsnih organa u hiperakutnom zbrinjavanju moždanog udara bez dokaza akutnog pulmološkog, kardijalnog zbijanja ili bolesti plućnih arterija je nejasna. Ako se navedena snimanja provode ne bi trebala nepotrebno odgoditi primjenu IV alteplaze (Klasa IIb, razina preporuke B-NR). Dodatna potpora za ovu preporuku dolazi od kohortne studije sa 615 pacijenata, od kojih se kod 245 učinilo radiografsko snimanje prsnih organa prije IV trombolize. Kardiopulmonalni štetni događaji u prvih 24 sata od primitka, endotrachealna intubacija u prvih 7 sati i smrtnost tijekom hospitalizacije nisu bili drugačiji između dviju skupina. Pacijenti kod kojih je rađeno radiografsko snimanje prsnih organa prije tretmana su imali duže vrijeme „od vrata do igle“ od onih kod kojih nije rađeno (99).

3. OPĆE MJERE I HITNO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA S MOŽDANIM UDAROM

3.1. Dišni put, disanje i oksigenacija

1. Potpora dišnog puta i pomoć respiratora preporučeni su u liječenju onih pacijenata s akutnim moždanim udarom koji imaju poremećaj stanja

- svijesti ili imaju bulbarnu disfunkciju koja kompromitira dišni put (Klasa I, razina dokaza C-EO) (100).
2. Dodatni kisik treba pružiti kako bi se održala saturacija kisikom $>94\%$ (Klasa I, razina preporuke C-LD).
 3. Dodatni kisik nije preporučen u pacijenata s akutnim moždanim udarom koji nisu hipoksični (Klasa II, razina dokaza B-R).
 4. Hiperbarični kisik nije preporučen za pacijente s akutnim moždanim udarom osim kada je uzrokovani zračnom embolizacijom (Klasa III, razina dokaza B-NR).
- Ograničeni podatci o korisnosti terapije hiperbaričnim kisikom za akutni moždani udar (nepovezan sa zračnom embolizacijom) nisu pokazali dobrobit. Terapija hiperbaričnim kisikom povezana je s klaustrofobijom i traumom srednjeg uha kao i većim rizikom epileptičnih napadaja. Terapija hiperbaričnim kisikom bi trebala biti ponuđena samo u kliničkim studijama ili pojedincima s cerebralnom zračnom embolijom (101-103).

3.2. Krvni tlak

1. Hipotenzija i hipovolemija se moraju korigirati kako bi se održala sistemska perfuzija neophodna za održavanje funkcije organa. (Klasa I, razina dokaza C-EO).

Razina krvnog tlaka koja bi se trebala održavati u pacijenata s akutnim moždanim udarom kako bi se osigurao najbolji ishod nije poznata. Neke opservacijske studije su pokazale povezanost između lošeg ishoda i nižeg krvnog tlaka, dok neke nisu pokazale povezanost. Nema studija koje su nagnale liječenje niskog krvnog tlaka u pacijenata s moždanim udarom. U sistematičnoj analizi 12 studija u kojima su uspoređivani koloidi s kristaloidima, izgledi smrti ili invalidnosti bili su slični. Klinički značajni dobrobit ili štete ne mogu se isključiti. Nema podataka o volumenu i trajanju parenteralne nadoknade tekućine. Nema studija koje su uspoređivale različite izotonične tekućine (104-106).

2. Kod pacijenata koji imaju povišene vrijednosti krvnog tlaka, a zadovoljavaju ostale kriterije za primjenu IV alteplaze, potrebno je oprezno snizavati krvni tlak na vrijednosti sistoličkog tlaka $<185\text{ mm Hg}$ i dijastoličkog tlaka $<110\text{ mm Hg}$ prije početka primjene fibrinolitičke terapije (Klasa I, Razina dokaza B-NR). Randomizirane kliničke studije IV alteplaze zahtijevale su krvni tlak $<185\text{ mm Hg}$ sistolički $<110\text{ mm Hg}$ prije samog postupka te $<180/105$ prvih 24 sata nakon postupka. U tablici 2 navedene su opcije za liječenje arterijske hipertenzije u pacijenata koji su kandidati za akutnu reperfuzijsku terapiju. Neke opservacijske studije ukazuju na veći rizik od krvarenja nakon primjene alteplaze u pacijenata s višim krvnim tlakom te u pacijenata s većom varijabilnošću krvnog tlaka. Nije poznata točna vrijednost krvnog tlaka pri kojoj raste rizik krvarenja nakon trombolize. Stoga je razumno ciljati vrijednosti krvnog tlaka iz randomiziranih kliničkih studija IV trombolize (107-115).
3. Dok ne budu dostupni dodatni podatci, u pacijenata kod kojih je planirana intraarterijska terapija te koji nisu primili IV trombolitičku terapiju razumno je održavati krvni tlak $\leq 185/110\text{ mm Hg}$ prije procedure (Klasa II a, razina dokaza B-R). Od 6 randomiziranih kliničkih studija koje su svaka neovisno pokazale dobrobit mehaničke trombektomije sa stent retrieverima unutar <6 sati od nastupa moždanog udara, 5 (REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, THRACE, i MR CLEAN) imalo je kao kriterij isključenja krvni tlak $>185/110\text{ mm Hg}$, šesta ESCAPE nije imala krvni tlak kao kriterij isključenja. Studija DAWN je također koristila isključenje pri krvnom tlaku $>185/110\text{ mm Hg}$. Podatci randomiziranih kliničkih studija za optimalne opcije liječenja krvnog tlaka u ovim uvjetima nisu dostupni. Kako je većina pacijenata uključena u ove randomizirane studije imala preproceduralni krvni tlak $<185/110\text{ mm Hg}$, razumno je koristiti ovu razinu kao smjernicu (115-120).
4. Korisnost lijekovima inducirane hipertenzije u pacijenata s akutnim moždanim udarom nije potpuno istražena (Klasa IIb, razina dokaza C-LD).

Tablica 3.

Opcije liječenja arterijske hipertenzije u pacijenata s akutnim moždanim udarom koji su kandidati za akutnu reperfuzijsku terapiju

Klasa IIb, razina preporuke C-EO
Pacijenti koji su kandidati za akutnu reperfuzijsku terapiju osim vrijednosti krvnog tlaka $>185/110\text{ mm Hg}$
Labetalol 10-20 mg IV tijekom 1-2 min, može se ponoviti jednom ili
*Nikardipin 5 mg/h, titrirati za 2,5 mg/h svakih 5-15 min, maksimalno 15 mg/h; kada se dostigne željeni krvni tlak; prilagoditi za održavanje odgovarajućih vrijednosti krvnog tlaka; ili
*Klevidipin 1-2 mg/h IV, titrirati udvostručujući dozu svakih 2,5 min dok se ne postigne odgovarajuća vrijednost krvnog tlaka; maksimalno 21 mg/h
*Ostali lijekovi (npr. hidralazin, enalaprilat) se također mogu razmotriti

Ako nije postignuta vrijednost krvnog tlaka <185/110 mm Hg ne primjeniti trombolizu
Korekcija krvnog tlaka tijekom i poslije primjene alteplaze ili druge akutne reperfuzijske terapije kako bi se održale vrijednosti krvnog tlaka ≤180/105 mm Hg:
Monitorirati krvni tlak svakih 15 min 2 sata od početka primjene alteplaze, zatim svakih 30 min sljedećih 6 sati, zatim svaki sat sljedećih 16 sati
Ako je sistolički krvni tlak >180-230 mm Hg ili dijastolički krvni tlak >105-120 mm Hg
Labetalol 10 mg IV nakon čega slijedi kontinuirana IV infuzija 2-8 mg/min; ili
*Nicardipin 5 mg/h IV za 2,5 mg/h svakih 5-15 min, maksimalno 15 mg/h
*Klevidipin 1-2 mg/h IV, titrirati udvostručujući dozu svakih 2,5 min dok se ne postigne odgovarajuća vrijednost krvnog tlaka; maksimalno 21 mg/h
Ako krvni tlak nije pod kontrolom ili je dijastolički >140 mm Hg razmisliti o primjeni IV Na-nitroprusid

*U Hrvatskoj su za snižavanje krvnog tlaka u akutnoj fazi moždanog udara dostupni Labetalol u gore navedenim terapijski dozama i Urapidil po shemi 25 mg iv/15 min u bolusu potom 120 mg/h uz dosadašnju antihipertenzivnu terapiju, doza održavanja 8,8 mg/h.

3.3. Temperatura

- Potrebitno je identificirati te liječiti izvor hipertermije (temperatura >38° C) te primjeniti antipiretske lijekove kako bi se snizila temperatura u pacijenata s moždanim udarom (Klasa I, razina dokaza C-EO).
Dodatna potpora ovoj preporuci pružena je velikom retrospektivnom kohortnom studijom provođenom od 2005. do 2013. godine, pacijenata primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja u Australiji, Novom Zelandu i Ujedinjenom Kraljevstvu. Vršna temperatura u prvih 24 sata <37° C i >39° C bila je povezana s povećanim rizikom od intrabolničke smrti u usporedbi s normotermijom u 9366 pacijenata s akutnim moždanim udarom.
- Dobrobit inducirane hipotermije u liječenju pacijenata s ishemiskim moždanim udarom nije u potpunosti istražena. Hipotermija bi se trebala koristiti samo u kontekstu kliničkih istraživanja (Klasa IIb, razina dokaza B-R).
Hipotermija je obećavajuća neuroprotektivna strategija, ali njena dobrobit u pacijenata s akutnim moždanim udarom nije dokazana. Većina studija upućuje kako je indukcija hipotermije povezana s povećanim rizikom infekcije, uključujući pneumoniju. Terapijska hipotermija bi se trebala upotrebljavati samo u kontekstu kliničkih studija (121-125).

3.4. Glukoza u krvi

- Dokazi upućuju kako je perzistentna bolnička hiperglikemija tijekom prvih 24 sata nakon akutnog ishemiskog moždanog udara povezana s lošijim ishodom nego normoglikemija te je stoga razumno liječiti hiperglikemiju kako bi se postigle vrijednosti glukoze u krvi od 7,8 do 10,0 mmol/L te pozorno motriti kako bi se prevenirala hipoglikemija u pacijenata s akutnim moždanim udarom (Klasa IIa, razina dokaza C-LD).
- U bolesnika s akutnim moždanim udarom treba liječiti hipoglikemiju (glukoza u krvi <3,3 mmol/L).

3.5. Intravenska (IV) primjena alteplaze

- IV alteplaza (0,9 mg/kg, maksimalna doza 90 mg tijekom 60 minuta s inicijalnom primjenom 10 % doze kao bolus tijekom 1 minute) preporučena je u izabranih pacijenata koji mogu biti liječeni unutar 3 sata od nastupa simptoma moždanog udara (Klasa I, razina dokaza A).
Pri primjeni i unutar 3 sata od nastupa moždanog udara sigurnost i učinkovitost ovog postupka su podržani podatcima više randomiziranih kliničkih studija te potvrđeni opsežnim iskustvom zajednice u brojnim zemljama. Kriteriji primjene IV alteplaze su evoluirali tijekom vremena te su postali jasniji korisnost kao i rizici primjene. Dobrobit primjene IV alteplaze je dobro istražena u odraslih pacijenata s onesposobljavajućim simptomima moždanog udara bez obzira na dob i jačinu simptoma moždanog udara. S obzirom na dokazanu dobrobit i potrebu za ubrzanjem postupka, kada pacijent ne može pružiti pristanak (npr. afazija, konfuzija) i pravno ovlašteni zastupnik nije odmah dostupan, opravdano je nastaviti trombolizom u pacijenta s onesposobljavajućim moždanim udarom koji ispunjava ostale uvjete. U nedavnoj studiji niža doza IV alteplaze (0,6 mg/kg) nije se pokazala ekvivalentnom standarnoj dozi IV alteplaze za redukciju smrti i onesposobljenosti u 90 dana (126-129).
- IV alteplaza (0,9 mg/kg, maksimalna doza 90 mg tijekom 60 minuta s inicijalnom primjenom 10 % doze kao bolus tijekom 1 minute) je također preporučena u izabranih pacijenata koji mogu biti liječeni unutar 3 i 4,5 sati od početka nastupa simptoma moždanog udara ili od vremena kada je pacijent zadnji put viđen bez simptoma (Klasa I, razina dokaza B-R).
Studija ECASS-III specifično je procjenjivala učinkovitost IV alteplaze unutar 3 do 4,5 sati nakon nastupa simptoma i prikupila analizu multiplih studija koje su testirale IV alteplazu unutar varijabilnih vremenskih prozora te podržala vrijednost IV trombolize do 4,5 h nakon nastupa simpto-

- ma. ECASS-III je isključila osobe iznad 80 godina, pacijente koji uzimaju varfarin bez obzira na protrombinsko vrijeme, pacijente s anamnezom dijabetesa i prethodnog moždanog udara i pacijente s teškim moždanim udarom (NIHSS skor >25) zbog većeg rizika intrakranijskog krvarenja u tim slučajevima. No, pažljiva analiza dostupnih objavljenih podataka sumiranih u znanstvenoj izjavi *AHA/American Stroke Association* ukazuje kako ovi isključni kriteriji iz studija možda nisu opravdani u praksi (tablica 3) (130-134).
3. Za pacijente s blagim moždanim udarom (NIHSS ≤5) koji su došli unutar 3-4,5 sati od nastanka simptoma i zadovoljavaju ostale uvjete liječenja IV alteplazom treba razmotriti, ali treba odvagati rizike liječenja u odnosu na moguću dobrobit (Klasa IIb, razina dokaza B-NR) (135-138).
 4. Primjena trombolize je opravdana u pacijentata koji zadovoljavaju ostale kriterije a prethodno se pokazao manji broj (1-10) mikrokrvarenja na MRI (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).
 5. Primjena trombolize u pacijenata koji zadovoljavaju ostale kriterije, a na MRI se pokazao veći broj mikrokrvarenja (>10) liječenje alteplazom može biti povezano s većim rizikom od intracerebralnog krvarenja te su dobrobiti liječenja nesigurni. Liječenje može biti razumno ako postoji potencijal za značajnu korist. MRI s hemosiderinskim osjetljivim sekvincama je pokazala kako se klinički tiha moždana mikrokrvarenja pojavljuju u prosječno četvrtine pacijenata koji su primili IV alteplazu. Nije provedena randomizirana klinička studija primjene IV alteplaze s početnim MRI kako bi se identificirala moždana mikrokrvarenja, te stoga nema podataka o njihovom utjecaju na djelovanje alteplaze. Dvije su meta-analize povezanosti početnih mikrokrvarenja s rizikom pojave intracerebralnog krvarenja nakon primjene alteplaze pokazale kako je intracerebralno krvarenje češće u pacijenata s početnim moždanim mikrokrvarenjima (OR, 2,18; 95 % CI, 1,12–4,22; OR, 2,36; 95 % CI, 1,21–4,61). Stoga prisutnost moždanih mikrokrvarenja povećava rizik intracerebralnih krvarenja te šanse lošeg ishoda nakon IV trombolize, ali je nejasno negiraju li ovi negativni učinci potpuno dobrobit trombolize. Također je nepoznato mogu li lokacija i broj mikrokrvarenja utjecati na ishod. Ova pitanja zahtijevaju daljnja istraživanja (139-144).
 6. Primjena IV alteplaze može biti korisna u akutnom moždanom udaru kod pacijenata s poznatom anemijom srpastih stanica. (Klasa IIa, razina dokaza B-NR). Analiza slučaja koja je koristila populaciju AHA GWTG registra *Stroke*, uključujući 832 slučaja s bolesti srpastih stanica te 3328 kontrola bez bolesti srpastih stanica sa sličnom jačinom moždanog udara pri prezentaciji pokazala je kako

- bolest srpastih stanica nije imala značajan utjecaj na ishod nakon liječenja IV alteplazom.
7. Abciximab ne bi trebalo primjenjivati istovremeno s IV alteplazom (Klasa III, Razina dokaza B-R).
 8. IV alteplaza se ne bi trebala primjenjivati u pacijenata koji su primili nisko molekularni heparin u prethodnih 24 sata. (Klasa III, Razina dokaza B-R). Preporuka se odnosi na upotrebu punih doza, a ne profilaktičkih.
 9. Potencijalni rizici bi se trebali razmotriti tijekom procjene prihvatljivosti trombolize te usporediti s prednostima pri donošenju odluke (Klasa I, Razina dokaza C-EO).
 10. Uzimajući u obzir ekstremno nizak rizik poremećenog broja trombocita ili koagulacijskih testova u populaciji, razumno je da hitna IV tromboliza ne bude odgođena dok se čekaju hematološki ili koagulacijski testovi, ako ne postoji razlog za sumnju u abnormalan rezultat testa (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).
 11. Kliničari trebaju imati na umu kako hipoglikemija i hiperglikemija mogu oponašati simptome akutnog moždanog udara te stoga treba odrediti razinu glukoze u krvi prije početka primjene IV alteplaze. IV alteplaza nije indicirana za nevaskularna stanja (Klasa III, razina dokaza B-NR).
 12. Budući da vrijeme od nastupa simptoma do početka liječenja ima veliki utjecaj na ishode, nije potrebno odgađati liječenje IV alteplazom čekajući buduće poboljšanje (Klasa III, razina dokaza C-EO).
 13. U pacijenata na fibrinolitičkoj terapiji liječnici bi trebali biti pripravni za liječenje potencijalnih hitnih nuspojava uključujući komplikacije krvarenja te angioedem koji može uzrokovati parcijalnu opstrukciju dišnog puta.
Za opcije liječenja simptomatskog intrakranijskog krvarenja koje se javlja unutar 24 sata nakon primjene IV alteplaze za liječenje akutnog moždanog udara treba pogledati tablicu 4.
 14. Krvni je tlak potrebno održavati na <180/105 mm Hg najmanje prvih 24 sata nakon primjene IV alteplaze (Klasa I, razina dokaza B-NR).
 15. Rizik primjene antitrombotske terapije unutar prvih 24 sata nakon liječenja IV alteplazom (s endovaskularnim liječenjem ili bez njega) je nesiguran. Primjena se može razmotriti pri prisutnosti konkomitantnih stanja za koja je poznata dobrobit od takvog liječenja ili za koja je poznato da ukidanje takvog liječenja uzrokuje značajan rizik.
 16. U pacijenata koji su ispunili uvjete, liječenje IV alteplazom je vremenski ovisno, te bi primjena trebala započeti što je ranije moguće (Klasa I, razina dokaza A).

