

## NACIONALNI VODIČ ZA ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR

Predsednik radne grupe za izradu vodiča:

*Prof. Dr Nadežda Čovičković-Šternić*, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

Sekretar radne grupe za izradu vodiča:

*Prof. Dr Ljiljana Beslač-Bumbaširević*, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

Članovi:

*Prof. Dr Marija Žarkov*, Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

*Prof. Dr Ranko Raičević*, Klinika za neurologiju, Vojnomedicinska akademija

*Prof. Dr Gordana Tončev*, Klinika za neurologiju, Klinički centar Kragujevac

*Prof. Dr Miroslava Živković*, Klinika za neurologiju, Klinički centar Niš

*Doc. Dr Dejana Jovanović*, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

*Doc. Dr Milena Šantrić-Milićević*, Institut za socijalnu medicinu, Medicinski fakultet Beograd

*Prim. Dr Dragana Nalić*, Dom zdravlja Voždovac, Beograd

*Dr. Sci med Aleksandra Pavlović*, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

## REČ AUTORA ...

Akutni moždani udar je bolest koja je treći uzrok smrti u svetu, a prvi u našoj sredini. Osim visokog stepena mortaliteta, to je i bolest sa najvećim stepenom invaliditeta u odnosu na sve druge neurološke bolesti, te stoga predstavlja ne samo medicinski već i socioekonomski problem. Takođe, vaskularna bolest mozga je i drugi uzrok demencije po učestalosti, odmah iza Alchajmerove bolesti.

AMU može biti ishemijski (u 75%-80%) ili hemoragijski (u 25% do 20% slučajeva).

Predmet ovog Vodiča jeste akutni ishemijski moždani udar (AIMU) zbog:

- velike učestalosti i etiološke raznovrsnosti,
- veoma raznolikog i neujednačenog terapijskog pristupa, što kao posledicu može imati različiti stepen mortaliteta i invaliditeta;
- novog doktrinarnog stava da se, zahvaljujući uvođenju nove terapijske rekanalizacione tehnike (trombolize) gde je važna determinišuća odrednica vreme, AIMU tretira kao urgentno stanje, slično akutnom infarktu miokarda i traumi.

Ideja je da se u ovom Vodiču iznesu dijagnostički i terapijski postupci, za koje je u kliničkoj praksi dokazana trenutno najbolja uspešnost ("na činjenicama zasnovana medicina").

Praksa formiranja nacionalnih vodiča postoji već više godina u Evropi, a u našoj sredini ovo je prvi unapređeni nacionalni vodič iz ove oblasti, koji se u osnovi bazira na informacijama iz evropskog i američkog vodiča za AIMU, ali je prilagodjen našim uslovima i specifičnostima.

## SADRŽAJ

1. CILJ Nacionalnog vodiča za AIMU
2. UVOD
  - 2.1. Definicija
  - 2.2. Klasifikacija
  - 2.3. Epidemiologija
  - 2.4. Faktori rizika
  - 2.5. Etiologija
  - 2.6. Patofiziologija
  - 2.7. Klinička simptomatologija
3. TRANZITORNI ISHEMIJSKI ATAK
4. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK
  - 4.1. Anamneza i neurološki pregled
  - 4.2. Vizualizacija moždane ishemije
    - 4.2.1. Kompjuterizovana tomografija mozga
    - 4.2.2. Magnetna rezonanca mozga
  - 4.3. Neurovaskularne metode
  - 4.4. Druge metode
5. PRIMARNA PREVENCIJA
  - 5.1. Arterijska hipertenzija
  - 5.2. Diabetes melitus
  - 5.3. Dislipidemija
  - 5.4. Pušenje cigareta
  - 5.5. Konzumiranje alkohola
  - 5.6. Modifikacija stila života (ishrana i fizička aktivnost)
  - 5.7. Supstitucionalna estrogenska terapija u postmenopauzi i oralni kontraceptivi
  - 5.8. Antitrombotička terapija
  - 5.9. Asimptomatska stenoza karotidne arterije
  - 5.10. Manje dokumentovani faktori rizika za AIMU
6. LEČENJE U AKUTNOJ FAZI AIMU
  - 6.1. Urgentni koncept lečenja i prehospitalne terapijske mere
  - 6.2. Hospitalno lečenje
    - 6.2.1. Službe i Jedicine za lečenje moždanog udara
    - 6.2.2. Terapijski pristup AIMU
      - 6.2.2.1. Opšte mere lečenja moždanog udara
      - 6.2.2.2. Rekanalizacija okludiranog krvnog suda i neuroprotektivna terapija
      - 6.2.2.3. Sprečavanje lečenja komplikacija od strane nervnog sistema