Tablica 4.
Preporuke za primjenu IV alteplaze u pacijenata s akutnim moždanim udarom

Indikacije (Klase I)	
Unutar 3 sata	IV alteplaza (0,9 mg/kg, maksimalna doza 90 mg tijekom 60 minuta s inicijalnom primjenom 10 % doze kao bolus tijekom 1 minute) preporučena je u izabranih pacijenata koji mogu biti liječeni unutar 3 sata od nastupa simptoma moždanog udara. Liječnici bi trebali obratiti pažnju na kriterije navedene u tablici 2, kako bi utvrdili ispunjavanje uvjeta za pojedinog pacijenta (Klase I, razina preporuke A).
Dob	Kod pacijenata starijih od 18 godina koji ispunjavaju ostale uvjete intravenska tromboliza je jednak preporučena za pacijente <80 i >80 godina života (Klase I, razina preporuke A).
Jačina moždanog udara	Kod teških moždanih udara alteplaza je indicirana unutar 3 sata od nastupa simptoma moždanog udara. Unatoč povećanom riziku hemoragijske transformacije, još uvijek postoji dokazana dobrobit za te pacijente (Klase I, stupanj dokaza B). Kod pacijenata s blagim ali onesposobljavajućim simptomima moždanog udara, IV alteplaza je indicirana unutar 3 sata od početka simptoma moždanog udara (Klase I, razina dokaza B).
3-4,5 h	IV alteplaza (0,9 mg/kg, maksimalna doza 90 mg tijekom 60 minuta s inicijalnom primjenom 10 % doze kao bolus tijekom 1 minute) je također preporučena u izabranih pacijenata koji mogu biti liječeni unutar 3 i 4,5 sata od nastupa simptoma moždanog udara.
Dob Šećerna bolest Prethodni moždani udar Jačina moždanog udara Oralni antikoagulansi Slikovna dijagnostika	IV alteplaza (0,9 mg/kg, maksimalna doza 90 mg tijekom 60 minuta s inicijalnom primjenom 10 % doze kao bolus tijekom 1 minute) preporučena je u pacijenata ≤80 godina života, koji u anamnezi nemaju šećernu bolest i prethodni moždani udar, zbroj NIHSS ≤25, koji ne uzimaju oralne antikoagulantne lijekove te bez slikovnog dokaza ishemijske ozljede uključujući više od jedne trećine teritorija arterije cerebri medije (Klase I, razina dokaza B).
Hitnost	Liječenje bi trebalo započeti čim prije je moguće unutar navedenih vremenskih intervala, jer je vrijeme do početka liječenja snažno povezano s ishodom (Klase I, razina dokaza A)
Krvni tlak	IV alteplaza je preporučena u pacijenata kod kojih krvni tlak može biti sigurno korigiran (na <185/110 mm Hg) s antihipertenzivnim lijekovima, te ako je postignuta stabilnost krvnog tlaka prije početka primjene IV alteplaze (Klase I, razina dokaza B).
Glukoza u krvi	IV alteplaza je preporučena u pacijenata kod kojih je razina glukoze u krvi >2,8 mmol/L, a koji su inače kandidati za primjenu IV alteplaze.
CT	Primjena IV alteplaze je preporučena kod ranih ishemijskih promjena blagog do umjerenog opsega na CT-u bez kontrasta (Klase I, razina dokaza A).
Prethodna antitrombotska terapija	IV alteplaza je preporučena kod pacijenata koji su uzimali antitrombotsku monoterapiju prije moždanog udara, temeljeno na dokazima kako dobrobit alteplaze nadmašuje niski rizik od mogućeg intracerebralnog krvarenja (Klase I, razina dokaza A). IV alteplaza je preporučena u pacijenata koji su uzimali dvojnju antiagregacijsku terapiju (npr. aspirin + klopiprodol) prije moždanog udara temeljeno na dokazima kako dobrobit alteplaze nadmašuje vjerojatno povišeni rizik intracerebralnog krvarenja (Klase I, razina dokaza B).
Terminalna renalna insuficijencija	Kod pacijenata s terminalnim bubrežnim zatajenjem na hemodializi koji imaju normalne vrijednosti aktiviranog tromboplastinskog vremena, preporučena je IV tromboliza (Klase I, razina dokaza C). No, pacijenti s povišenim vrijednostima aktiviranog tromboplastinskog vremena mogu imati povišeni rizik krvarenja.
Kontraindikacije (Klase III)	
Vrijeme nastupa simptoma	IV alteplaza nije preporučena u pacijenata s moždanim udarom kod kojih nije jasno vrijeme početka simptoma te koji su zadnji put viđeni bez simptoma prije >3 ili 4,5 h (Klase III, razina dokaza B). IV alteplaza nije preporučena u pacijenata s moždanim udarom koji su se probudili sa simptomima, a zadnji su put viđeni bez simptoma >3 ili 4,5 h (Klase III, razina dokaza B)
CT	IV alteplaza se ne smije primijeniti kod pacijenata čiji CT ukazuje na akutno intrakranijsko krvarenje (Klase III, razina dokaza C). Nedostaju dokazi koji bi utvrdili prag ili opseg jačine hipotenukcije koji utječe na terapijski odgovor na alteplazu. No, nije preporučena primjena IV alteplaze u pacijenata kod kojih CT nalaz ukazuje na opsežne regije jasne hipotenukcije. Ti pacijenti imaju lošu prognozu unatoč alteplazi te je jaka hipotenukcija definirana kao očiti hipodenzitet irreverzibilna ozljeda (Klase III, razina dokaza A).
Ishemijski moždani udar unutar 3 mjeseca	Upotreba IV alteplaze u pacijenata s akutnim moždanim udarom koji su preboljeli moždani udar unutar 3 mjeseca može biti štetna (Klase III, razina dokaza B).
Teška ozljeda mozga unutar 3 mjeseca	U pacijenata s akutnim moždanim udarom koji su imali tešku ozljedu mozga unutar 3 mjeseca IV alteplaza je kontraindicirana. Uzimajući u obzir mogućnost hemoragijskih komplikacija zbog ishodišne teške ozljede mozga, IV alteplaza ne bi smjela biti primijenjena u postraumatskom infarktu koji se dogodi tijekom akutne bolničke faze (Klase III, razina dokaza C)-
Intrakranijska/intraspinalna operacija unutar 3 mjeseca	Za pacijente s akutnim moždanim udarom te anamnezom intrakranijske/intraspinalne operacije unutar prethodna 3 mjeseca, IV alteplaza je potencijalno štetna (Klase III, razina dokaza C).
Anamneza intrakranijskog krvarenja	Primjena IV alteplaze u pacijenata koji imaju u anamnezi intrakranijsko krvarenje je potencijalno štetna (Klase III, razina dokaza C).
Subarahnoidno krvarenje	Primjena IV alteplaze je kontraindicirana u pacijenata koji se prezentiraju simptomima i znakovima najkonzistentnijima sa subarahnoidnim krvarenjem.
Gastrointestinalni malignitet ili gastrointestinalno krvarenje unutar 21 dana	Pacijenti sa strukturnim gastrointestinalnim malignitetom ili recentnim krvarenjem unutar 21 dana trebali bi se smatrati visoko rizičnim te je kod njih primjena IV alteplaze potencijalno štetna (Klase III, razina dokaza C).

Koagulopatija	Sigurnost i učinkovitost IV alteplaze kod pacijenata s akutnim moždanim udarom koji imaju trombocite $<100\ 000/\text{mm}^3$, INR $>1,7$, aPTV >40 s ili PV >15 s je nepoznata te IV alteplaza ne bi trebala biti primijenjena (Klasa III, razina dokaza C). (U pacijenata bez anamneze trombocitopenije liječenje IV alteplazom može se započeti prije prispijeća nalaza broja trombocita, ali se treba prekinuti ako je broj trombocita $<100\ 000\ \text{mm}^3$. U pacijenata bez recentne upotrebe oralnih antikoagulanса ili heparina liječenje IV alteplazom može se započeti prije prispijeća nalaza koagulacije, ali treba se prekinuti ako je INR $>1,7$ ili je PV abnormalno povišen prema lokalnim laboratorijskim standardima).
Nisko molekularni heparin	IV alteplaza ne bi trebala biti primijenjena u pacijenata koji su primili terapijsku dozu niskog molekularnog heparina unutar 24 sata (Klasa III, razina dokaza B).
Inhibitori trombina ili inhibitori faktora Xa	Upotreba IV alteplaze u pacijenata koji uzimaju direktni inhibitor trombina ili direktni inhibitor faktora Xa nije potpuno istražena, ali može biti štetna (Klasa III, razina dokaza C). IV alteplaza ne bi trebala biti primijenjena kod pacijenata koji uzimaju direktni inhibitor trombina ili direktni inhibitor faktora Xa osim ako su laboratorijski testovi kao što su aPTV, INR, broj trombocita, trombinsko vrijeme ili aktivnost faktora Xa, u normalnim vrijednostima ili pacijent nije primio dozu tih lijekova >48 sati (prepostavljajući normalnu bubrežnu funkciju).
Inhibitori receptora glikoproteina IIb/IIIa	Antitrombotski lijekovi koji inhibiraju receptore glikoproteina IIb/IIIa ne bi trebali biti primijenjeni isovremeno s IV alteplazom osim u kliničkim studijama (Klasa III, razina dokaza B).
Infektivni endokarditis	Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom i simptomima koji upućuju na infektivni endokarditis IV alteplaza ne bi trebala biti primijenjena zbog povećanog rizika od intrakranijskog krvarenja.
Disekcija luka aorte	IV alteplaza u akutnom moždanom udaru koji je povezan s disekcijom luka aorte je potencijalno štetna i ne bi se trebala primjenjivati (Klasa III, razina dokaza C).
Intraaksijalna intrakranijska neoplazma	Liječenje IV alteplazom u pacijenata s akutnim moždanim udarom koji imaju intraaksijalnu intrakranijsku neoplazmu je potencijalno štetno

Dodatane preporuke za liječenje IV alteplazom za pacijente s akutnim moždanim udarom (Klasa II)

Prošireni terapijski prozor 3-4,5 h	Za pacijente >80 godina koji se prezentiraju unutar 3-4,5 h IV alteplaza je sigurna i može biti jednako učinkovita kao i u mlađih pacijenata (Klasa IIa, razina dokaza B).
	Za pacijente koji se prezentiraju unutar 3-4,5 h od nastanka simptoma, a uzimaju varfarin te je nalaz INR-a $\leq 1,7$, IV alteplaza može biti razumna opcija (Klasa IIb, razina dokaza B).
	Za pacijente s akutnim moždanim udarom i anamnezom prethodnog moždanog udara i šećerne bolesti koji se prezentiraju unutar 3-4,5 h od nastanka simptoma, IV alteplaza može biti jednako učinkovita kao i liječenje u vremenskom prozoru 0-3 h i može biti razumna opcija (Klasa IIb, razina dokaza B).
Jačina moždanog udara, terapijski prozor 0-3 h	Unutar 3 h može se razmotriti liječenje pacijenata s blagim moždanim udarom i simptomima koji nisu procijenjeni onesposobljavajućim. Rizike liječenja treba razmotriti u odnosu na potencijalnu dobrobit, no potrebno je još dodatnih studija kako bi se definirao odnos rizika i dobrobiti.
Jačina moždanog udara, terapijski prozor 3-4,5 h	Za pacijente s blagim moždanim udarom koji zadovoljavaju ostale kriterije te se prezentiraju u vremenu između 3 i 4,5 sata od nastupa simptoma primjena alteplaze može biti korisna jednako kao i primjena u prozoru 0-3 sata. Potrebno je razmotriti rizike liječenja u odnosu na potencijalnu dobrobit.
	Dobrobit IV alteplaze između 3 i 4,5 h od nastupa simptoma za pacijente s vrlo teškim moždanim udarom (NIHSS >25) je nesigurna (Klasa IIb, razina dokaza C).
Postojeći invaliditet	Postojeći invaliditet neovisno ne povećava rizik od intracerebralnog krvarenja nakon IV alteplaze, ali može biti povezan s manjim neurološkim oporavkom i većom smrtnošću. Trombolitička terapija IV alteplazom kod pacijenata s invaliditetom (mRS zbroj ≥ 2) može biti razumna, ali pri odluci je važno razmotriti relevantne faktore kao što su kvaliteta života, socijalna potpora, mjesto stanovanja, potreba za njegovateljem, bolesnikove želje te želje obitelji.
	Pacijenti s postojećom demencijom mogu imati koristi od IV alteplaze, ali potrebna je individualna procjena uzimajući u obzir očekivano trajanje života te prijašnju razinu funkciranja.
Rani oporavak	Liječenje IV alteplazom je korisno za pacijente s umjerenim do teškim moždanim udarom koji pokazuju rani oporavak, ali se ipak očekuje rezidualna onesposobljenost (Klasa IIa, razina dokaza A).
Epi napadaj kao početni simptom	Liječenje IV alteplazom je korisno kod pacijenata s epi napadajem pri prezentaciji akutnog moždanog udara, ako nalazi upućuju da je rezidualni poremećaj uzrokovani moždanim udarom, a ne postiktalnim fenomenom (Klasa IIa, razina dokaza C).
Glukoza u krvi	Primjena IV alteplaze u pacijenata s akutnim moždanim udarom koji zadovoljavaju ostale kriterije, a prezentiraju se s početnim vrijednostima glukoze $<2,8$ ili $>22,2\ \text{mmol/L}$ koje se kasnije normaliziraju može biti razumna (Klasa IIb, razina dokaza C).
Koagulopatija	Nepoznata je sigurnost i učinkovitost IV alteplaze za pacijente s akutnim moždanim udarom i anamnezom potencijalne hemoragijske dijateze ili koagulopatije. IV alteplaza se može razmotriti u svakom pojedinom slučaju (Klasa IIb, razina dokaza C).
	IV alteplaza može biti razumna u pacijenata koji uzimaju varfarin i imaju INR $\leq 1,7$ i/ili protrombinsko vrijeme >15 s (Klasa IIb, razina dokaza B).
Duralna punkcija	IV alteplaza se može razmotriti u pacijenata koji se prezentiraju akutnim moždanim udarom, čak i u slučajevima kada je lumbalna duralna punkcija učinjena u proteklih 7 dana (Klasa IIb, razina dokaza C).
Arterijska punkcija	Uspješnost i učinkovitost IV alteplaze je neizvjesna u pacijenata koji su imali arterijsku punkciju nekompresibilne žile unutar 7 dana prije nastanka simptoma moždanog udara (Klasa IIb, razina dokaza C).
Nedavna veća trauma	U pacijenata s moždanim udarom i recentnom velikom traumom (unutar 14 dana) koja ne uključuje glavu, primjena IV alteplaze može se razmotriti s procjenom odnosa rizika krvarenja i dobrobiti (Klasa IIb, razina dokaza C).
Nedavna veća operacija	Može se razmotriti korištenje IV alteplaze u pažljivo odabranih pacijenata koji se prezentiraju simptomima moždanog udara, a bili su podvrgnuti velikoj operaciji u proteklih 14 dana, ali mora se procijeniti potencijalni povećani rizik krvarenja na mjestu operacije u odnosu na moguću dobrobit smanjenih neuroloških deficitova uzrokovanih moždanim udarom (Klasa IIb, razina dokaza C).

Gastrointestinalno i genitourinarno krvarenje	Literurni podatci pokazuju nizak rizik krvarenja pri IV primjeni alteplaze u pacijenata s poznatim prethodnim gastrointestinalnim krvarenjem, pa je primjena IV alteplaze u takvih pacijenata razumna (Klasa IIb, razina dokaza C). (Bilješka: nije preporučena primjena alteplaze unutar 21 dan od gastrointestinalnog krvarenja).
Menstruacija	IV alteplaza je vjerojatno indicirana u žena koje nemaju anamnezu menoragija te imaju menstruaciju u tijeku i prezentiraju se akutnim moždanim udarom. No žene bi trebale biti upozorenate da liječenje IV alteplazom može povećati opseg krvarenja (Klasa IIa, razina dokaza C). Pri anamnezi prethodnog vaginalnog krvarenja koje je uzrokovalo klinički značajnu anemiju, potrebna je hitna konzultacija ginekologa prije odluke o primjeni IV alteplaze (Klasa IIa, razina dokaza C).
Ekstrakranijske vratne disekcije	IV alteplaza u akutnom moždanom udaru s ekstrakranijskom disekcijom vratnih krvnih žila kao uzrok je vjerojatno sigurna i preporučena unutar 4,5 h (Klasa IIa, stupanj dokaza C).
Intrakranijske arterijske disekcije	Korisnost IV alteplaze kao i rizik krvarenja u pacijenata s akutnim moždanim udarom uzrokovanim intrakranijskom disekcijom ostaje nesiguran i nedovoljno istražen (Klasa IIa, razina dokaza C).
Nerupturirane intrakranijske aneurizme	Za pacijente s akutnim moždanim udarom i poznatom malom ili umjerenom velikom (<10 mm) aneurizmom primjena IV alteplaze je vjerojatno preporučena (Klasa IIa, razina dokaza C). Korisnost i rizik primjene IV alteplaze u pacijenata s velikim nerupturiranim intrakranijskim aneurizmama nisu jasno potpuno dokazani (Klasa IIb, razina dokaza C).
Intrakranijske vaskularne malformacije	Za pacijente koji se prezentiraju moždanim udarom i imaju neliječenu intrakranijsku vaskularnu malformaciju korisnost i rizici primjene IV alteplaze nisu potpuno dokazani (Klasa IIb, razina dokaza C).
Ekstraoksaljalna intrakranijska neoplazma	Liječenje IV alteplazom je vjerojatno preporučeno za pacijente s akutnim moždanim udarom koji imaju anamnezi ekstraoksaljalnu intrakranijsku neoplazmu (Klasa IIa, razina dokaza C).
Akutni infarkt miokarda	Za pacijente koji se prezentiraju istovremenim akutnim moždanim udarom i akutnim infarktom miokarda liječenje IV alteplazom u dozi prikladnoj za liječenje moždane ishemije nakon kojeg slijedi perkutana koronarna angioplastika i stentiranje, ako je indicirano, je razumno (Klasa IIa, razina dokaza C).
Nedavni infarkt miokarda	Kod pacijenata koji se prezentiraju akutnim moždanim udarom i imaju u anamnezi infarkt miokarda u prethodna 3 mjeseca, liječenje IV alteplazom je razumno, ako je nedavni infarkt bio non-STEMI. Kod pacijenata koji se prezentiraju akutnim moždanim udarom i imaju u anamnezi infarkt miokarda u prethodnih 3 mjeseca liječenje IV alteplazom je razumno, ako je nedavni infarkt bio STEMI koji uključuje desni ili inferiorni miokard (Klasa IIa, razina dokaza C). Kod pacijenata koji se prezentiraju akutnim moždanim udarom i imaju u anamnezi infarkt miokarda u prethodnih 3 mjeseca, liječenje IV alteplazom je razumno, ako je nedavni infarkt bio STEMI koji uključuje lijevi prednji miokard (Klasa IIa, razina dokaza C)..
Ostale kardijske bolesti	Kod pacijenata s teškim moždanim udarom i akutnim perikarditisom liječenje IV alteplazom može biti razumno, no potrebna je hitna konzultacija s kardiologom (Klasa IIb, razina dokaza C). Kod pacijenata s umjerenim moždanim udarom i akutnim perikarditisom dobrobit liječenja IV alteplazom je nepouzdana (Klasa IIb, razina dokaza C). Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom koji uzrokuje značajnu onesposobljenost i poznatim trombom lijevog atrija, liječenje IV alteplazom može biti razumno (Klasa IIb, razina dokaza C). Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom koji uzrokuje blagu onesposobljenost i poznatim trombom lijevog atrija, liječenje IV alteplazom je nesigurne dobrobiti (Klasa IIb, razina dokaza C).
Proceduralni moždani udar	Liječenje IV alteplazom je razumno za liječenje komplikacija kardijalnih ili cerebralnih angiografskih procedura, ovisno o uobičajenim kriterijima uključivanja (Klasa IIa, razina dokaza A).
Sistemski malignitet	Sigurnost i učinkovitost alteplaze u pacijenata s postojećom malignom bolešću nije potpuno dokazana (Klasa IIb, razina dokaza C). Bolesnici sa sistemskim malignitetom te razumnim (>6 mjeseci) očekivanim životnim vijekom mogu imati dobrobit od primjene IV alteplaze ako su isključene ostale kontraindikacije kao što su poremećaji koagulacije, nedavna operacija ili sistemsko krvarenje.
Trudnoća	Primjena IV alteplaze može se razmotriti u trudnoći kad dobrobit liječenja umjerenog ili teškog moždanog udara nadmašuje rizik materičnog krvarenja (Klasa IIb, razina dokaza C).
Oftalmološka stanja	Upotreba IV alteplaze u pacijenata koji se prezentiraju s akutnim moždanim udarom te imaju anamnezu dijabetičke hemoragične retinopatije ili ostalih hemoragijskih stanja je preporučena, ali potrebno je razluciti potencijalni povećani rizik gubitka vida u odnosu na potencijalnu korist u smanjenju neuroloških deficitova (Klasa IIa, razina dokaza B).
Bolest srpastih stanica	Upotreba IV alteplaze kod pacijenata s poznatom bolesti srpastih stanica može biti korisna (Klasa IIa, razina dokaza B).

Tablica 5.
Liječenje akutnog moždanog udara: IV primjena alteplaze

Infuzija 0,9 mg/kg (maksimalna doza 90 mg) tijekom 60 min, sa 10 % doze primijenjene kao bolus tijekom 1 minute
Primiti pacijenta u jedinicu intenzivnog liječenja ili jedinicu za liječenje moždanog udara radi monitoriranja
Ako pacijent razvije ozbiljnu glavobolju, akutnu hipertenziju, mučninu ili povraćanje ili ima pogoršanje neurološkog statusa, prekinuti infuziju i učiniti hitni CT mozga
Mjeriti krvni tlak i provoditi neurološki pregled svakih 15 minuta tijekom i nakon infuzije IV alteplaze tijekom 2 sata, zatim svakih 30 min tijekom 6 sati, zatim svaki sat do 24 sata nakon primjene IV alteplaze
Povećati učestalost mjerjenja krvnog tlaka, ako je sistolički krvni tlak >180 mm Hg ili dijastolički tlak >105 mm Hg; primijeniti antihipertenzivne lijekove kako bi se održao krvni tlak ispod navedenih razina
Odgoditi postavljanje nazogastrične sonde, urinarnog katetera ili intra-arterijskih katetera ako bolesnik može biti bez njih sigurno monitoriran
Učiniti CT ili MR 24 sata nakon primjene IV alteplaze prije početka antikoagulacijske ili antiagregacijske terapije

Tablica 6.
Liječenje orolaringvalnog angioedema povezanog s primjenom IV alteplaze za akutni moždani udar (145-152)

Održavati dišni put
Endotrahealna intubacija možda nije potrebna ako je edem ograničen na prednji jezik usne
Edem koji uključuje larinks, bazu jezika ili orofarinks s brzom progresijom (unutar 30 minuta) ima viši rizik od potrebe intubacije
Optimalna je fiberoptička intubacija u budnom stanju. Nazotrahejska intubacija može biti potrebna, ali postoji rizik od epistakse nakon primjene alteplaze. Krikotireoidektomija je rijetko potrebna te je također problematična nakon primjene alteplaze.
Prekinuti alteplazu i zadržati inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima
Primjeniti IV metilprednizolon 125 mg
Primjeniti IV difenhidramin 50 mg
Primjeniti ranitidin 50 mg ili famotidin 20 mg IV
Ako postoji daljnje napredovanje angioedema, primjeniti epinefrin (0,1 %) 0,3 mL suputano ili 0,5 mL putem nebulizatora
Ikatibant, selektivni antagonist bradikinin B receptora, 3 mL (30 mg) suputano u abdominalno područje; dodatnu injekciju od 30 mg može se primjeniti u intervalima od 6 sati da se pri tome ne premaši doza od ukupno 3 injekcije unutar 24 sata*
Suportivno liječenje

*u Hrvatskoj dostupan, no nije registriran za liječenje gore navedene indikacije.

Tablica 7.
Liječenje simptomatskog intrakranijskog krvarenja unutar 24 sata od primjene IV alteplaze za liječenje akutnog moždanog udara

Klasa IIb, razina dokaza C
Prekinuti infuziju alteplaze
Učiniti kompletну krvnu sliku, koagulogram, fibrinogen, krvnu grupu i Rh faktor
Hitni CT mozga
Krioprecipitat (uključuje faktor VIII): 10 U u infuziji tijekom 10-30 minuta; primjeniti dodatnu dozu, ako je razina fibrinogena <200 mg/dL
Traneksamična kiselina 1000 mg IV tijekom 10 minuta
Konzultacija neurokirurga i hematologa
Suportivna terapija uključujući kontrolu krvnog tlaka, intrakranijskog tlaka, cerebralnog perfuzijskog tlaka, srednjeg arterijskog tlaka, temperature i glukoze

3.6. Ostali IV trombolitici i sonotromboliza

1. Tenekteplaza primjenjena kao 0,4 mg/kg jednokratno kao IV bolus nije dokazana superiornom ali ne ni inferiornom alteplazi, no može se razmatrati kao alternativa alteplazi u pacijenata s manjim neurološkim oštećenjem i bez značajnije intrakranijske okluzije (Klasa IIb, razina dokaza B). IV tenekteplaza je uspoređivana s IV alteplazom do 6 sati nakon nastupa moždanog udara u fazi II i fazi III studija; tenekteplaza je čini se slične sigurnosti, ali nije jasno je li učinkovita kao i alteplaza ili učinkovitija (153-157).
2. Upotreba sonotrombolize kao dodatne terapije s IV trombolizom nije preporučena (158).

3.7. Mehanička trombektomija

1. Pacijenti koji zadovoljavaju kriterije za primjenu IV alteplaze trebali bi primiti IV alteplazu, iako se razmatra endovaskularno liječenje (Klasa I, razina dokaza A).
2. U pacijenata koji se razmatraju kao kandidati za mehaničku trombektomiju ne bi se trebala provoditi opservacija nakon primjene IV alteplaze, kako bi se procijenio klinički odgovor (Klasa III, razina dokaza B) (159).
3. Pacijenti koji zadovoljavaju sve sljedeće kriterije trebali bi biti podvrnuti mehaničkoj trombektomiji: (1) mRS prije nastupa moždanog udara 0-1; (2) okluzija unutarnje karotidne arterije ili M1 segmenta srednje moždane arterije; (3) dob ≥ 18 godina, (4) NIHSS zbroj ≥ 6 ; (5) ASPECTS ≥ 6 ; (6) zahvat se može započeti unutar 6 sati od nastupa simptoma (160-163).
4. Iako dobrobit nije sigurna, mehanička trombektomija stent retrieverima može biti korisna za pa-

žljivo odabранe pacijente s akutnim moždanim udarom u kojih zahvat može započeti unutar 6 sati od početka simptoma te koji imaju okluziju M2 ili M3 segmenta srednje moždane arterije ili M3 segment srednje moždane arterije (Klasa IIb, razina dokaza B).

5. Iako je korisnost nesigurna, primjena mehaničke trombektomije stent retrieverima može biti razumna za pažljivo odabranе pacijente s akutnim moždanim udarom u kojih zahvat može započeti unutar 6 sati od nastupa simptoma te koji imaju okluziju prednje cerebralne arterije, vertebralne arterije, bazilarne arterije ili stražnjih moždanih arterija (Klasa IIb, razina dokaza C).

6. Iako je korisnost nesigurna, primjena mehaničke trombektomije stent retrieverima može biti razumna za pažljivo odabranе pacijente s akutnim moždanim udarom u kojih zahvat može započeti unutar 6 sati od nastupa simptoma te koji imaju mRS zbroj prije moždanog udara >1, ASPECTS <6, NIHSS zbroj <6 te okluziju unutarnje karotidne arterije. Potrebni su dodatni podatci kliničkih ispitivanja (Klasa IIb, razina preporuke B-R).

7. U izabranih pacijenata s akutnim moždanim udarom unutar 6-16 sati od nastupa simptoma koji imaju okluziju velike krvne žile u prednjoj cirkulaciji te zadovoljavaju ostale DAWN ili DEFUSE 3 kriterije, mehanička trombektomija je preporučena (Klasa I, razina dokaza A) (164).

8. U određenih pacijenata s akutnim moždanim udarom unutar 6-24 h od kada su zadnji put viđeni bez simptoma te imaju okluziju velike krvne žile u prednjoj cirkulaciji, a zadovoljavaju ostale DAWN kriterije, mehanička trombektomija je razumna (Klasa IIa, razina dokaza B).
DAWN studija je koristila slikovni "mis-match" (kombinacija NIHSS zbroja i nalaza na CT/MR perfuziji ili MR difuziji) kao uključni kriterij za izabranе pacijente s okluzijom velike krvne žile prednje cirkulacije za liječenje mehaničkom trombektomijom unutar 6-24 sata od nastanka simptoma. Ova studija je pokazala cjelokupnu dobrobit u funkcionalnom ishodu nakon 90 dana u skupini liječenoj trombektomijom. Studija DEFUSE 3 koristila je odnos centralne zone ishemije te penumbre kao kriterij za odabir pacijenata s okluzijom velike krvne žile prednje cirkulacije unutar 6-16 sati za mehaničku trombektomiju. Ovo istraživanje je pokazalo korist u funkcionalnom ishodu nakon 90 dana u liječenoj skupini. DAWN i DEFUSE 3 su jedine randomizirane kliničke studije koje su pokazale dobrobit mehaničke trombektomije >6 sati od nastupa simptoma. Stoga pri izboru pacijenata treba koristiti uključne kriterije navedenih studija. Iako buduće randomizirane studije mogu pokazati kako bi se dodatni uključni kriteriji trebali koristiti pri izboru pacijenata koji će imati ko-

risti od mehaničke trombektomije, za sada bi se u kliničkoj praksi trebalo strogo držati DAWN i DEFUSE 3 uključujućih kriterija (165-170).

9. Tehnički cilj zahvata mehaničke trombektomije je reperfuzija do mTICI 2b/3 rezultata angiografije kako bi se maksimizirala mogućnost uspješnog kliničkog ishoda (Klasa I, razina preporuke A). Cilj mehaničke trombektomije je postići reperfuziju, a ne samo rekanalizaciju. Postoji nekoliko reperfuzijskih zbrojeva, ali je zbroj mTICI trenutno alat izbora, s dokazanom vrijednošću predviđanja kliničkih ishoda.
10. Kao i kod primjene IV alteplaze, tako i kod endovaskularnog liječenja, vrijeme od nastupa simptoma do reperfuzije povezano je s boljim kliničkim ishodom. Kako bi se osiguralo dobrobit, trebala bi se čim ranije unutar terapijskog prozora postići reperfuzija do TICI stupnja 2b/3 (Klasa I, razina dokaza B-R).
11. Upotreba stent retrievera je indicirana u odnosu na mehaničko uklanjanje embolusa u cerebralnoj ishemiji (MERCI).
12. Korištenje ostalih uređaja za mehaničku trombektomiju osim stent retrievera kao prve linije može biti razumno u nekim okolnostima, ali stent retrieveri ostaju prvi izbor (Klasa IIb, razina dokaza B-R).
Studija ASTER (kontakt aspiracija u uporedbi sa stent retrieverom za uspješnu revaskularizaciju) uspoređivala je aspiracijsku tehniku i standardnu tehniku stent retrieverima kao prvu liniju uspješnog endovaskularnog liječenja unutar 6 sati kod pacijenata s akutnim moždanim udarom u prednjoj cirkulaciji. Udio pacijenata s uspješnom revaskularizacijom bio je 85,4 % (n=164) u skupini liječenoj kontakt aspiracijom u uporedbi sa 83,1 (n=157) u skupini liječenoj stent retrieverima. mRS (modificirana ljestvica Rankin) zbroja 0-2 nakon 90 dana bila je postignuta u 82 od 181 (45,3 %) u skupini liječenoj kontakt aspiracijom u odnosu na 91 od 182 (50,0 %) u skupini liječenoj stent retrieverom (165).
13. Korištenje proksimalnog balon vodič katetera, radije nego samog cervikalnog vodič katetera, zajedno sa stent retrieverom može biti učinkovito. Buduće studije bi trebale ispitivati koji sistem pruža najveću rekanalizaciju s najnižim rizikom za embolizaciju (Klasa IIa, razina dokaza C) (166).
14. Korištenje tehničkih dodataka uključujući intra-arterijsku trombolizu može biti razumno kako bi se postigli mTICI 2b/3 angiografski rezultati (Klasa IIb, razina dokaza C) (166).
15. Endovaskularno liječenje tandem okluzija (ekstrakranijskih i intrakranijskih) u vrijeme trombektomije može biti razumno (Klasa IIb, razina dokaza B).

- Tandem okluzije su razmatrane u nedavnim istraživanjima koja su pokazala korist mehaničke trombektomije u odnosu na samo konzervativno liječenje. U meta-analizi HERMES 122 od 1254 tandem okluzija i 1132 od 1254 ne-tandem okluzija uspoređivane su s medicinskim liječenjem. U studiji HERMES postoji heterogenost metoda endovaskularnog liječenja, a brojni retrospektivni izvještaji naglašavaju tehnički uspjeh endovaskularnog liječenja tandem okluzija, ali ne pružaju specifične ili usporedne pristupe. Stoga nema zaključaka za optimalno liječenje pacijenata s tandem lezijama.
16. Razumno je izabrati anesteziološku tehniku tijekom endovaskularnog liječenja akutnog moždanog udara temeljeno na individualnom pristupu pacijentovih rizičnih faktora, tehničkih zahtjeva zahvata te ostalih karakteristika. Potrebni su dodatni podatci studija (Klasa IIa, razina dokaza B-R) (167-169).
17. Kod pacijenata podvrgnutih mehaničkoj trombektomiji razumno je održavati krvni tlak $<180/105$ mm Hg (Klasa IIb, razina dokaza B).
- ### 3.8. Ostale endovaskularne terapije
1. Inicijalno liječenje intra-arterijskom trombolizom je korisno za pažljivo izabrane pacijente s velikim moždanim udarom u trajanju <6 h uzrokovanim okluzijom srednje moždane arterije.
 2. Uzimajući u obzir prethodne preporuke o intra-arterijskoj trombolizi, ovi su podatci izvedeni iz kliničkih studija koje više ne odražavaju trenutnu praksu, uključujući korištenje fibrinolitičkih lijekova koji nisu dostupni. Klinički korisna doza intraarterijske alteplaze nije utvrđena i alteplaza nema dopuštenje intra-arterijske upotrebe od Američke agencije za hranu i lijekove. Kao posljedica navedenog, mehanička je trombektomija stent retrieverima preporučena ispred intra-arterijske trombolize kao terapija prve linije (Klasa I, razina dokaza C).
 3. U pažljivo odabranih pacijenata koji imaju kontraindikacije za upotrebu IV trombolize može se razmotriti primjena intra-arterijske trombolize započeta unutar 6 sati od nastupa simptoma moždanog udara, ali s nepoznatim posljedicama (Klasa IIb, razina preporuke C) (170).
- ### 3.9. Antiagregacijska terapija
1. U pacijenata s akutnim moždanim udarom preporučena je upotreba aspirina unutar 24-48 sati od nastupa simptoma. Za one liječene IV alteplazom upotreba aspirina je uglavnom odgođena do 24 sata no može se razmotriti kod istovremenih stanja za koja je takva terapija primijenjena u odsustnosti IV alteplaze dokazano korisna ili odgađanje takve terapije dokazano uzrokuje značajan rizik (Klasa I, razina dokaza A).
 2. Sigurnost i korisnost aspirina kod pacijenata s akutnim moždanim udarom ustanovljena je u 2 velika klinička istraživanja s primjenjenom dozom između 160 i 300 mg. Ograničeni su podatci o korištenju alternativnih antitrombotskih lijekova u liječenju akutnog moždanog udara. No, kod pacijenata kod kojih je kontraindicirana primjena aspirina, razumno je koristiti druge antitrombotiske lijekove. Retrospektivna analiza pacijenata s akutnim moždanim udarom primljenih u Centar u Seoulu nije pokazala povećani rizik krvarenja s ranom upotrebom antitrombotske ili antikoagulantne terapije (<24 sata) nakon IV alteplaze ili endovaskularnog liječenja u usporedbi s početkom upotrebe >24 sata. Međutim, ova je studija mogla imati pogreške u izboru pacijenata te početak korištenja antitrombotske ili antikoagulantne terapije mora biti individualan uzimajući u obzir rizik i korisnost (174).
 3. Učinkovitost IV tirofibana ili eptifibatida nije dovoljno utvrđena te su potrebna daljnja istraživanja (Klasa IIb, razina dokaza B) (179-182).
 4. Primjena drugih antagonista glikoprotein IIb/IIIa receptora, uključujući abciximab u liječenje akutnog moždanog udara je potencijalno štetno i ne bi se trebalo provoditi. Potrebna su daljnja istraživanja učinkovitosti i sigurnosti primjene ovih lijekova u akutnom moždanom udaru (Klasa II, razina preporuke B). Nedavni Cohraine pregled korištenja antagonista glikoprotein IIb/IIIa receptora u liječenju akutnog moždanog udara pokazao je kako su navedeni povezani sa značajno većim rizikom intracerebralnog krvarenja bez poboljšanja u smanjenju smrtnosti ili invaliditeta (178,179).
 5. Kod pacijenata s lakšim moždanim udarom liječenje dvojnom antiagreacijskom terapijom (aspirin i klopipidogrel) započetom unutar 24 sata u trajanju 21 dan može biti korisno u ranoj sekundarnoj prevenciji u razdoblju do 90 dana nakon nastupa simptoma (Klasa IIa, razina dokaza B). Studija CHANCE (klopipidogrel u visokorizičnih pacijenata s akutnim ne-onesposobljavajućim cerebrovaskularnim događajima) bila je randomizirana dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija u Kini kako bi proučila učinkovitost kratkog korištenja dvojne antiagregacijske terapije započete unutar 24 sata, klopipidogrel + aspirin 21 dan te samo klopipidogrel 90 dana u pacijenata s lakšim

- moždanim udarom (NIHSS zbroj ≤ 3) ili visoko rizičnom TIA-om (zbroj ABCD ≥ 4). Primarni ishod ponavljajućeg moždanog udara unutar 90 dana (ishemijskog ili hemoragijskog) ukazuje u prilog korištenju dvostrukе antigregacijske terapije u usporedbi s aspirinom (180-182).
6. Ticagrelor (ispred aspirina) nije preporučen u akutnom liječenju pacijenata s lakšim moždanim udarom (Klasa III, razina dokaza B).

Nedavno završena studija SOCRATES bila je randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija ticagrelora u usporedbi s aspirinom počevši unutar 24 sata u pacijenata s lakšim moždanim udarom (zbroj NIHSS ≤ 5) ili TIA-om (skor ABCD ≥ 4). S primarnim ishodom moždanog udara, infarkta ili smrti ticagrelor se nije pokazao superiornijim od aspirina. Međutim, s obzirom da nije bilo razlika u sigurnosti unutar dvije skupine, ticagrelor može biti razumna alternativa u pacijenata koji imaju kontraindikacije za aspirin (183).

3.10. Antikoagulantni lijekovi

1. Hitna antikoagulacija, s ciljem prevencije ranog rekurentnog moždanog udara, sprječavanja neurološkog pogoršanja ili poboljšanja ishoda, nije preporučena pri liječenju pacijenata s akutnim moždanim udarom (Klasa III, razina dokaza A). Dodatna potpora ovoj preporuci su dvije ažurirane meta-analize koje su potvratile nedostatak korisnosti hitne antikoagulacije (184-189).
2. Korisnost hitne antikoagulacije u pacijenta s visokom stenozom unutarnje karotidne arterije ipsilateralno ishemijskom moždanom udaru nije u potpunosti utvrđena (Klasa IIb, razina preporuke B) (190).
3. Sigurnost i korisnost kratkotrajne antikoagulacije za neokluzivnu, ekstrakranijsku intraluminalnu trombozu u okviru akutnog moždanog udara nije potpuno utvrđena (Klasa IIb, razina dokaza C). Optimalno liječenje pacijenata s akutnim moždanim udarom i radiološki dokazanim neokluzivnim intraluminalnim trombom (npr. karotida, vertebrobazilarne arterije) ostaje nesigurno. Nekoliko je manjih opservacijskih studija predložilo sigurnost kratkotrajne upotrebe IV heparina ili niskomolekularnog heparina, ali su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdila sigurnost i učinkovitost (191).
4. Trenutno nije potpuno dokazana korisnost argatrobana, dabigatrana ili drugih inhibitora trombina za liječenje akutnog moždanog udara. Potrebna su daljnja klinička istraživanja (Klasa IIb, razina dokaza B) (192,193).
5. Sigurnost i korisnost inhibitora faktora Xa u liječenju akutnog moždanog udara nije potpuno do-

kazana te su potrebna dodatna istraživanja (Klasa IIb, razina dokaza C).

Postoji ograničen broj podataka o korištenju inhibitora faktora Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) u akutnom liječenju pacijenata s moždanim udarom (194).