- 6.2.2.4. Sprečavanje lečenja komplikacija od strane ostalih sistema
- 6.2.2.5. Rana fizikalna terapija

## 7. SEKUNDARNA PREVENCIJA

- 7.1 Učestalost i posledice ponavljanja AIMU
- 7.2 Antiagregaciona terapija
  - 7.2.1. Aspirin
  - 7.2.2. Tienopiridini
  - 7.2.3. Aspirin/dipiridamol
  - 7.2.4. Primena kombinacije klopidogrel plus aspirin
  - 7.2.5. Izbor antiagregacionog leka
  - 7.2.6. Novi antiagregacioni lekovi
- 7.3. Antikoagulantna terapija
  - 7.3.1. Antikoagulantna terapija u ranoj fazi AIMU
  - 7.3.2. Antikoagulantna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU
  - 7.3.3. Novi antikoagulantni lekovi
- 7.4. Terapija arterijske hipertenzije u sekundarnoj prevenciji AIMU
- 7.5. Terapija dijabetesa melitusa u sekundarnoj prevenciji AIMU
- 7.6. Terapija hiperlipoproteinemije u sekundarnoj prevenciji AIMU
- 7.7. Hormonska supstitucionna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU
- 7.8. Prestanak pušenja u sekundarnoj prevenciji AIMU
- 7.9. Hirurške metode u sekundarnoj prevenciji AIMU
  - 7.9.1. Karotidna endarterektomija u sekundarnoj prevenciji AIMU
  - 7.9.2. Ekstrakranijalno – intrakranijalne anastomoze
  - 7.9.3. Karotidna angioplastika i stentovanje
  - 7.9.4. Ekstrakranijalna vertebrobasilarna bolest
  - 7.9.5. Intrakranijalna ateroskleroza
- 7.10. Dijetetski režim u sekundarnoj prevenciji AIMU
- 7.11. Poremećaji disanja povezani sa spavanjem u sekundarnoj prevenciji AIMU
- 7.12. Terapija patentnog foramena ovale u sekundarnoj prevenciji AIMU

## 8. LITERATURA

## 1. CILJEVI NACIONALNOG VODIČA ZA AIMU

- Osnovni cilj Nacionalnog vodiča za AIMU jeste smanjenje incidence, mortaliteta i stepena invaliditeta, kao i skraćenje vremena hospitalizacije bolesnika sa AIMU, što sve ima, pored medicinskog i veliki socioekonomski značaj.
- Drugi cilj Nacionalnog vodiča za AIMU jeste formiranje jedinstvenog dijagnostičkog i terapijskog pristupa bolesnicima sa ishemijskom bolešću mozga (AIMU i TIA) na teritoriji cele Srbije.
- U sadašnjoj preplavljenosti brojnim informacijama, lekaru–praktičaru predstavlja problem da izabere pravo rešenje, te Vodič treba da pruži sigurnost pravilnog izbora i najadekvatnijeg postupka u datim okolnostima.
- Nacionalni vodič za AIMU predstavlja vid kontinuirane medicinske edukacije koja će se obavljati kroz proces implementacije specijalistima neurolozima, urgentne i opšte medicine, kao i specijalistima interne medicine u sredinama gde nema neurološke službe.

## 2. UVOD

Moždani udar (MU) je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svetu (ESO 2008). Postoje velike razlike u incidenciji, prevalenciji i mortalitetu između istočnih i zapadnih zemalja Evrope. To se pripisuje razlici u faktorima rizika, sa neregulisanom hipertenzijom i drugih faktora rizika, čija je posledica značajno teži oblik MU. MU je u isto vreme drugi najčešći uzrok demencije, najčešći uzrok epilepsije u starijih i čest uzrok depresije (ESO 2008).

### 2.1. Definicija

Akutni moždani udar (AMU) se definiše kao fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije, koji naglo nastaje, traje duže od 60 minuta, a posledica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom.

### 2.2. Klasifikacija

U zavisnosti od mehanizma nastanka AMU se može klasifikovati u dve velike grupe:

- Akutni ishemijski moždani udar (AIMU) kao posledica okluzije krvnog suda bilo trombozom ili embolijom, koji je značajno češći i javlja se u oko 75-80% bolesnika, i
- Akutni hemoragijski MU koji može biti u vidu intracerebralne (ICH) ili subarahnoidalne hemoragije (SAH), a koji se javlja u preostalih 20-25% bolesnika.