3.11. Volumna ekspanzija/hemodilucija, vazodilatatori, hemodinamsko povećanje

1. Hemodilucija volumnom ekspanzijom nije preporučena u liječenju pacijenata s akutnim moždanim udarom (Klasa III, razina dokaza A) (195).
2. U liječenju pacijenata s akutnim moždanim udarom nije preporučena primjena visokih doza albumina (Klasa III, razina dokaza A). Studija ALIAS (albumin u akutnom moždanom udaru) visokih doza albumina vs placebo prekinuta je rano, jer nije bilo dokaza korisnosti (196,197).
3. U liječenju pacijenata s akutnim moždanim udarom nije preporučena primjena vazodilatatora kao što je pentoksifilin (Klasa III, razina dokaza A).
4. Trenutno nije dokazana korisnost uređaja za povećanje protoka krvi u liječenju pacijenata s akutnim moždanim udarom. Ti bi se uređaji trebali koristiti samo u okviru kliničkih ispitivanja (Klasa IIb, razina dokaza B).

3.12. Neuroprotektivna sredstva

1. Trenutno nema farmakoloških ili nefarmakoloških tretmana s neuroprotektivnim djelovanjem koji su pokazali učinkovitost u poboljšanju ishoda nakon moždanog udara te stoga neuroprotektivna sredstva nisu preporučena (Klasa III, razina dokaza A).

3.13. Hitna karotidna angioplastika i stentiranje bez intrakranijskog ugruška

1. Nije dokazana korisnost hitne karotidne angioplastike kada klinički indikatori radiološkog snimanja mozga pokazuju malu zonu infarkta s velikim teritorijem pod rizikom (npr. penumbra), kompromitiranu neadekvatnom perfuzijom od kritične karotidne stenoze ili okluzije, ili u slučaju neurološkog deficit-a nakon karotidne angioplastike pri čemu je suspektna akutna tromboza operirane strane (Klasa IIb, razina dokaza B).

3.14. Ostalo

1. U liječenju akutnog moždanog udara nije preporučena upotreba transkranijske infracrvene laserske terapije (Klasa II, razina dokaza B) (198-202).

4. BOLNIČKO LIJEČENJE AKUTNOG MOŽDANOG UDARA: OPĆA POTPORNA SKRB

4.1. Jedinice za liječenje moždanog udara

- Pri liječenju se preporučuje korištenje specijalizirane skrbi koja sadrži rehabilitaciju. (Klasa I, razina dokaza A).
- Primjena standardizirane skrbi za liječenje moždanog udara preporučena je u svrhu poboljšanja općeg liječenja (Klasa I, razina dokaza B-NR).

4.2. Dodatni kisik

- Potpore dišnih puteva i asistencija disanja preporučuje se za liječenje pacijenata s akutnim moždanim udarom koji imaju poremećaj stanja svijesti ili koji imaju bulbarno oštećenje koje uzrokuje opstrukciju dišnih puteva. (Klasa I, razina dokaza C-EO).
- Dodatni kisik bi se trebao koristiti kako bi se održala saturacija kisika >94 % (Klasa I, razina dokaza C-LD).
- Dodatni kisik se ne preporučuje za ne-hipoksične pacijente koji su zaprimljeni na liječenje s akutnim moždanim udarom (Klasa III, razina dokaza B-R).

4.3. Krvni tlak

- Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom rano liječenje hipertenzije je potrebno u slučaju kada to zahtijeva prisutnost komorbiditeta (npr. akutni koronarni događaj, akutno srčano zatajenje, disekcija aorte, posttromboliza s ICH ili preeklampsija/eklampsija). Početno smanjivanje krvnog tlaka za 15 % je vjerojatno sigurno (Klasa I, razina dokaza C-EO).

U pacijentata s akutnim moždanim udarom mogu biti prisutni ozbiljni akutni komorbiditeti koji zahtijevaju hitno smanjenje krvnog tlaka u svrhu prevencije ozbiljnih komplikacija. Svejedno, važno je imati na umu da pretjerano smanjivanje krvnog tlaka može ponekad pogoršati cerebralnu ishemiju. U ovim slučajevima idealno liječenje treba biti individualno, ali općenito početno smanjenje krvnog tlaka za 15 % od početnih vrijednosti krvnog tlaka je odgovorni cilj (202-204).

- Kod pacijenata s krvnim tlakom <220/120 mm Hg koji nisu primili intravensku alteplazu ili endovaskularno liječenje i nemaju komorbiditetna stanja koja zahtijevaju akutno antihipertenzivno liječenje, započinjanje ili ponovno uvođenje liječenja hipertenzije unutar 48 do 72 sata nakon akutnog moždanog udara nije učinkovito u prevenciji smrti ili onesposobljenosti (Klasa III, razina dokaza A). Višestruke randomizirane kontrolne studije i meta-analize ovakvih ispitivanja dosljedno su poka-

zale kako je započinjanje ili ponovno uvođenje antihipertenzivnog liječenja između prvih 48 do 72 sata nakon akutnog moždanog udara sigurno, ali ova strategija nije povezana sa smanjenom smrtnošću ili funkcionalnim posljedicama. Međutim, nijedno od ovih ispitivanja nije osmišljeno da bi se istražilo smanjenje krvnog tlaka u prvih 6 sati nakon moždanog udara, i sve isključuju pacijente s ekstremnom hipertenzijom ili istovremenim indikacijama za akutno smanjenje krvnog tlaka (205-210).

- Kod pacijenata s tlakom $\geq 220/120$ mm Hg koji nisu primili intravensku alteplazu ili endovaskularno liječenje i nemaju komorbidite koji zahtijevaju akutno antihipertenzivno liječenje, korist započinjanja ili ponovnog uvođenja liječenja hipertenzije unutar 48 do 72 sata je neizvjesno. Može biti razumno smanjiti krvni tlak za 15 % unutar prvih 24 sata nakon nastupa moždanog udara (Klasa IIb, razina dokaza C-EO, nova preporuka). Pacijenti s teškom hipertenzijom (najčešće $>220/120$ mm Hg) isključeni su iz kliničkih ispitivanja u procjenjivanju smanjenja krvnog tlaka nakon akutnog moždanog udara. U takvim se slučajevima tradicionalno savjetuje smanjenje krvnog tlaka, ali koristi od takvog liječenja u odsutnosti komorbiditetnog stanja, koji mogu biti akutno pogoršani teškom hipertenzijom, nisu bili formalno istraženi (216-220).

- Iako nema čvrstih dokaza koji bi upućivali na određeni izbor lijekova za smanjenje krvnog tlaka nakon akutnog moždanog udara, antihipertenzivni lijekovi i doze prikazani u tablici 2, razuman su izbor (Klasa IIa, razina dokaza C-EO). Nema dokaza koji bi pokazali da je jedan farmakološki tretman za smanjenje krvnog tlaka bolji od drugih nakon akutnog moždanog udara. Lijekovi i doze prikazani u tablici 2 su razuman izbor (211-216).
- Uvođenje ili ponovno započinjanje antihipertenzivne terapije tijekom hospitalizacije kod pacijenata s krvnim tlakom $>140/90$ mm Hg, koji su neurološki stabilni, je sigurno i razumno je poboljšati dugoročnu kontrolu krvnog tlaka osim ako je kontraindicirano (Klasa IIa, razina dokaza B-R).

Uvođenje ili ponovno započinjanje antihipertenzivnih lijekova se u dvije studije pokazalo povezano s boljom kontrolom krvnog tlaka nakon otpusta. Stoga je razumljivo uvesti ili ponovno započeti antihipertenzivne lijekove u bolnici kada pacijent ostaje hipertenzivan i neurološki stabilan. Studije koje procjenjuju ovo pitanje uključuju samo pacijente s prethodnom dijagnozom hipertenzije ili većinom uključuju pacijente s prethodnom hipertenzijom.

6. Hipertenzija i hipovolemija trebaju biti ispravljene kako bi održavale sistemski perfuzijski nivo neopuhodan za održavanje funkcije organa. (Klasa I, Razina dokaza C-EO).

Razina krvnog tlaka koju treba održati u pacijentima s akutnim moždanim udarom kako bi osigurala najbolji ishod nije poznata. Neke opservacijske studije pokazuju povezanost između lošijeg ishoda i nižeg krvnog tlaka, dok to druge studije ne pokazuju. Nema studija koje se bave liječenjem niskog krvnog tlaka u pacijenata s moždanim udarom. U sistemskoj analizi 12 studija uspoređujući koloide s kristaloidima, vjerovatnost smrtnosti ili onesposobljenosti bila je podjednaka. Klinička važnost korisnosti ili štetnosti se ne može isključiti. Nema dokaza koji upućuju na volumen i trajanje parenteralne nadoknade tekućine. Nema studije koja uspoređuje različite izotonične tekućine.

4.4. Temperatura

- Izvori hipertermije (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$) trebaju biti identificirani i liječeni. Antipiretičke lijekove treba primijeniti za snižavanje temperature kod hipertermnih pacijenata s moždanim udarom (Klasa I, razina dokaza C-EO).
- Korisnost inducirane hipotermije za liječenje pacijenata s ishemiskim moždanim udarom nije najbolje utemeljena. Hipotermiju bi trebalo primjenjivati samo u slučajevima u kontekstu tekućih istraživanja (Klasa IIb, razina dokaza B-R).
Hipotermija je obećavajuća neuroprotektivna strategija, ali njena korist kod pacijenata s akutnim moždanim udarom nije dokazana. Većina studija ukazuje da je uvođenje hipotermije povezano s povećanjem rizika infekcije uključujući upalu pluća. Terapijsku hipotermiju bi trebalo provesti samo u kontekstu kliničkih istraživanja (Klasa II b, razina dokaza B-R).

4.5. Glukoza

- Dokazi pokazuju da je perzistentna hiperglikemija unutar prvih 24 sata nakon akutnog moždanog udara povezana s lošijim rezultatima nego normoglikemija pa je stoga razumno liječiti hiperglikemiju da se dostigne razinu glukoze u krvi u rasponu od 7,8 do 10,0 mmol/L i pažljivo nadzirati kako bi se sprječila hipoglikemija (Klasa II a, razina dokaza C-LD).
- Hipoglikemiju (glukoza u krvi $<3,3 \text{ mmol/L}$) treba liječiti u pacijenata s akutnim moždanim udarom (Klasa I, razina dokaza C-LD).

4.6. Procjena disfagije

- Razumno je učiniti probir disfagije prije nego pacijent počinje jesti, piti ili primati lijekove oralnim putem, kako bi se identificirali pacijenti s povećanim rizikom aspiracije (Klasa II a, razina dokaza C-LD).
- Razumno je da probir disfagije učini logoped ili drugi educirani zdravstveni djelatnik (Klasa IIa, razina dokaza C-LD).
- Instrumentalna procjena je razumna za pacijente sa sumnjom na aspiraciju kako bi se utvrdila prisutnost/odsutnost aspiracije i kako bi se odredili fiziološki razlozi za disfagiju koji upućuju na plan liječenja (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).
- Nije potpuno dokazano koji instrument izabratiti za evaluaciju gutanja sa senzornim testiranjem, ali izbor može biti temeljen na dostupnosti instrumenata ili drugih okolnosti (npr. fiber-optička endoskopska evaluacija gutanja, videofloroskopija, optička endoskopska evaluacija) (Klasa IIa, razina dokaza C-LD).

4.7. Prehrana

- Enteralna dijeta treba započeti unutar 7 dana od primitka u bolnicu nakon akutnog moždanog udara (Klasa I, razina dokaza B-R, nova preporuka).
- Za pacijente s disfagijom razumno je da se inicijalno primjenjuje nazogastrična sonda za hranjenje u ranoj fazi moždanog udara (počevši u prvih 7 dana) i da se postavi perkutana gastrostoma u pacijenata s duljim trajanjem nemogućnosti gutanja ($>2\text{-}3$ tjedna) (Klasa IIa, razina dokaza C-EO). Randomizirana kontrolna studija prehrane (prehrana ili uobičajena dijeta; faza I do III), provedena u 131 bolnici u 18 zemalja, pokazala je kako je pojačana dijeta bila povezana sa smanjenjem rizika smrtnosti od 0,7 % i da je rano hranjenje sondom (unutar 7 dana od nastupa) bilo povezano s apsolutnim smanjenjem smrtnosti od 5,8 %, i smanjenjem smrtnosti i loših posljedica od 1,2 %. Uspoređujući slučajevi hranjenja kroz nazogastričnu cijev i perkutano endoskopsko hranjenje, perkutano endoskopsko hranjenje je bilo povezano s porastom apsolutnog rizika od smrtnosti od 1,0 % i povećanja smrtnosti i loših posljedica od 7,8 %. Zaključak je da pacijenti s moždanim udarom trebaju započeti enteralnu dijetu unutar prvih 7 dana od nastupa (217-219).
- Razumno je razmatrati dodatke prehrani za pacijente koji su pothranjeni ili su u riziku za nastup pothranjenosti (Klasa IIa, razina dokaza B-R).
- Implementacija protokola oralne higijene može biti opravdana kako bi se smanjio rizik razvoja upale pluća nakon moždanog udara (Klasa IIb, razina dokaza B-NR).

Određene studije preporučuju da intenzivni protokoli oralne higijene mogu smanjiti rizik od aspiracijske upale pluća. U pacijenata s akutnim moždanim udarom Sorensen i sur. pokazuju da intervencija standardiziranim pregledom disfagije, dijetom i standardiziranom oralnom higijenom s antibakterijskim ispiranjem usta koloroheksidnom smanjuje upalu pluća (7 % naspram 28 %) uspoređujući povjesnu kontrolnu skupinu u kojoj su pacijenti bili nesistemično pregledavani za disfagiju unutar 24 sata i koji su provodili nesistematičnu i proizvoljnu oralnu higijenu bez kloroheksidina (220,221).

4.8. Profilaksa duboke venske tromboze

1. U nepokretnih pacijenata bez kontraindikacija za smanjivanje rizika duboke venske tromboze preporuča se intermitentna pneumatska kompresija uz uobičajeni rutinski tretman (aspirin i hidratacija) (Klasa I, razina dokaza B-R).

CLOTS (*Clogs in Legs or stockings After Stroke*) 3 bilo je multicentrično istraživanje koje je uključivalo 2867 pacijenata u 94 centara u Ujedinjenom Kraljevstvu uspoređujući primjenu uobičajene zaštite (aspirin i hidratacija) s interminentnom pneumatskom kompresijom te primjenu uobičajene zaštite bez upotrebe interminentne pneumatske kompresije u nepokretnih pacijenata s moždanim udarom za duboku vensku profilaksu. Prikladni pacijenti primljeni su unutar tri dana od akutnog moždanog udara i nisu se mogli kretati do toaleta bez pomoći druge osobe. Uobičajena zaštita bila je propisana kao korištenje aspirina za nehemoragijski moždani udar, hidratacija i kompresijske (elastične) čarape. Ukupno je 31 % pacijenata primilo zaštitno sredstvo ili punu dozu heparina ili LMWH, ali su ti pacijenti podjednako raspodijeljeni između obje skupine. Nakon isključenja 323 pacijenata koji su umrli prije početnih rezultata i 41 koji nisu imali zaštitu, početni rezultati duboke venske tromboze pojavili su se u 122 od 1267 pacijenata s interminentnom pneumatskom kompresijom (9,6 %) u usporedbi sa 174 od 1245 pacijenata bez interminentne pneumatske kompresije (14 %) pružajući prilagođeni omjer izgleda - OR od 0,65 % (95 % interval pouzdanosti - CI, 0,51-0,84; P=0,001). Kod pacijenata liječenih interminentnom pneumatskom kompresijom došlo je do statistički značajnog poboljšanja u istraživanju u 6 mjeseci (HR - omjer opasnosti 0,86; 95 % interval pouzdanosti, 0,73-0,99; P=0,042), ali bez poboljšanja onesposobljenosti. Perutanje kože bilo je uobičajeno u pacijenata s interminentnom pneumatskom kompresijom (3,1 % naspram 1,4 %; P=0,002). Kontraindikacije za primjenu interminentne pneumatske kompresije uključuju stanja

nogu poput dermatitisa, gangrene, jakih edema, venske staze, jake periferne vaskularne bolesti, kao i postojanje oteklina ili drugih znakova duboke venske tromboze. Meta-analiza uključuje ovo istraživanje i dva manja istraživanja koja potvrđuju ove rezultate (222).

2. Koristi profilaktične doze supuktane primjene heparina (nefrakcioniranog heparina ili niskomolekularnog heparina) u nepokretnih pacijenata s akutnim moždanim udarom nije utvrđena (Klasa IIb, razina dokaza A). Recentna meta-analiza farmakoloških intervencija za preventivu venskog tromboembolizma u pacijenata s akutnim moždanim udarom uključuje jedno veliko istraživanje (n=14.578) i 4 manja istraživanja primjene nefrakcioniranog heparina, 8 manjih istraživanja primjene niskomolekularnog heparina ili heparinoida, i jedno istraživanje primjene heparinoida. Profilaktični antikoagulansi nisu bili povezani sa značajnim utjecajem na smrtnost ili funkcionalni status u završnom popratnom izvješću. Postojala je značajna redukcija plućne embolije. Dokazano je statistički značajno povećanje u simptomatskih intrakranijskih krvarenja.
3. Kada se antikoagulantna terapija koristi kao profilaksa dobrobit profilaktičnih doza niskomolekularnog heparina u odnosu na profilaktične doze nefrakcioniranog heparina je nepoznata (Klasa IIb, razina dokaza B-R).
4. Kod ishemijskog moždanog udara ne bi se trebale koristiti elastične kompresijske čarape (Klasa III, razina dokaza B-R).

4.9. Procjena depresije

1. Primjena liste strukturiranog popisa depresije preporuča se za rutinski probir depresije nakon moždanog udara, ali optimalno vrijeme probira nije utvrđeno (Klasa I, razina dokaza B-R) (223,224).
2. Pacijenti kojima je dijagnosticirana depresija nakon moždanog udara trebaju se liječiti antidepresivima u slučaju nepostojanja kontraindikacija i trebaju ih se pažljivo nadzirati da se potvrdi učinkovitost (Klasa I, razina dokaza B-R).

4.10. Ostalo

1. Rutinska upotreba profilaktičnih antibiotika nije se pokazala korisnom (Klasa III, razina dokaza B-R).
2. Rutinsko postavljanje katerera u mokračni mjeđur ne bi se trebalo provoditi zbog povezanosti s rizikom od urinarnih infekcija (Klasa III, razina dokaza C-LD).
3. Tijekom hospitalizacije i rehabilitacije pacijenta preporuča se uobičajeni pregled kože objektivnom

- ljestvicom rizika, poput Brodenove ljestvice (Klasa I, razina dokaza C-LD).
4. Preporuča se minimizirati ili eliminirati trenje kože, minimizirati pritisak na kožu, izbjegavati pretjeranu vlagu i održati prikladnu prehranu i hidrataciju u svrhu prevencije raspadanja kože. Uobičajeno okretanje, dobra higijena kože i upotreba specijaliziranih madraca, jastuka za invalidska kolica i postolja preporuča se do povratka pokretljivosti (mobilnosti) (Klasa I, razina dokaza C-LD).
 5. Razumno je da se pacijenti i obitelji upute na palijativnu njegu, prema potrebi (Klasa IIa, razina dokaza C-EO).

AHA znanstveno izvješće za palijativnu njegu kod moždanog udara detaljno prikazuje brojna razmatranja vezana uz palijativnu njegu pacijentata s akutnim moždanim udarom. Konsenzus je u činjenici da je temeljna skrb za pacijenta bazirana na obiteljskoj skrbi koja je usmjerena na poboljšanje i dobrobit preživjelih pacijenata istovremeno očuvajući njihov dignitet. Sa svrhom da se pomognе pacijentima i obiteljima potrebno je utvrditi prikladne konzultacije, obrazovno osoblje kao i ostalu pomoć.

4.11. Rehabilitacija

1. Preporuča se da se rana hospitalizacija za hospitalizirane pacijente s moždanim udarom provodi u okruženju s organiziranom interprofesionalnom njegovom (Klasa I, razina dokaza A) (225,226).
2. Preporuča se da preživjeli pacijenti s moždanim udarom prime rehabilitaciju primjerenog intenziteta, koja podrazumijeva očekivane koristi uz dozvoljenu dozu (Klasa I, razina dokaza B-NR).
3. Visoka doza jako rane mobilizacije unutar 24 sata od nastupa moždanog udara ne bi se trebala provoditi, jer može smanjiti vjerojatnost korisnih rezultata do 3 mjeseca (Klasa III, razina dokaza B-R).
4. Korisnost fluoksetina ili drugog izabranog serotonina da bi se poboljšao motorički oporavak nije utvrđena (Klasa IIb, razina dokaza C-LD).

5. BOLNIČKO LJEĆENJE AKUTNOG MOŽDANOG UDARA – LIJEĆENJE AKUTNIH KOMPLIKACIJA

5.1. Cerebelarni i cerebralni edem

1. U liječenju opstruktivnog hidrocefalusa nakon cerebelarnog infarkta preporučena je ventrikulostomija. Konkomitantna dekompresivna kraniotomija može ili ne mora biti nužna ovisno o ostalim faktorima kao što su veličina infarkta, neurološko stanje, stupanj kompresije moždanog debla te

učinkovitosti liječenja (Klasa I, razina dokaza C).

Ventrikulostomija je dobro poznati učinkovit zahvat pri liječenju akutnog opstruktivnog hidrocefalusa te je često djelotvoran u olakšavanju simptoma, čak i pacijentima s cerebelarnim akutnim moždanim udarom. Stoga je ventrikulostomija razuman prvi korak kod pacijenata koji razviju simptome opstruktivnog hidrocefalusa zbog cerebelarnog moždanog udara. Ako ventrikulostomija ne pokaže poboljšanje neuroloških funkcija, potrebno je provesti dekompresivnu kraniotomiju (227,228).

2. Kod pacijenata s cerebelarnim infarktom koji pokazuju daljnju neurološku deterioraciju zbog kompresije moždanog debla unatoč najboljem medicinskom liječenju preporučeno je učiniti dekompresivnu subokcipitalnu kraniotomiju. Kada je indicirano te se smatra sigurnim, opstruktivni bi hidrocefalus trebalo istovremeno liječiti ventrikulostomijom (Klasa I, razina dokaza B). Podatci podržavaju dekompresivnu cerebelarnu kraniotomiju za liječenje akutnog cerebelarnog ishemiskog moždanog udara s učinkom mase. Ovaj je zahvat indiciran kao terapijska intervencija u slučajevima neurološke deterioracije uzrokovane cerebralnim edemom kao rezultat cerebelarnog moždanog udara koji se ne može drugačije tretirati medicinskom terapijom ili ventrikulostomijom u slučaju opstruktivnog hidrocefalusa.
3. Kada se kod cerebelarnog infarkta razmatra dekompresivna subokcipitalna kraniotomija može biti razumno informirati članove obitelji kako ishod nakon subokcipitalne kraniotomije može biti dobar (Klasa IIb, razina dokaza C).
4. Pacijenti s velikim područjem supratentorijskog moždanog udara su pod velikim rizikom razvoja moždanog edema i povišenog intrakranijskog tlaka. Čim ranije bi trebalo provesti raspravu s pacijentima i skrbnicima o načinima zbrinjavanja te potencijalnim ishodima (Klasa I, razina dokaza C). Kod pacijenata s velikim područjem supratentorijskog infarkta cerebralni edem može uzrokovati ozbiljne i životno ugrožavajuće komplikacije. Iako se manje izražen edem može liječiti medicinskom terapijom, operativno liječenje može biti jedino učinkovito rješenje za vrlo teške slučajeve; u kojima je dekompresivna kraniotomija pokazala smanjenje mortaliteta (239).

5. Pacijenti s velikim infarktom su pod povećanim rizikom za razvoj moždanog edema. Tijekom prvih nekoliko dana nakon moždanog udara preporučene su mjere za smanjivanje rizika edema i oprezno monitoriranje pacijenta kako bi se prepoznali znakovi neurološkog pogoršanja. Potrebno je razmotriti rani premještaj pacijenata s rizikom razvoja malignog moždanog edema u instituciju s neurokirurškom opcijom liječenja (Klasa I, razina dokaza C).

6. U pacijenata ≤60 godina života s unilateralnim infarktom srednje moždane arterije koji se neurološki pogoršavaju unutar 48 sati unatoč medicinskoj terapiji, dekompresivna kraniotomija s duralnom ekspanzijom je razumna, jer smanjuje mortalitet blizu 50%; 55% onih koji prežive operaciju postižu umjerenu onesposobljenost (sposobni hodati) ili bolje (mRS zbroj 2 do 3) te 18% postižu neovisnost (mRS zbroj 2) nakon 12 mjeseci. (Klasa IIa, razina dokaza A) (229-237).
7. U pacijenata >60 godina života s unilateralnim infarktom srednje moždane arterije koji se neurološki pogoršavaju unutar 48 sati unatoč medicinskoj terapiji, može se razmotriti dekompresivna kraniotomija, jer smanjuje mortalitet blizu 50%; 11% onih koji prežive operaciju postižu umjerenu onesposobljenost (mRS zbroj 3) te nijedan koji postiže neovisnost (mRS zbroj ≤2) nakon 12 mjeseci (klasa IIb, razina dokaza B).
Postoje dokazi kako kod pacijenata >60 godina života postoji redukcija mortaliteta od 50% (76% u neoperiranih vs 42% u operiranih u DESTINY (Dekompresivna operacija za liječenje malignog infarkta srednje moždane arterije), kada je dekompresivna kraniotomija učinjena unutra 48 sati. No, funkcionalni ishodi u starijih pacijenata čine se lošijima nego u pacijenata >60 godina. Nakon 12 mjeseci umjerena onesposobljenost (mRS zbroj 3) postignuta je u 6% svih operiranih te 11% u skupini preživjelih u usporedbi sa 5% u operiranoj skupini te 20% u neoperiranoj skupini. Nakon 12 mjeseci neovisnost (mRS zbroj ≤2) nije postignuta ni u jednog preživjelog u obje skupine (242-247).
8. Iako je nepoznat optimalni okidač za dekompresivnu kraniotomiju, razumno je kao kriterij odbira koristiti smanjenje stanja svijesti povezano s oticanjem mozga (Klasa IIa, razina dokaza A).
9. Korištenje osmotske terapije za pacijente s kliničkim pogoršanjem zbog cerebralnog edema je razumno (Klasa IIa, razina dokaza C).
10. Upotreba kratke umjerene hiperventilacije (PCO₂, cilj 30-34 mm Hg) je razuman tretman za pacijente s akutnim ozbiljnim neurološkim pogoršanjem zbog moždanog oticanja kao most prema definitivnoj terapiji (Klasa IIa, razina dokaza C) (238).
11. Hipotermija ili barbiturati u okviru ishemijskog cerebralnog ili cerebalnog edema nisu preporučeni (Klasa III, razina dokaza B).
Podatci o korištenju hipotermije i barbiturata u liječenju akutnog moždanog udara su limitirani. Takvi podatci sadrže samo studije s malim brojem pacijenata. Hipotermija, kako pokazuju recentne studije, nije pokazala utjecaj na ishode moždanog udara (249).
12. Zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti te potencijala povećanja rizika infektivnih komplikacija, kortikosteroidi se (u konvencionalnoj te velikoj

dozi) ne bi trebali koristiti pri liječenju cerebralnog edema te povišenog intrakranijskog tlaka (Klasa III, razina dokaza A).

5.2. Epileptički napadi

1. Ponavlajući epileptički napadi nakon moždanog udara trebali bi se tretirati slično kao u ostalim neurološkim stanjima, te bi antiepileptička terapija trebala biti izabrana ovisno o specifičnim karakteristikama pacijenta. (Klasa I, razina dokaza C).
2. Nije preporučeno korištenje profilaktičke antiepileptičke terapije (Klasa III, razina dokaza B).

6. SEKUNDARNA PREVENCIJA MOŽDANOG UDARA: PROCJENA ČIMBENIKA RIZIKA

6.1. Dijagnostičko snimanje mozga

1. Rutinska upotreba MRI u svih pacijenata s akutnim moždanim udarom nije isplativa te nije preporučena za inicijalnu dijagnozu ili plan liječenja (Klasa III, razina dokaza B).
2. U nekim pacijenata s akutnim moždanim udarom može se razmotriti upotreba MRI za pružanje dodatnih informacija za inicijalnu dijagnozu ili planiranje sljedećih tretmana, iako je učinak ishoda nesiguran (Klasa II, razina preporuke C).
Dijagnostičko snimanje ima koristi kada dovedi do promjene u liječenju koje poboljšava ishod. Probir svih pacijenata uz pomoć CT-a bez kontrasta je dokazano isplativ ponajprije zbog detekcije akutnog intracerebralnog krvarenja te izbjegavanje korištenja antitrombotičke terapije u tih pacijenata. U mnogih pacijenata dijagnoza ishemijskog moždanog udara može se postaviti na temelju kliničke prezentacije ili negativnog CT-a ili onog koji pokazuje rane ishemijske promjene, koje se pažljivim promatranjem mogu otkriti u većine pacijenata. Iako je DW-MRI osjetljiviji od CT-a bez kontrasta za detekciju ishemijskog moždanog udara sistematični je pregled pokazao kako rutinska upotreba MRI kod svih pacijenata nije isplativa. Studije pacijenata s akutnim moždanim udarom pokazale su slabu ili nikakvu povezanost između uzroka ishemijskih lezija na MRI-u i etiološke klasifikacije (240,241).

6.2. Vaskularno snimanje

1. Za pacijente s neonesposobljavajućim (mRS zbroj 0-2) akutnim moždanim udarom u području karotidne arterije koji su kandidati za karotidnu angioplastiku ili stentiranje, neinvazivno snimanje cervicalnih arterija bi rutinski trebalo učiniti unutar 24 sata od primitka (Klasa I, razina dokaza B).

2. U pacijenata s akutnim moždanim udarom nisu preporučena rutinska snimanja intrakranijske vaskulature CT angiografijom ili MR angiografijom kako bi se dokazala arterijska stenoza ili okluzija te kako bi se planiralo sljedeće preventivno liječenje (Klasa III, razina dokaza A) (242,243).
3. U nekih je pacijenata s akutnim moždanim udarom razumno neinvazivno snimanje intrakranijske vaskulature (CTA ili MRA) kako bi se dobile dodatne informacije za planiranje sljedećih preventivnih liječenja, iako je učinak na ishod nesiguran (Klasa IIb, razina dokaza C).

6.3. Kardijalna evaluacija

1. Kardijalno monitoriranje preporučeno je u probiru atrijske fibrilacije i ostalih potencijalnih ozbiljnih kardijalnih aritmija koje bi zahtijevale hitnu kardijalnu intervenciju. Kardijalno monitoriranje bi se trebalo provoditi barem prvih 24 sata (Klasa I, razina dokaza B).
2. Klinička korist produljenog kardijalnog monitoriranja u svrhu detekcije atrijske fibrilacije nakon moždanog udara nije pouzdana (Klasa IIb, razina dokaza B).
3. U nekih pacijenata s akutnim moždanim udarom produljeno kardijalno monitoriranje u svrhu pružanja dodatnih informacija za planiranje sekundarne prevencije može biti razumno, iako je učinak na ishod nepouzdan (Klasa IIb, razina dokaza C).
4. Rutinska upotreba ehokardiografije kod svih pacijenata s akutnim moždanim udarom kako bi se planiralo preventivno liječenje nije isplativa te nije preporučena (Klasa III, razina dokaza B).
5. U nekih je pacijenata s akutnim moždanim udarom ehokardiografija korisna kako bi pružila dodatne informacije za planiranje sekundarne prevencije (Klasa IIb, razina dokaza B).

6.4. Glukoza

1. Nakon akutnog moždanog udara razumno je učiniti probir svih pacijenata na šećernu bolest testirajući glukozu na tašte, hemoglobin A1c ili oralnim testom tolerancije. Za izbor testa I vrijeme bi se trebalo individualno prilagoditi uzimajući u obzir kako akutna bolest može utjecati na vrijednosti. Hemoglobin A1c može biti prikladniji od ostalih testova u razdoblju odmah nakon nastupa bolesti. (Klasa IIa, razina dokaza C).

6.5. Kolesterol

1. Rutinsko mjerjenje kolesterola u krvi kod svih pacijenata s ishemiskim moždanim udarom za koji se pretpostavlja da je aterosklerotskog uzroka, a ne uzimaju u terapiji intenzivno visoke vrijednosti statina, nije preporučeno (Klasa III, razina B).
2. Mjerjenje kolesterola u krvi pacijenata s ishemiskim moždanim udarom za koji se pretpostavlja da je aterosklerotskog uzroka, koji su već na optimiziranoj vrijednosti statina, može biti korisno za identifikaciju pacijenata koji bi bili kandidati za tretman inhibitorom protein konvertaza subtilisin/keksin tip 9, kako bi se smanjio rizik kardijalne smrti, moždanog udara (Klasa IIb, razina dokaza B).

6.6. Ostali testovi

1. Nepoznata je korist probira trombofiličnih stanja u pacijenata s moždanim udarom (Klasa IIb, razina dokaza C-LD). Nedavni pregledni članak zaključuje kako je doprinos nasljednih trombofilija u razvoju arterijskih trombotskih događaja nizak, ako uopće postoji, te se stoga testove za nasljedne trombofilije ne bi trebalo provoditi u evaluaciji moždanog udara.
2. Antikoagulacija se može razmatrati u pacijenata koji imaju poremećene nalaze koagulacijskih testova nakon inicijalnog moždanog udara, ovisno o poremećaju i kliničkim okolnostima (Klasa IIb, razina C-LD).
3. Nisu preporučena rutinska testiranja antifosfolipidnih protutijela za pacijente s moždanim udarom koji nemaju ostale manifestacije antifosfolipidnog sindroma te koji imaju alternativna objašnjenja za njihov ishemski događaj, kao što su ateroskleroza, karotidna stenoza ili atrijska fibrilacija (Klasa III, razina dokaza C-LD).
4. Nije preporučeno rutinsko testiranje opstruktivne apneje u snu pacijenata s recentnim moždanim udarom (Klasa III, razina dokaza B-R). Brojne su studije utvrđile povezanost apneje u snu i moždanog udara. Kod pacijenata s moždanim udarom postoji visoka prevalencija apneje u snu. Apneja u snu je povezana s različitim morbiditetima, uključujući povećani rizik kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, lošijim ishodom te višim mortalitetom. Kontinuirani pozitivni tlak zraka ostaje najučinkovitija medicinska terapija za apneju u snu. No, randomizirana klinička studija sekundarne prevencije nije pokazala korisnost liječenja umjerene do teške apneje u snu kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka u prevenciji kardiovaskularnih događaja ili smrti pacijenata s prethodnim moždanim udarom. Stoga rutinski

probir apneje u snu kod svih pacijenata s akutnim moždanim udarom nije korisna u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja ili smrti.

6.7. Antitrombotska terapija

1. Kod pacijenata s nekardioembolijskim akutnim moždanim udarom radije se preporuča upotreba antitrombotske terapije nego oralnih antikoagulansa kako bi se reducirao rizik rekurirajućeg moždanog udara i ostalih kardiovaskularnih događaja (Klasa I, razina dokaza A).
2. Kod pacijenata koji imaju nekardioembolijski akutni moždani udar za vrijeme uzimanja aspirina, povećanje doze aspirina ili prebacivanje na alternativni antitrombotski lijek za dodatnu korist u sekundarnoj prevenciji nije potpuno dokazana (Klasa IIb, razina dokaza B-R) (247-249).
3. Kod pacijenata koji razviju nekardioembolijski akutni moždani udar za vrijeme uzimanja varfamina antitrombotska terapija nije korisna u sekundarnoj prevenciji moždanog udara. (Klasa III, razina dokaza B-R).
Kod pacijenata koji uzimaju aspirin za vrijeme moždanog udara u studiji WARSS (varfarin aspirin rekurirajući moždani udar) nije bilo razlike u rekurenčiji moždanog udara između randomiziranih na aspirin te prebačenih na varfarin. Dodatno, *post hoc* analiza iz studije WASID nije pokazala razliku u primarnom ishodu ishemiskog moždanog udara, intrakranijskog krvarenja ili vaskularne smrti pacijenata koji su za vrijeme nastupa moždanog udara uzimali antitrombotsku terapiju te su zatim prebačeni na varfarin.
4. Za ranu sekundarnu prevenciju kod pacijenata s nekardioembolijskim moždanim udarom, izbor antitrombotske terapije bi trebao biti individualiziran prema rizičnim faktorima pacijenta, cijeni, toleranciji, efikasnosti te ostalim kliničkim karakteristikama (Klasa I, razina dokaza C-EO).
5. Korisnost dodatne antitrombotske terapije oralnim antikoagulansima s namjerom redukcije rizika ishemiskog kardiovaskularnog ili cerebrovaskularnog događaja kod pacijenata s anamnezom moždanog udara, atrijske fibrilacije te koronarne arterijske bolesti je nejasna. Nestabilna angina te stentiranje koronarnih krvnih žila su posebne okolnosti kod kojih liječenje može zahtijevati dvojnu antitrombotsku/oralnu antikoagulaciju (Klasa IIb, razina dokaza C-LD).
6. Za većinu pacijenata s akutnim moždanim udarom i atrijskom fibrilacijom razumno je započeti oralnu antikoagulaciju unutar 4-14 dana nakon nastupa neuroloških simptoma (Klasa IIa, razina preporuke B-NR).
7. Kod pacijenata s akutnim moždanim udarom i hemoragijskom transformacijom započinjanje ili

nastavak antitrombotske ili antikoagulantne terapije može se razmotriti ovisno o specifičnom kliničkom scenariju i podležećoj indikaciji (Klasa IIb, razina B-NR).

8. Za pacijente s akutnim moždanim udarom i ekstrakranijskom karotidnom ili vertebralnom disekcijom liječenje antitrombotskom ili antikoagulantom terapijom 3-6 mjeseci može biti razumno (Klasa IIb, razina dokaza B-R).
9. Nije potpuno dokazana vrijednost endovaskularnog liječenja (stentiranja) kod pacijenata s akutnim ishemiskim moždanim udarom i ekstrakranijskom karotidnom ili vertebralnom disekcijom koji imaju definitivne rekurentne ishemiske događaje (Klasa IIb, razina dokaza C-LD) (250).

6.8. Statini

1. Kod pacijenata koji uzimaju statine za vrijeme nastupa ishemiskog moždanog udara nastaviti terapiju statinima tijekom akutnog razdoblja je razumno (Klasa IIa, razina dokaza B-R) (251).
2. Visoko intenzivnu terapiju statinima trebalo bi započeti ili nastaviti kao prvu liniju terapije u žena i muškaraca ≤ 75 godina života koji imaju aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest, ako nije kontraindicirana (Klasa I, razina dokaza A).
3. U pojedinaca s kliničkom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću u kojih bi se visoko intenzivna terapija statinima inače koristila, kada je visoko intenzivna terapija statinima kontraindicirana ili kada su prisutne karakteristike koje bi moglo biti povezane sa statin-ovisnim nuspojavama, trebalo bi koristiti umjereno intenzivnu terapiju statinima, ako se tolerira (Klasa I, razina dokaza A).
4. Pri uvođenju umjereno ili visoko intenzivne terapije statinima kod pojedinaca s kliničkom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću > 75 godina života razumno je procijeniti korisnost potencijalnog smanjenja rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest te nuspojava i interakcija lijekova. Razumno je nastaviti terapiju statinima pojedincima koji ju toleriraju (Klasa IIb, razina dokaza C-EO).
5. Pacijenti s ishemiskim moždanim udarom te ostalim komorbiditetima aterosklerotske kardiovaskularne bolesti trebali bi biti liječeni i ostalim metodama uključujući modifikaciju životnog stila, preporuke prehrane te modifikaciju lijekova (Klasa I, razina dokaza A).
6. Kod odgovarajućih pacijenata razumno je bolnička inicijacija terapije statinima (Klasa IIa, razina dokaza C-LD).

6.9. Karotidna revaskularizacija

1. Kada je revaskularizacija indicirana u sekundarnoj prevenciji kod pacijenata s blagim, neonesposobljavajućim moždanim udarom (mRS zbroj 0-2), razumnije je zahvat provesti između 48 sati i 7 dana od ishemijskog događaja, nego odgađati liječenje, ako nema kontraindikacija za ranu revaskularizaciju (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).

6.10. Intervencija za prestanak pušenja

1. Zdravstveni bi djelatnici trebali snažno savjetovati o prestanku pušenja svakog pacijenta s akutnim moždanim udarom koji je pušio unazad godinu dana (Klasa I, razina dokaza C-EO).
2. Kod pomoći u prestanku pušenja pomažu savjetovanje, nikotinski proizvodi te oralni lijekovi (Klasa I, razina dokaza A).
3. Za pušače s akutnim moždanim udarom razumna je bolnička inicijacija visoko intenzivne bihevioralne terapije (Klasa IIa, razina dokaza B-R).
4. Kod pušača s akutnim moždanim udarom može se razmotriti započinjanje varencilina u bolnici (Klasa IIa, razina dokaza B-R).
5. Kod pušača s akutnim moždanim udarom može se razmotriti bolničko započinjanje intervencija koje uklapaju farmakoterapiju i bihevioralnu potporu (Klasa IIa, razina dokaza B-R).
6. Pacijente nakon moždanog udara razumno je savjetovati da izbjegavaju pasivno pušenje duhana (Klasa IIa, razina dokaza B-NR).

6.11. Edukacija o moždanom udaru

1. Preporučena je edukacija pacijenata o moždanom udaru. Pacijentima bi trebale biti pružene informacije, savjeti te prigoda za razgovor o utjecaju bolesti na njihov život (Klasa I, razina dokaza C-EO).

LITERATURA

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947.

2. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158-92.

3. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR i sur. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e111-e122.

4. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR i sur. Effect of dysphagia screening strategies on clinical outcomes after stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e123-e128.

5. Schwamm LH, Audebert HJ, Amarenco P i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Epidemiology and Prevention; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009; 40: 2635-60.

6. Higashida R, Alberts MJ, Alexander DN i sur, on behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Interactions within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2961-84.

7. January CT, Wann LS, Alpert JS i sur. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in Circulation. 2014;130:e270-271]. *Circulation* 2014; 130: 2071-2104.

8. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 1222-38.

9. Holloway RG, Arnold RM, Creutzfeldt CJ i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology. Palliative and end-of-life care in stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 1887-1916.

10. Smith EE, Saver JL, Alexander DN i sur, on behalf of the AHA/ASA Stroke Performance Oversight Committee. Clinical performance measures for adults hospitalized with acute ischemic stroke: performance measures for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 3472-98.

11. Singletary EM, Charlton NP, Epstein JL i sur. Part 15: first aid: 2015 American Heart Association and American Red Cross guidelines update for first aid. *Circulation* 2015; 132(suppl 2): S574-S589.

12. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 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.

13. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. 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 [published correction appears in *Stroke*. 2016; 47:e262]. *Stroke* 2016; 47: 581-641.

14. Winstein CJ, Stein J, Arena R i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published corrections appear in *Stroke*. 2017; 48:e78 and *Stroke*. 2017; 48:e369]. *Stroke* 2016; 47: e98-e169.

15. Ojike N, Ravenell J, Seixas A i sur. Racial disparity in stroke awareness in the US: an analysis of the 2014 National Health Interview Survey. *J Neurol Neurophysiol* 2016; 7: 365.

16. Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC i sur. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get with the Guidelines-Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 262-9.

17. Mochari-Greenberger H, Xian Y, Hellkamp AS i sur. Racial/ethnic and sex differences in emergency medical services transport among hospitalized US Stroke patients: analysis of the national Get with the Guidelines-Stroke Registry. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002099.

18. Boden-Albalia B, Stillman J, Roberts ET i sur. Comparison of acute stroke preparedness strategies to decrease emergency department arrival time in a multiethnic cohort: the Stroke Warning Information and Faster Treatment Study. *Stroke* 2015; 46: 1806-12.

19. Berglund A, Svensson L, Wahlgren N, von Euler M; HASTA Collaborators. Face Arm Speech Time Test use in the prehospital setting, better in the ambulance than in the emergency medical communication center. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37: 212-16.

20. De Luca A, Giorgi Rossi P, Villa GF; Stroke Group Italian Society Pre Hospital EMERGENCY SERVICES. The use of Cincinnati Prehospital Stroke Scale during telephone dispatch interview increases the accuracy in identifying stroke and transient ischemic attack symptoms. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 513.

21. Lin CB, Peterson ED, Smith EE i sur. Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 514-22.

22. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A i sur; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1279-88.

23. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE i sur. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA* 2014; 311: 1632-40.

24. Xian Y, Xu H, Lytle B i sur. Use of strategies to improve door-to-needle times with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke in clinical practice: findings from Target: Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e003227.

25. Target Stroke Phase II website http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/Professionals/TargetStroke/Target-Stroke-Phase-II_UCM_469859_Article.jsp#.Wk1CBd-nF3g. Accessed January 3, 2018.

26. Scott PA, Meurer WJ, Frederiksen SM i sur. INSTINCT Investigators. A multilevel intervention to increase community hospital use of alteplase for acute stroke (INSTINCT): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 139--8.

27. Dirks M, Niessen LW, van Wijngaarden JD i sur. PROMoting ACute Thrombolysis in Ischemic StrokE (PRACTISE) Investigators. Promoting thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42: 1325-30.

28. Phabphal K, Hirunpatch S. The effectiveness of low-cost teleconsultation for emergency head computer tomography in patients with suspected stroke. *J Telemed Telecare* 2008; 14: 439-42.

29. Mitchell JR, Sharma P, Modi J i sur. A smartphone client-server teleradiology system for primary diagnosis of acute stroke. *J Med Internet Res* 2011; 13: e31.

30. Johnston KC, Worrall BB; Teleradiology Assessment of Computerized Tomographs Online Reliability Study. Teleradiology Assessment of Computerized Tomographs Online Reliability Study (TRACTORS) for acute stroke evaluation. *Telemed J E Health* 2003; 9: 227-33.

31. Demaerschalk BM, Bobrow BJ, Raman R, Ernstrom K i sur, for the Stroke Team Remote Evaluation Using a Digital Observation Camera (STRokE DOC) in Arizona-The Initial Mayo Clinic Experience (AZ TIME) Investigators. CT interpretation in a telestroke network: agreement among a spoke radiologist, hub vascular neurologist, and hub neuroradiologist. *Stroke* 2012; 43: 3095-7.

32. Spokoyny I, Raman R, Ernstrom K i sur. Pooled assessment of computed tomography interpretation by vascular neurologists in the STRokE DOC telestroke network. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 511-15.

33. Puetz V, Bodechtel U, Gerber JC i sur. Reliability of brain CT evaluation by stroke neurologists in telemedicine. *Neurology* 2013; 80: 332-8.

34. Demaerschalk BM, Raman R, Ernstrom K, Meyer BC. Efficacy of telemedicine for stroke: pooled analysis of the Stroke Team Remote Evaluation Using a Digital Observation Camera (STRokE DOC) and STRokE DOC Arizona telestroke trials. *Telemed J E Health* 2012; 18: 230-7.

35. Kepplinger J, Barlinn K, Deckert S i sur. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016; 87: 1344-51.

36. Fong WC, Ismail M, Lo JW i sur. Telephone and tele-radiology-guided thrombolysis can achieve similar outcome as thrombolysis by neurologist on-site. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 1223-8.
37. Barlinn J, Gerber J, Barlinn K i sur. Acute endovascular treatment delivery to ischemic stroke patients transferred within a telestroke network: a retrospective observational study. *Int J Stroke* 2017; 12: 502-9.
38. Vagal A, Meganathan K, Kleindorfer DO i sur. Increasing use of computed tomographic perfusion and computed tomographic angiograms in acute ischemic stroke from 2006 to 2010. *Stroke* 2014; 45: 1029-34.
39. Demaerschalk BM, Yip TR. Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the United States. *Stroke* 2005; 36: 2500-03.
40. Demaerschalk BM, Durocher DL. How diagnosis-related group 559 will change the US Medicare cost reimbursement ratio for stroke centers. *Stroke* 2007; 38: 1309-12.
41. Penalosa-Ramos MC, Sheppard JP, Jowett S i sur, on behalf of the BBC CLAHRC Investigators. Cost-effectiveness of optimizing acute stroke care services for thrombolysis. *Stroke* 2014; 45: 553-62.
42. Tan Tanny SP, Busija L, Liew D i sur. Cost-effectiveness of thrombolysis within 4.5 hours of acute ischemic stroke: experience from Australian stroke center. *Stroke* 2013; 44: 2269-74.
43. Health Quality Ontario. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016; 16: 1-79.
44. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S i sur. Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy using stent retrievers in acute ischemic stroke. *Stroke* 2015; 46: 2591-8.
45. Song S, Fonarow GC, Olson DM i sur. Association of Get with the Guidelines—Stroke program participation and clinical outcomes for Medicare beneficiaries with ischemic stroke. *Stroke* 2016; 47: 1294-1302.
46. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997; 28: 2119-225.
47. Adams HP, Davis PH, Leira EC i sur. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53: 126-31.
48. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T i sur. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2000; 55: 952-9.
49. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N i sur, for the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39: 3316-22.
50. Lyden P, Brott T, Tilley B i sur. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *NINDS TPA Stroke Study Group*. *Stroke* 1994; 25: 2220-6.
51. Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 389-95.
52. Lyden P, Raman R, Liu L i sur. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues. *Stroke* 2009; 40: 2507-11.
53. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE i sur. Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-day mortality in Medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: 42-50.
54. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM i sur. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293-8.
55. Hwang DY, Silva GS, Furie KL, Greer DM. Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct. *J Emerg Med* 2012; 42: 559-65.
56. Brazzelli M, Sandercock PA, Chappell FM i sur. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007424.
57. Wardlaw J, Brazzelli M, Miranda H i sur. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1-368.
58. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J i sur. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004; 35: 2477-83.
59. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M i sur; ASPECTS Study Group. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1528-33.
60. Heidenreich JO, Hsu D, Wang G i sur. Magnetic resonance imaging results can affect therapy decisions in hyperacute stroke care. *Acta Radiol* 2008; 49: 550-7.
61. Lees KR, Emberson J, Blackwell L i sur, on behalf of the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke* 2016; 47: 2373-9.
62. Aghaebrahim A, Streib C, Rangaraju S i sur. Streamlining door to recanalization processes in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 340-5.
63. Messe SR, Khatri P, Reeves MJ i sur. Why are acute ischemic stroke patients not receiving IV TPA? Results from a national registry. *Neurology* 2016; 87: 1565-74.
64. Zaidi SF, Shawver J, Espinosa Morales A i sur. Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 631-5.
65. IST-3 Collaborative Group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 485-96.

66. Demchuk AM, Khan F, Hill MD i sur, NINDS rt-PA Stroke Study Group. Importance of leukoaraiosis on CT for tissue plasminogen activator decision-making evaluation of the NINDS rt-PA Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 120-5.
67. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB i sur. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* 2006; 37: 973-8.
68. Patel SC, Levine SR, Tilley BC i sur, National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830-8.
69. Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M i sur. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a meta-analysis (vi). *Stroke* 2016; 47: 2364-72.
70. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A i sur. Is IV tissue plasminogen activator beneficial in patients with hyperdense artery sign? *Neurology* 2006; 66: 1171-4.
71. Mair G, von Kummer R, Morris Z i sur, IST-3 Collaborative Group. Effect of alteplase on the CT hyperdense artery sign and outcome after ischemic stroke. *Neurology* 2016; 86: 118-25.
72. Charidimou A, Shoamanesh A; International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: comprehensive meta-analysis. *Neurology* 2016; 87: 1534-41.
73. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH i sur. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 675-83.
74. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
75. Albers GW, Thijss VN, Wechsler L i sur, DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60: 508-17.
76. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM i sur, Alteplase Versus Tenecteplase for Thrombolysis after Ischaemic Stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 368-76.
77. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD000213.
78. Parsons M, Spratt N, Bivard A i sur. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 1099-1107.
79. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y i sur. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 141-50.
80. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW i sur, EPITHET Investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299-309.
81. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW i sur, for the DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37: 1227-31.
82. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y i sur, for the DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36: 66-73.
83. Ehrlich ME, Turner HL, Currie LJ i sur. Safety of computed tomographic angiography in the evaluation of patients with acute stroke: a single-center experience. *Stroke* 2016; 47: 2045--0.
84. Aulicky P, Mikulík R, Goldmund D i sur. Safety of performing CT angiography in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 783-7. Doi: 10.1136/jnnp.2009.184002.
85. Lima FO, Lev MH, Levy RA i sur. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 817-21.
86. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G i sur. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *AJR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1826-30. Doi: 10.3174/ajnr.A1257.
87. Krol AL, Dzialowski I, Roy J i sur. Incidence of radio-contrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography. *Stroke* 2007; 38: 2364-6.
88. Josephson SA, Dillon WP, Smith WS. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging. *Neurology* 2005; 64: 1805-06.
89. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E i sur. REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-2306.
90. Saver JL, Goyal M, Bonafe A i sur. SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-95.
91. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK i sur. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-30.
92. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ i sur, EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009-18.
93. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL i sur, THRACE Investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1138-47.
94. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D i sur, MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.

95. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC i sur. DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct [published online ahead of print November 11, 2017]. *N Engl J Med* 2018.
96. Albers GW, Marks MP, Kemp S i sur, on behalf of the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke with perfusion imaging selection at 6–16 hours. *N Engl J Med*????
97. Berkhemer OA, Jansen IG, Beumer D i sur, on behalf of the MR CLEAN Investigators. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. *Stroke* 2016; 47: 768-76.
98. Menon BK, Qazi E, Nambiar V i sur, for the Interventional Management of Stroke III Investigators. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke* 2015; 46: 1239-44.
99. Saber H, Silver B, Santillan A i sur. Role of emergent chest radiography in evaluation of hyperacute stroke. *Neurology* 2016; 87: 782-5.
100. Roffe C, Nevatte T, Sim J i sur. Stroke Oxygen Study Investigators and the Stroke Oxygen Study Collaborative Group. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 1125-35.
101. Bennett MH, Weibel S, Wasik J i sur. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD004954.
102. Heyboer M, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2017; 6: 210-24.
103. Heyboer M, Jennings S, Grant WD i sur. Seizure incidence by treatment pressure in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med* 2014; 41: 379-85.
104. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M i sur. Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival. *J Hypertens* 2015; 33: 339-45.
105. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K i sur. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med* 2004; 255: 257-65.
106. Okumura K, Ohya Y, Maehara A i sur. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J Hypertens* 2005; 23: 1217-23.
107. Stead LG, Gilmore RM, Decker WW, Weaver AL, Brown RD. Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 1179-83.
108. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520-6.
109. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA for the IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33: 1315-20.
110. Manning LS, Mistri AK, Potter J, Rothwell PM, Robinson TG. Short-term blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post Stroke and Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives collaborative study trials. *Stroke* 2015; 46: 1518-24.
111. Muscari A, Puddu GM, Serafini C, Fabbri E, Vizioli L, Zoli M. Predictors of short-term improvement of ischemic stroke. *Neurol Res* 2013; 35: 594-601.
112. Visvanathan A, Dennis M, Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD011138.
113. Butcher K, Christensen S, Parsons M i sur, for the EPI-THET Investigators. Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation. *Stroke* 2010; 41: 72-7.
114. Perini F, De Boni A, Marcon M i sur. Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2010; 297: 52-4.
115. Toni D, Ahmed N, Anzini A i sur, SITS Investigators. Intravenous thrombolysis in young stroke patients: results from the SITS-ISTR. *Neurology* 2012; 78: 880-7.
116. Mazya M, Egido JA, Ford GA i sur, for the SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke* 2012; 43: 1524-31.
117. Wu W, Huo X, Zhao X, Liao X i sur, TIMS-CHINA Investigators. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS-China Study. *PLoS One* 2016; 11: e0144260.
118. Endo K, Kario K, Koga M i sur. Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: the SAMURAI rt-PA Registry. *Stroke* 2013; 44: 816-18.
119. Waltimo T, Haapaniemi E, Surakka IL i sur. Post-thrombolytic blood pressure and symptomatic intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1757-62.
120. Liu K, Yan S, Zhang S, Guo Y, Lou M. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis. *Transl Stroke Res* 2016; 7: 186-91.
121. Saxena M, Young P, Pilcher D i sur. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med* 2015; 41: 823-32.
122. Lyden P, Hemmen T, Grotta J i sur. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke* 2016; 47: 2888-95.
123. Geurts M, Petersson J, Brizzi M i sur, COOLIST (Cooling for Ischemic Stroke Trial): a multicenter, open, randomized, phase ii, clinical trial. *Stroke* 2017; 48: 219-21.
124. Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S i sur. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 2014; 45: 486-91.

125. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ i sur, for the ICTuS-L Investigators. Intravenous Thrombolysis plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke* 2010; 41: 2265-70.
126. Hacke W, Donnan G, Fieschi C i sur, ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-74.
127. Wardlaw JM, Murray V, Berge E i sur. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2364-72.
128. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A i sur, SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275-82.
129. IST-3 Collaborative Group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI i sur. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352-363.
130. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI i sur, ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 2313-23.
131. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E i sur, ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-329.
132. Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A i sur. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1095-1102.
133. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M i sur, SITS Investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010; 9:866-874. Doi: 10.1016/S1474-4422(10)70165-4.
134. Romano JG, Smith EE, Liang L i sur. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With The Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol* 2015; 72: 423-31.
135. Adams RJ, Cox M, Ozark SD i sur. Coexistent sickle cell disease has no impact on the safety or outcome of lytic therapy in acute ischemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke* 2017; 48: 686-91.
136. Sloan MA, Price TR, Petito CK i sur. Clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Pilot and Randomized Clinical Trial combined experience. *Neurology* 1995; 45: 649-58.
137. Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA i sur. Neurosurgical evacuation of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience from the GUSTO-I trial: Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator (TPA) for Occluded Coronary Arteries. *Am Heart J*. 1999;138(pt 1):493-499.
138. Goldstein JN, Marrero M, Masrur S i sur. Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2010; 67: 965-9.
139. French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care* 2012; 17: 107,
140. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1181-5.
141. Yaghi S, Haggiagi A, Sherzai A, Marshall RS, Agarwal S. Use of recombinant factor VIIa in symptomatic intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis. *Clin Pract* 2015; 5: 756. Doi: 10.4081/cp.2015.756.
142. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J i sur. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1451-7.
143. Stone JA, Willey JZ, Keyrouz S i sur. Therapies for hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19: 1.
144. Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA i sur. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016; 24: 6-46.
145. Foster-Goldman A, McCarthy D. Angioedema from recombinant TPA administration: case report and pathophysiology review. *Am J Ther* 2013; 20: 691-3.
146. Gorski EM, Schmidt MJ. Orolingual angioedema with alteplase administration for treatment of acute ischemic stroke. *J Emerg Med* 2013; 45: e25-e26.
147. Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med* 2013; 45: 789-96. Doi: 10.1016/j.jemermed.2013.03.045.
148. Lin SY, Tang SC, Tsai LK i sur. Orolingual angioedema after alteplase therapy of acute ischaemic stroke: incidence and risk of prior angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1285-91.
149. Correia AS, Matias G, Calado S, Lourenço A, Viana-Baptista M. Orolingual angiodema associated with alteplase treatment of acute stroke: a reappraisal. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 31-40.
150. O'Carroll CB, Aguilar MI. Management of postthrombolysis hemorrhagic and orolingual angioedema complications. *Neurohospitalist* 2015; 5: 133-41.
151. Myslimi F, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N i sur. Orolingual angioedema during or after thrombolysis for cerebral ischemia. *Stroke* 2016; 47: 1825-30.

152. Pahs L, Droege C, Kneale H, Pancioli A. A novel approach to the treatment of orolingual angioedema after tissue plasminogen activator administration. *Ann Emerg Med* 2016; 68: 345-8.
153. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ, Lee SH. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment. *Neurology* 2016; 87: 996-1002.
154. Von Kummer R, Mori E, Truelsen T i sur, for the DIAS-4 Investigators. Desmoteplase 3 to 9 hours after major artery occlusion stroke: the DIAS-4 Trial (Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke). *Stroke* 2016; 47: 2880-7.
155. Albers GW, von Kummer R, Truelsen T i sur, DIAS-3 Investigators. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 575-84.
156. Haley EC, Thompson JL, Grotta JC i sur, for the Tenecteplase in Stroke Investigators. Phase IIIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke* 2010; 41: 707-11.
157. Gallo N, Novotny V, Assmus J i sur. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 781-8.
158. Nacu A, Kvistad CE, Naess H i sur, NOR-SASS (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study): randomized controlled contrast-enhanced sonothrombolysis in an unselected acute ischemic stroke population. *Stroke* 2017; 48: 335-41.
159. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH i sur, HERMES Collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723-31.
160. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M i sur. Safety and efficacy of solitaire stent thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Stroke* 2016; 47: 798-806.
161. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ i sur. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016; 11: e0147287.
162. Lemmens R, Hamilton SA, Liebeskind DS i sur, DEFUSE 2, IMS III, STAR, and SWIFT Trialists; DEFUSE 2 IMS III STAR and SWIFT Trialists. Effect of endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion. *Neurology* 2016; 86: 762-70.
163. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S i sur, for the Cerebral Angiographic Revascularization Grading Collaborators. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke* 2013; 44: 2509-12.
164. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M i sur, DEFUSE 2 Investigators. Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TICI reperfusion with infarct growth and clinical outcome. *J Neurointerv Surg* 2014; 6: 724-8.
165. Lapergue B, Blanc R, Gory B i sur, ASTER Trial Investigators. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 443-52.
166. Dippel DW, Majoe CB, Roos YB i sur, for the MR CLEAN Investigators. Influence of device choice on the effect of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke in MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands). *Stroke* 2016; 47: 2574-81.
167. Berkhemer OA, van den Berg LA, Fransen PS i sur, MR CLEAN Investigators. The effect of anesthetic management during intra-arterial therapy for acute stroke in MR CLEAN. *Neurology* 2016; 87: 656-64. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002976.
168. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson JE i sur. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular treatment of acute ischemic stroke: the AnStroke trial (Anesthesia During Stroke). *Stroke* 2017; 48: 1601-7.
169. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W i sur. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 1986-96. Doi: 10.1001/jama.2016.16623.
170. Jovin TG, Saver JL, Ribo M i sur. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke* 2017; 12: 641-52.
171. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke: International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
172. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke: CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1641-9.
173. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD000029. MedlineGoogle Scholar
174. Siebler M, Hennerici MG, Schneider D i sur. Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial. *Stroke* 2011; 42: 2388-92.
175. Pancioli AM, Broderick J, Brott T i sur, for the CLEAR Trial Investigators. The combined approach to lysis utilizing eptifibatide and rt-PA in acute ischemic stroke: the CLEAR stroke trial. *Stroke* 2008; 39: 3268-76.
176. Adeoye O, Sucharew H, Khouri J i sur, for the CLEAR-ER, IMS III, and ALIAS Part 2 Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator plus eptifibatide versus recombinant tissue-type plasminogen activator alone in acute ischemic stroke: propensity score-matched post hoc analysis. *Stroke* 2015; 46: 461-4.
177. Adeoye O, Sucharew H, Khouri J i sur. Combined approach to lysis utilizing eptifibatide and recombinant

- tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke-full dose regimen stroke trial. *Stroke* 2015; 46: 2529-33.
178. Ciccone A, Motto C, Abraha I, Cozzolino F, Santilli I. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD005208.
179. Adams HP, Effron MB, Torner J I sur, for the AbESTT-II Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008; 39: 87-99.
180. Wang Y, Wang Y, Zhao X i sur, CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11-19.
181. Wang Y, Pan Y, Zhao X I sur, on behalf of the CHANCE Investigators. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation* 2015; 132: 40-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791.
182. Johnston SC, Easton JD, Farrant M i sur. Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trial: rationale and design. *Int J Stroke* 2013; 8: 479-83.
183. Johnston SC, Amarenco P. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 375: 1395.
184. Whiteley WN, Adams HP, Bath PM i sur. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2013; 12: 539-45.
185. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD000024.
186. Yi X, Lin J, Wang C, Zhang B, Chi W. Low-molecular-weight heparin is more effective than aspirin in preventing early neurologic deterioration and improving six-month outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1537-44.
187. Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H i sur. Outcomes of argatroban treatment in patients with atherothrombotic stroke: observational nationwide study in Japan. *Stroke* 2016; 47: 471-6.
188. Kate M, Gioia L, Buck B i sur. Dabigatran therapy in acute ischemic stroke patients without atrial fibrillation. *Stroke* 2015; 46: 2685--7.
189. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N i sur. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study. *Stroke* 2015; 46: 2175-82.
190. Mokin M, Kass-Hout T, Kass-Hout O i sur. Intravenous heparin for the treatment of intraluminal thrombus in patients with acute ischemic stroke: a case series. *J Neurointerv Surg* 2013; 5: 144-50.
191. Vellimana AK, Kadkhodayan Y, Rich KM i sur. Symptomatic patients with intraluminal carotid artery thrombus: outcome with a strategy of initial anticoagulation. *J Neurosurg* 2013; 118: 34-41.
192. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J i sur. The Argatroban and Tissue-Type Plasminogen Activator Stroke Study: results of a pilot safety study. *Stroke* 2012; 43: 770-5.
193. Barreto AD, Ford GA, Shen L i sur, on behalf of the ARTSS-2 Investigators. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (Argatroban with Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke* 2017; 48: 1608-16.
194. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L i sur. Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in hemorrhagic transformation: a prospective magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2016; 47: 1917-19.
195. Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD000103.
196. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD i sur, ALIAS and Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Investigators. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1049-58.
197. Martin RH, Yeatts SD, Hill MD i sur, for the ALIAS Parts 1 and 2 and NETT Investigators. ALIAS (Albumin in Acute Ischemic Stroke) trials: analysis of the combined data from parts 1 and 2. *Stroke* 2016; 47:2355-9.
198. Lapchak PA. Taking a light approach to treating acute ischemic stroke patients: transcranial near-infrared laser therapy translational science. *Ann Med* 2010; 42: 576-86.
199. Stemmer AB, Huisman BN, Zivin JA. The evolution of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke, including a pooled analysis of NEST-1 and NEST-2. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 29-33.
200. Zivin JA, Albers GW, Bornstein N i sur, for the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-2 Investigators. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 1359-64.
201. Hacke W, Schelinger PD, Albers GW i sur. Transcranial laser therapy (TLT) for acute ischemic stroke: results of NEST 3, a pivotal phase III randomized clinical trial (RCT). *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 191.
202. Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC i sur. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology* 2006; 66: 1878-81.
203. Kaste M, Fogelholm R, Erilä T i sur. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute ischemic hemispheric stroke. *Stroke* 1994; 25: 1348-53.
204. Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T. The Intravenous Nimodipine West European Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 204-10.
205. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2001; 32: 461-5.
206. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A i sur, on behalf of the Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-1703.

207. Bath PM, Martin RH, Palesch Y i sur, for the PROFESS Study Group. Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PROFESS subgroup analysis. *Stroke* 2009; 40: 3541-6.
208. Potter JF, Robinson TG, Ford GA i sur. Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke (CH-HIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 48-56.
209. Robinson TG, Potter JF, Ford GA i sur, COSSACS Investigators. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 767-75.
210. Sandset EC, Bath PM, Boysen G i sur, SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377: 741-50.
211. He J, Zhang Y, Xu T i sur., CATIS Investigators. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 479-489. Doi: 10.1001/jama.2013.282543.
212. Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD000039.
213. Oh MS, Yu KH, Hong KS i sur. Valsartan Efficacy on modesT blood pressUre REduction in acute ischemic stroke (VENTURE) Study Group. Modest blood pressure reduction with valsartan in acute ischemic stroke: a prospective, randomized, open-label, blinded-end-point trial. *Int J Stroke* 2015; 10: 745-51.
214. Enos Trial Investigators, Bath PM, Woodhouse L, Scutt P i sur. 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: 617-28.
215. Lee M, Ovbiagel B, Hong KS i sur. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 1883-9.
216. Dennis M, Lewis S, Cranswick G i sur., FOOD Trial Collaboration. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii-iv, ix.
217. Geeganage C, Beavan J, Ellender S, Bath PM. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000323.
218. Sørensen RT, Rasmussen RS, Overgaard K i sur. Dysphagia screening and intensified oral hygiene reduce pneumonia after stroke. *J Neurosci Nurs* 2013; 45: 139-46.
219. Brady M, Furlanetto D, Hunter RV, Lewis S, Milne V. Staff-led interventions for improving oral hygiene in patients following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003864.
220. Wagner C, Marchina S, Deveau JA i sur. Risk of stroke-associated pneumonia and oral hygiene. *Cerebrovasc Dis* 2016; 41: 35-9.
221. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2016; 1: 6-19.
222. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 198-206.
223. Towfighi A, Ovbiagel B, El Husseini N i sur, on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48: e30-e43.
224. AVERT Trial Collaboration Group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT) a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 46-55.
225. Raco A, Caroli E, Isidori A, Salvati M. Management of acute cerebellar infarction: one institution's experience. *Neurosurgery* 2003; 53: 1061-1065.
226. Agarwalla PK, Stapleton CJ, Ogilvy CS. Craniectomy in acute ischemic stroke. *Neurosurgery*. 2014; 74(suppl 1): S151-S162.
227. Mostofi K. Neurosurgical management of massive cerebellar infarct outcome in 53 patients. *Surg Neurol Int* 2013; 4: 28. Doi: 10.4103/2152-7806.107906.
228. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E i sur. DECIMAL, DESTINY, and HAMLET Investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215-22.
229. Maciel CB, Sheth KN. Malignant MCA stroke: an update on surgical decompression and future directions. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 40.
230. Yang MH, Lin HY, Fu J i sur. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon* 2015; 13: 230-40.
231. Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemieniuk R i sur. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6: e014390.
232. Sundseth J, Sundseth A, Jacobsen EA i sur. Predictors of early in-hospital death after decompressive craniectomy in swollen middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 301-6.
233. Suyama K, Horie N, Hayashi K, Nagata I. Nationwide survey of decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in Japan. *World Neurosurg* 2014; 82: 1158-63.
234. Yu JW, Choi JH, Kim DH, Cha JK, Huh JT. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 70 years old. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2012; 14: 65-74. Doi: 10.7461/jcen.2012.14.2.65.

235. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J i sur., DESTINY II Investigators. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1091-1100.
236. Zhao J, Su YY, Zhang Y i sur. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocrit Care* 2012; 17: 161-71.
237. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med* 2010; 38: 1348-59.
238. Wan YH, Nie C, Wang HL, Huang CY. Therapeutic hypothermia (different depths, durations, and rewarming speeds) for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2736-47.
239. Kim JT, Heo SH, Park MS, Chang J, Choi KH. Use of antithrombotics after hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *PLoS One* 2014; 9: e89798.
240. England TJ, Bath PM, Sare GM i sur., on behalf of the TAIST Investigators. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype: assessment from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial. *Stroke* 2010; 41: 2834-9.
241. Larsson SC, King A, Madigan J i sur. Prognosis of carotid dissecting aneurysms: results from CADISS and a systematic review. *Neurology* 2017; 88: 646-52.
242. Ahlhelm F, Benz RM, Ulmer S i sur. Endovascular treatment of cervical artery dissection: ten case reports and review of the literature. *Interv Neurol* 2013; 1:143-50.
243. Limone BL, Baker WL, Mearns ES i sur. Common flaws exist in published cost-effectiveness models of pharmacologic stroke prevention in atrial fibrillation. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 1093-1102.
244. Shariat A, Yaghoubi E, Farazdaghi M, Aghasadeghi K, Borhani Haghighi A. Comparison of medical treatments in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: a randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2013; 18: 94-8.
245. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-31.
246. Kim JT, Park MS, Choi KH i sur. Different antiplatelet strategies in patients with new ischemic stroke while taking aspirin. *Stroke* 2016; 47: 128-34.
247. Lee M, Wu YL, Saver JL i sur. Is clopidogrel better than aspirin following breakthrough strokes while on aspirin? A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014; 4: e006672.
248. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B i sur. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1048-55.
249. Jensen J, Salottolo K, Frei D i sur. Comprehensive analysis of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke due to cervical artery dissection. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 654-8.
250. Aronow HD, Novaro GM, Lauer MS i sur. In-hospital initiation of lipid-lowering therapy after coronary intervention as a predictor of long-term utilization: a propensity analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2576-82.

S U M M A R Y

UPDATE ON GUIDELINES FOR ACUTE STROKE TREATMENT BY THE CROATIAN SOCIETY FOR NEUROVASCULAR DISORDERS OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION AND THE CROATIAN STROKE SOCIETY

V. BAŠIĆ KES, I. ZAVOREO, Z. TRKANJEC, V. SUPANC, T. BREITENFELD, A. LOVRENČIĆ HUZJAN, M. ROJE BEDEKOVIĆ, M. LISAK, S. BAŠIĆ¹, S. SOLDO BUTKOVICIĆ², M. TITLIĆ³, S. TOMASOVIĆ⁴, LJ. ČENGIĆ⁵, B. KOVAČ⁶, E. JANČIĆ⁷, D. KADOJIĆ², D. ČERIMAGIĆ⁸, A. ALEKSIĆ SHIHABI⁹, D. ZADRAVEC¹⁰, V. KALOUSEK¹⁰, K. ROTIM¹¹ and V. DEMARIN¹²

Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Zagreb, ¹Dubrava University Hospital, Department of Neurology, Zagreb, ²Osijek University Hospital Centre, Department of Neurology, Osijek, ³Split University Hospital Centre, Department of Neurology, Split, ⁴Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, Zagreb, ⁵Vinkovci General County Hospital, Department of Neurology, Vinkovci, ⁶Vukovar General County Hospital, Department of Neurology, Vukovar, ⁷Karlovac General Hospital, Department of Neurology, Karlovac, ⁸Dubrovnik General Hospital, Department of Neurology, Dubrovnik, ⁹Šibenik General County Hospital, Department of Neurology, Šibenik, ¹⁰Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neuroradiology, Zagreb, ¹¹Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurosurgery, Zagreb, and ¹²Croatian Academy of Sciences and Arts, Medical Sciences Division, Zagreb, Croatia

The aim of these guidelines is to provide an update and comprehensive review of the recent literature for clinicians treating adult patients with acute stroke. We translated American guidelines for the acute ischemic stroke treatment, published in 2018 by the American Heart Association and American Stroke Association, and adapted these guidelines to the Croatian legislation, health insurance policy and standards of health care in Croatia. Members of the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and the Croatian Stroke Society writing group evaluated and adjusted American guidelines to specificities of the Croatian health care system in order to improve the quality of stroke management in Croatia. These guidelines include pre-hospital care, urgent evaluation and treatment with intravenous and intra-arterial therapy, as well as the secondary prevention measures during initial hospitalization in adult acute stroke patients.

Key words: acute ischemic stroke, treatment of patients with acute stroke, updated guidelines for acute stroke management

AKUTNO OŠTEĆENJE BUBREGA

Petar Kes, urednik, 1110 stranica, ilustrirano. Zagreb: Medicinska naklada, 2019.

Cijena: 840,00 HRK
ISBN 978-953-176-856-66

Sindrom akutnog oštećenja bubrega je veliki i rastući javnozdravstveni problem u svijetu, jer je podjednako čest u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju, nedovoljno je prepoznat, ali ima veliku neposrednu i odgođenu smrtnost koja je manje vezana uz bolest bubrega a više za akutno ili kronično oštećenje drugih vitalnih organskih sustava. Tijekom i nakon epizode akutnog oštećenja bubrega mogući su razni, ali često nepredvidivi ishodi odnosno neposredna smrt ili potpuni oporavak bolesnika, pogoršanje kronične bolesti bubrega koja je već postojala, novonastala kronična bolest bubrega i njezino brzo napredovanje u završni stadij (uremiju). Zbog sve veće učestalosti, visokih troškova liječenja i mogućih pogubnih posljedica sindroma akutnog oštećenja bubrega danas u svijetu raste zanimanje za taj sindrom, ali još uvijek ne postoji općeprihvaćeni obrazac usmjerjenog djelovanja na suzbijanje etioloških čimbenika na koje je moguće djelovati, spoznaja liječnika različitih specijalnosti o pravovremenom dijagnosticiranju, početku, načinu i trajanju liječenja, a vrlo često ni primjerena potpora društveno-političke zajednice.

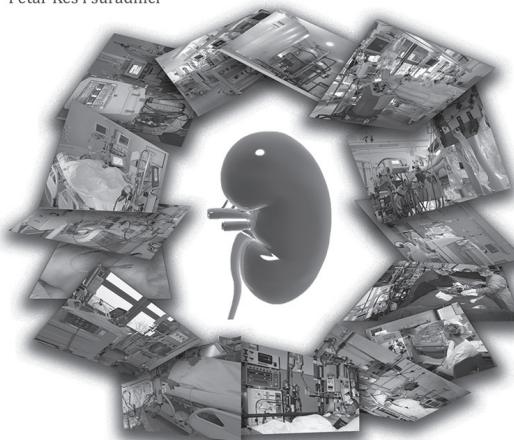
Zbog složenih patofizioloških mehanizama i dvo-smjernog utjecaja akutnog oštećenja bubrega na druge organske sustave i obratno, bolesti drugih organskih sustava na nastanak akutnog oštećenja bubrega, u liječenje bolesnika često su uključeni liječnici različitih specijalnosti. Njihovo djelovanje u preveniraju, dijagnosticiranju, liječenju i predviđanju ishoda sindroma akutnog oštećenja bubrega mora biti usklađeno, a svrha ovog udžbenika je da metodički poveže međusobne i višesmrjerne utjecaje akutnog oštećenja bubrega na razne organske sustave i obrnuto, te približi rješenje problema liječnicima različitih specijalnosti koji se s njime suočavaju u kliničkoj praksi.

U prvom od 65 poglavlja knjige akutno oštećenje bubrega predstavljeno je kao svjetski zdravstveni problem, koji je podjednako prisutan u zemljama u razvoju i razvijenim zemljama. Iako se u tim zemljama različita etiologija akutnog oštećenja bubrega, posljedice su podjednako razorne (visoka stopa smrtnosti, velika mogućnost nastanka kronične bubrežne bolesti, često i uremije, te negativni utjecaj na druge organske sustave), a liječenje je skupo i u slabije razvijenim

zemljama često nedostupno. Autori smatraju da na praktičnoj razini treba utemeljiti niz jednostavnih i smjesta primjenljivih mjera koje će omogućiti preventiju, rano otkrivanje i pravodobni početak liječenja, ali to će biti moguće kada u široj javnosti zaživi spoznaja o zdravstvenim socijalnim i ekonomskim posljedicama akutnog oštećenja bubrega, te se osigura politička i ekomska potpora za provođenje nužnih inicijativa koje će dovesti do napretka u tom području. Jedan od bitnih preduvjeta za procjenu epidemiologije akutnog oštećenja bubrega, koji je danas uspješno riješen i o kojem se raspravlja u drugom i trećem poglavlju, su njegova definicija i klasifikacija stadija. Danas poznate činjenice o uremijskim toksinima iznesene su u četvrtom poglavlju. Slijedi pet poglavlja s detaljnim opisom različitih oblika dijagnostičkog pristupa bolesniku i jasno istaknutim indikacijama i kontraindikacijama za pojedine pretrage, kao i njihovo vrednovanje s obzirom na osjetljivost i specifičnost. U sljedeća tri poglavlja prikazana je raznolikost očitovanja sindroma akutnog oštećenja bubrega, a trinaesto poglavlje bavi se patohistološkom analizom promjena u bubre-

AKUTNO OŠTEĆENJE BUBREGA

Petar Kes i suradnici



zima karakterističnim za te bolesnike. Slijedi niz od 26 poglavlja u kojima su temeljito opisani najvažniji etiološki čimbenici koji mogu izazvati ili doprinijeti nastanku akutnog oštećenja bubrega. Međudjelovanje akutnog oštećenja bubrega i drugih organskih sustava opisano je u četiri poglavlja, nakon čega slijedi niz od 8 poglavlja o prevenciji i konzervativnim mjerama liječenja bolesnika s akutnim oštećenjem bubrega. Posebno su naglašeni održavanje ravnoteže tjelesnih tekućina, elektrolita, acido-baznog statusa, hemodinamika, prehrana, anemija, reguliranje glikemije i doziranje lijekova. Postupci bitni za nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom opisani su u 11 poglavlja. U tim poglavlјima detaljno su iznesene činjenice o krvožilnom pristupu za hitno nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom, membranama za hemodializu i hemofiltraciju, značajkama otopina za dijalizu i nadomjesnih tekućina, kao i metodama antikoagulacije. U posebnim poglavlјima dan je potpuni pregled postupaka koji se rabe u nadomještanju bubrežne funkcije (intermitentna i hibridna hemodializa, inačice metoda za kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije i peritonejska dijaliza). Nekonvencionalne metode za pročišćavanje krvi opisane su u 62. poglavlju. Slijede suvremene spoznaje o dugotrajnom ishodu akutnog oštećenja bubrega i etička načela liječenja bolesnika. U posljednjem poglavlju ovog djela iznesene su preporuke Međunarodnog udruženja nefrologa za dobru kliničku praksu liječenja bolesnika s akutnim oštećenjem bubrega. Preostali dijelovi knjige su posveta, predgovor, popis autora, opis sadržaja, pokrate i kazalo pojmove. Udžbenik sadrži brojne originalne fotografije, crteže, grafikone i tablice koji su u funkciji pojašnjavanja pojedinih tematskih cjelina. Na kraju svakog poglavlja istaknute su ključne poruke. Popis literature nalazi se na kraju svakog poglavlja, a reference su navedene u abecednom slijedu.

Sadržaj i struktura djela svjedoče o složenosti sindroma akutnog oštećenja bubrega. Iznesene teorijske postavke povezane su s kliničkom praksom. Na razumljiv i pregledan način prikazan je dvosmjerni odnos akutnog oštećenja bubrega s drugim organskim sustavima. Radi se o originalnom i dinamičnom pristupu složenom problemu sindroma akutnog oštećenja bubrega. Sveobuhvatni pristup problemu očituje se i u činjenici da su u pisanju ovog djela sudjelovala ukupno 64 autora, uglavnom nastavnika Medicinskih fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Rijeci, Splitu, Osijeku (Hrvatska), Sarajevu (Bosna i Hercegovina), Ljubljani (Slovenija) i Skopju (Makedonija), Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Radi se o iskusnim liječnicima i nastavnicima različitih specijalnosti (anesteziolozi-reanimatolozi, endokrinolozi, gastroenterolozi, infektolozi, intenzivisti, internisti, klinički farmakolozi, kardiolozi, kardiokirurzi i kirurzi drugih subspecijalnosti, nefrolozi, neurolozi, nutricionisti, nefropatolozi, pedijatri, psihiatри, urolozi i specijalisti medicinske biokemije).

Vjerujem da će ova dobro napisana, precizna i suvremena knjiga naći mjesto na policama mnogih nefrologa, anestezijologa i intenzivista, te poslužiti kao osnova za njihovo zajedničko djelovanje kao i suradnju s, ovisno o bolesniku, liječnicima drugih specijalnosti (npr. kardiologima, gastroenterozima i liječnicima koji se bave transplantacijskom medicinom). Budući da je tako čitljiva, trebala bi biti korisna studentima i ekspertima, kao i onima između njih, odnosno specijalizantima i mladim specijalistima nefrologije, anestezije i intenzivne medicine, kao i članovima akademiske zajednice koji su uključeni u kliničku praksu i/ili znanstvena istraživanja u području nefrologije, koje se preklapa s intenzivnom medicinom.

Akademik Momir H. Polenaković
Makedonska akademija znanosti i umjetnosti, Skopje

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne rade, smjernice, pregledne, klinička zapažanja, osvrte, prikaze bolesnika, pisma uredništvu i prikaze knjiga na hrvatskom i engleskom jeziku. Osim redovitih brojeva časopis objavljuje tematske i dodatne brojeve (posvećene kongresima i simpozijima). Dodatne brojeve časopisa uređuje gost-urednik u skladu s uputama časopisa Acta Medica Croatica. Upute autorima u skladu su s općim zahtjevima za rukopise dogovorenim na International Committee of Medical Journal Editors dostupnim na www.icmje.org

Prijava rukopisa

Rukopis i popratno pismo šalju se u elektroničkom obliku, isključivo e-poštom na adresu actamedicacroatica@amzh.hr. Priloge koji se šalju treba označiti prezimenom prvog autora uz dodatak što prilog sadrži (npr. Horvati-pismo; Horvat-rad; Horvat-slike; Horvat-tablice; Horvat-literatura). Rukopisi koji ne udovoljavaju tehničkim zahtjevima oblikovanja biti će vraćeni autoru na doradu bez razmatranja sadržaja.

Popratno pismo

Popratno pismo mora sadržavati puni naziv članka, popis i potpisu izjavu svih autora da se radi o originalnom radu koji do danas nije objavljen, kao i da se slažu s njegovim sadržajem i da nisu u sukobu interesa. Nadalje, potrebno je navesti podatke o autoru za kontakt (ime i prezime, titule, naziv i punu adresu ustanove u kojoj radi i e-poštansku adresu).

Oblikovanje rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom ili engleskom jeziku u elektroničkom obliku (Word for Windows) pisan oblikom slova Times New Roman veličine 11 točkica. Rad ne bi trebao imati više od 15 stranica, tipkanih 1,5 proredom te rubom širine 2,5 cm sa svih strana. Smije imati do ukupno 10 slika i/ili tablica i do 50 navoda iz literature. Svaki rukopis izvornog rada mora sadržavati sljedeće sastavnice: naslovnu stranicu, proširene strukturirane sažetke na hrvatskom i engleskom jeziku, organizacijske sastavnice ovisno o vrsti znanstvenoga članka, priloge (slike i tablice) i popis literature. Prošireni strukturirani sažetak (naslov rada, autori, naziv i adresu ustanove, cilj, metode, rezultati, rasprava i zaključak) koji smije sadržavati do 600 riječi, treba napisati na engleskom jeziku ako je rad napisan na hrvatskom odnosno na hrvatskom ako je rad napisan na engleskom jeziku. Naslovna stranica sadrži: puni naslov rada, puna imena i prezimena svih autora (bez titula) nazine ustanova autora i do 6 ključnih riječi bitnih za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Izvorni radovi sadrže: uvod, cilj rada, metode rada, rezultate, raspravu, zaključke i literaturu. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratki opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podatci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada. Popis literature počinje na zasebnoj stranici s rednim brojevima prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus. Na posebnoj stranici prilaže se popis tablica s rednim brojem i naslovom te popratnim objašnjenjima ispod tablice kao i popis slika s rednim brojem i naslovom te popratnim opisom ili legendom ispod slike. Tablice moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i naslov. Prikazuju se posebno u svojoj datoteci u izvornom obliku i PDF formatu. Slike moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i ime

prvog autora rada. Prikazuju se zasebno u svojoj datoteci u JPEG ili TIF formatu razlučivosti ne manje od 300 dpi.

Upute za pisanje popisa literature

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 5 ili manje, ako ih je više, navedite prva 3 i dodajte: i sur.: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Članak sa znanstvenog skupa

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. U: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG (ur.). Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer, 2002; 182-91.

Članak objavljen u online znanstvenom časopisu

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. J Clin Invest [Internet]. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

Internetska stranica

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Baza podataka na internetu

Who's Certified [Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mart 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

Sofтвер (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Opće napomene

Autori rada mogu predložiti do 4 recenzenta s ekspertnim znanjem o tematici rada, a konačna odluka o izboru ovisi o uredničkom odboru. Svaki rad mora proći najmanje dvostruku anonimnu recenziju. Ako recenzenti predlaže određene promjene ili dopune rada, nepotpisana kopija recenzije dostavlja se autoru za kontakt radi konačne odluke o doradi teksta. Autor za kontakt dobiva probni otisk prihvaćenog rada na korekturu. Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Ako tiskanje rada zahtijeva veće troškove od uobičajenih Uredništvo časopisa može zatražiti od autora da sudjeluje u njihovom pokrivanju. Sadržaj Acta Medica Croatica može se reproducirati uz navod "preuzeto iz Acta Medica Croatica"

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Acta Medica Croatica publishes editorials, original research articles, guidelines, reviews, clinical observations, case reports, letters to the Editor, and book reviews, written in Croatian or English language. Besides regular issues, the journal publishes topical issues and supplements (related to congresses and symposia). Journal supplements are edited by guest editors, in line with the journal Instructions to Authors. Instructions to Authors are consistent with general requirements for manuscripts, agreed upon by the International Committee of Medical Journal Editors, available at www.icmje.org.

Manuscript submission

The manuscript and cover letter should be submitted in e-form, exclusively by e-mail, to the following e-address: actamedicacroatica@amzh.hr. Attachments should be identified by first author's name and description (e.g., Horvat-letter; Horvat-manuscript; Horvat-figures; Horvat-tables). Manuscripts that do not meet technical requirements will be returned to the author without considering its contents.

Cover letter

Cover letter should contain title of the manuscript, list and signed statement of all authors that the manuscript has not been published or submitted for publishing elsewhere, a statement that they have read the manuscript and approved its contents, and a statement that there is no conflict of interest. Data on the corresponding author should be provided including first and last name, degree, affiliation name and postal address, and e-address.

Preparation of manuscript

Manuscripts and all attachments are submitted in Croatian or English language in e-form (Word for Windows), font Times New Roman, font size 11, not more than 15 pages, 1.5 line spacing, with 2.5 cm left, right, top and bottom margins. The number of figures and/or tables is limited to 10 and the list of references to 50. The manuscript should be divided into the following sections: title page, summary in Croatian and English language, organizational sections depending on the type of manuscript, attachments (figures and tables), and list of references. If the paper is written in Croatian language, the extended structured summary (containing title of manuscript, author names, affiliation name and address, objective, methods, results, discussion and conclusion) of not more than 600 words should be written in English language, and *vice versa*. Title page: full title of the manuscript, first and last names of all authors (no degrees), names of all authors' affiliations, and up to 6 key words for fast identification and classification of the paper. Original research articles: introduction, aim, methods, results, discussion, conclusion and references. The introduction section briefly presents the problem of the study; the aim section gives short description of the study purpose. Methods should be so presented to enable reproducibility of the research described; widely known methods are not described but referred to by respective reference number. Generic names of drugs should be used (trade names can be written in parentheses with first letter capitalized). Results should be presented clearly and logically, and their significance demonstrated by appropriate statistical methods. In discussion section, the results obtained are presented and compared with current state-of-the-art in the field. Conclusions should be so structured to correspond to the study objective set above. The list of references should begin on a separate page and numbered in the order of their first citation in the text. References are cited according to the Vancouver style, with journal abbreviations as stated in Index Medicus. The list of tables with their numbers, titles and possible legend below tables, and the list of figures with their numbers, captions and possible legend below figures should be written on a separate page. Tables should be numbered consecutively and entitled;

tables are written each on a separate page and in PDF format. Figures should be numbered consecutively and marked with the first author's name; figures are presented in JPEG or TIF format, resolution no less than 300 dpi.

References – examples

Journal article (list all authors if there are 5 or less; list the first 3 authors and add et al. if there are 6 or more authors): Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica. 2000;53:151-5.

Journal supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica. 2001;55 (Suppl 1):47-9. (in Croatian)

Books and monographs

Guluyer AY, editor. Health Indicators. An International Study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Chapter in a book

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA, editor. Pathologic Physiology: Mechanism of Disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974;457-72.

Doctoral dissertation or MS thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive. Doctoral dissertation. Zagreb: School of Medicine, 1987; p. 127. (in Croatian)

Conference paper

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic Programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer, 2002;182-91.

Article in online journal

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest [Internet]*. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

Web site

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Database on the Internet

Who's Certified [Internet]. Evanston, IL: The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

Software

Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention, 1994.

General notes

Authors can suggest up to 4 reviewers with expert knowledge in the field of manuscript, however, final decision on the reviewers is on the Editorial Board. Each manuscript should undergo at least double anonymous peer reviewing. If reviewers suggest modifications or amendments to the manuscript, unsigned copy of the review is sent to the corresponding author for final decision on the manuscript revision. Corresponding author will receive page-proof version for approval. Editorial Board is not obliged to publish papers in the order of their receipt. If printing of a paper requires higher than usual expenses, Editorial Board can ask the authors to participate in the cost. The contents of Acta Medica Croatica can be reproduced with a note "taken from Acta Medica Croatica".

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia
Acta Med. Croatica • Vol. 73 (1) • pp 1-128 • Zagreb, March 2019.

Table of Contents

	Leading Article
3	Human microbiota and microbiome <i>I. Antal, M. Jelić, S. Sila, S. Kolaček, A. Tambić Andrašević</i>
	Original Paper
13	Outcome of kidney transplantation in patients with lupus nephritis – a single center experience and review of the literature <i>L. Katalinić, E. Eliasson, L. Gellineo, B. Anić, N. Bašić-Jukić</i>
	Reviews
19	Sexual side effects of antipsychotics <i>N. Mimica, S. Uzun, O. Kozumplik, M. Kušan Jukić, S. Drmić</i>
27	Management of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis <i>M. Glasnović, A. Včev, E. Horvatić, Ž. Kolak, V. Matijević, D. Gjoni, S. Gjoni, F. Gjoni</i>
37	Perioperative management of antiplatelet and anticoagulant medication <i>S. Došenović, N. Karanović</i>
43	Compassion as the added value of health care <i>I. Šklebar, D. Šklebar</i>
	Clinical Studies
49	Urinary tract infections in the elderly. The effect of reducing the age criteria in a geriatric service <i>L. V. Puerto Rodriguez, M. A. Rivero Navarro, S. D. Lopez Estrada, H. Mendieta Zeron</i>
57	Epidural adhesiolysis in the management of chronic low back pain in failed back surgery syndrome and in lumbar radicular pain: first year of experience at Pula General Hospital, Pula, Croatia – a randomized trial <i>L. Kalagac Fabris, A. Šuput, N. Gusić, P. Mamontov</i>
	Case Report
67	Turtle bites in Adriatic sea – report of four cases <i>M. Radosavljević, P. Milić, I. Radosavljević</i>
	Professional Paper
71	Chronic traumatic encephalopathy: diagnostic criteria and therapeutic models <i>V. Šeper, N. Nesić</i>
	Annotations
79	Fecal implantation – transfer of fecal microbosis <i>D. Štimac</i>
81	Do the benefits of aspirin exceed the risk of major bleeds in patients treated for primary prevention of cerebrovascular and cardiovascular disease? <i>P. Kes, V. Bašić Kes</i>
	Letter to the Editor
87	The share of patients on waiting list for kidney transplantation and related diseases – is there room for improvement? <i>N. Bašić-Jukić, B. Vujičić, J. Radić, Ž. Belavić, B. Kudumija, L. Katalinić, L. Jerin, S. Stipanić, B. Jelaković, D. Ljutić, S. Rački</i>
	Guidelines
89	Update on guidelines for acute stroke treatment by the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and the Croatian Stroke Society <i>V. Bašić Kes, I. Zavoreo, Z. Trkanjec, V. Supanc, T. Breitenfeld, A. Lovrenčić Huzjan, M. Roje Bedeković, M. Lisak, S. Bašić, S. Soldo Butković, M. Titlić, S. Tomasović, Lj. Čengić, B. Kovač, E. Jančić, D. Kadojić, D. Čerimagić, A. Alaksić Shihabi, D. Zadravec, V. Kalousek, K. Rotim, V. Demarin</i>
	Book Review
123	P. Kes, ed. Acute kidney injury <i>M. H. Polenaković</i>
126	Notes for Contributors

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 73 (1) • str. 1-128 • Zagreb, ožujak 2019.

Sadržaj

- Uvodnik**
3 Ljudska mikrobiota i mikrobiom
I. Antal, M. Jelić, S. Sila, S. Kolaček, A. Tambić Andrašević
- Izvorni rad**
13 Ishod transplantacije bubrega kod bolesnika s lupusnim nefritisom – iskustvo jednog centra i pregled literature (na engl.)
L. Katalinić, E. Eliasson, L. Gellineo, B. Anić, N. Bašić-Jukić
- Pregledi**
19 Seksualne nuspojave antipsihotika
N. Mimica, S. Uzun, O. Kozumplik, M. Kušan Jukić, S. Drmić
- 27 Upravljanje čimbenicima kardiovaskularnog rizika u reumatoidnom artritu**
M. Glasnović, A. Včev, E. Horvatić, Ž. Kolak, V. Matijević, D. Gjoni, S. Gjoni, F. Gjoni
- 37 Perioperacijski postupci kod bolesnika na antitrombocitnoj i antikoagulantnoj terapiji**
S. Došenović, N. Karanović
- 43 Suosjećajnost kao dodana vrijednost zdravstvene skrbi**
I. Šklebar, D. Šklebar
- Klinička istraživanja**
49 Infekcije mokraćnog sustava kod starijih osoba. Učinak smanjenja kriterija dobi u gerijatrijskoj službi (na engl.)
L. V. Puerto Rodriguez, M. A. Rivero Navarro, S. D. Lopez Estrada, H. Mendiesta Zeron
- 57 Epiduralna adhezoliza u liječenju kronične kralježničke boli kod sindroma neuspjele operacije kralježnice i kod lumbalne radikularne boli: jednogodišnje iskustvo u Općoj bolnici Pula (na engl.)**
L. Kalagac Fabris, A. Šuput, N. Gusić, P. Mamontov
- Prikaz bolesnika**
67 Ugrizi morskih kornjača u Jadranskom moru – prikaz četiri bolesnika
M. Radosavljević, P. Milić, I. Radosavljević
- Stručni rad**
71 Kronična traumatska encefalopatija: dijagnostički kriteriji i terapijski modeli
V. Šeper, N. Nesić
- Osvrti**
79 Fekalna implantacija – transfer fekalne mikrobiote
D. Štimac
- 81 Je li dobrobit od liječenja aspirinom u bolesnika koji ga uzimaju zbog primarne prevencije moždano- i srčanokrvožilnih bolesti veća od rizika krvarenja? (na engl.)**
P. Kes, V. Bašić Kes
- Pismo Uredniku**
87 Udio bolesnika na listi čekanja za transplantaciju bubrega i pridružene bolesti – ima li mjesta za poboljšanje?
N. Bašić-Jukić, B. Vujičić, J. Radić, Ž. Belavić, B. Kudumija, L. Katalinić, L. Jerin, S. Stipanić, B. Jelaković, D. Ljutić, S. Rački
- Smjernice**
89 Osuvremenjene smjernice za zbrinjavanje akutnog moždanog udara
Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za moždani udar
V. Bašić Kes, I. Zavoreo, Z. Trkanjec, V. Supanc, T. Breitenfeld, A. Lovrenčić Huzjan, M. Roje Bedeković, M. Lisak, S. Bašić, S. Soldo Butković, M. Titlić, S. Tomasović, Lj. Čengić, B. Kovač, E. Jančić, D. Kadojić, D. Čerimagić, A. Aleksić Shihabi, D. Zadravec, V. Kalousek, K. Rotim, V. Demarin
- Prikaz knjige**
123 P. Kes, ur. Akutno oštećenje bubrega
M. H. Polenaković
- 125 Upute autorima**