Postoje i novije klasifikacije koje osim navedenih ishemijskih i hemoragijskih (arterijskih) MU, ubrajaju i cerebralne venske tromboze kao i infarkte kičmene moždine (Amarenco i sar. 2009).

### 2.3. Epidemiologija

AMU je treći uzrok smrti u razvijenim zemljama sveta, posle kardiovaskularnih i malignih bolesti, a drugi uzrok smrti u celom svetu. Procenjuje se da u SAD ima oko 700000 obolelih svake godine, da se svakih 45 sekundi jedna osoba razboli od MU, a svaka tri minuta jedna umre od iste bolesti (Demaerschalk 2003).

*Incidencija AMU* varira u različitim zemljama i iznosi oko 100 do 300 novih slučajeva na 100000 stanovnika godišnje. Incidenca raste sa godinama starosti sa specifičnom stopom mortaliteta koja se udvostručava na svakih deset godina, posle 55 godine starosti.

*Prevalencija AMU* se kreće od oko 600 obolelih na 100000 stanovnika u razvijenim zemljama do čak 900 u nerazvijenim zemljama.

U Sjedinjenim američkim državama je procenjeno da ima 6,4 miliona ljudi koji su preživeli MU, da godišnje oko 795.000 ljudi doživi MU, od čega je za 610.000 ljudi to bio prvi atak odnosno, da se svakih 45 sekundi jedna osoba razboli od MU, kao i da svaka tri minuta jedna umre od iste bolesti.

*Mortalitet* varira od 63,5 do 273,4 smrtnih slučajeva na 100000 stanovnika godišnje. Najveći stepen mortaliteta je prisutan u prvih mesec dana bolesti i iznosi čak do 22,9% (Feigin i sar. 2003) Najveći stepen mortaliteta je prisutan u prvih mesec dana bolesti i iznosi čak do 22,9%. Ineressantno je da žene čine 43% obolelih od AMU ali se na njih odnosi čak 62% smrtnih slučajeva (što je posledica činjenice da žene duže žive).

**Podaci u Srbiji** pokazuju da je od ukupnog broja smrtnih ishoda u 2003. godini AMU bio prvi uzrok smrti kod žena (12,44% muškaraca i čak 18,38% žena), a 2002 godine prvi uzrok smrti u hospitalnim uslovima (Atanasković-Marković i sar. 2003). a u 2009. godini je bio drugi uzrok od ukupnog broja smrtnih ishoda u populaciji (I63 i I64 MKB 10 revizija).

Osim što se radi o bolesti sa veoma visokim stepenom mortaliteta, podjednako je ozbiljna i činjenica da je ovo neurološka bolest sa najvećim stepenom invaliditeta. Računa se da se oko polovine svih preživelih vrati nekoj vrsti zaposlenja, a da oko 20-30% nije sposobno za preživljavanje bez pomoći drugog lica .

Osim što ovo dramatično remeti život u porodici i okruženju bolesnika, to predstavlja i veliko materijalno opterećenje za društvenu zajednicu, pa se računa da troškovi lečenja jednog bolesnika sa AMU tokom čitavog njegovog života (računajući hospitalizaciju, rehabilitaciju, odsustvovanje sa posla) iznosi od 59 800 \$ do 230 000 \$ (Feigin i sar. 2003).

Gledano sa stanovišta zdravstvenog sistema i ekonomije zemlje, iako su troškovi međunarodno slabo uporedivi, indirektni troškovi mogu značajno da premaše direktne troškove pružanja zdravstvene zaštite. Na primer, u Velikoj Britaniji su ukupni godišnji troškovi zbog MU procenjeni na 7 milijardi funti, od čega direktni troškovi za zdravstvenu zaštitu iznose 2,8 milijarde funti, a indirektni 50% više (2,4 milijarde funti porodični troškova kućne nege i 1,8 milijardi funti zbog neproduktivnosti i nesposobnosti).

Tokom poslednjih deset godina objavljene su mnoge smernice i preporuke za menadžment bolesnika sa MU, a nedavno ažurirana Helsingburška deklaracija se fokusirala na profesionalne standarde zdravstvene zaštite od MU i istraživanja potreba u Evropi (ESO 2008). Budući fokus u radu Svetske organizacije za MU, uz podršku Evropske organizacije za MU - ESO i drugih nacionalnih i regionalnih društava za MU, biće globalna harmonizacija vodiča za MU (ESO 2008).

## 2.4. Faktori rizika

Faktori rizika za nastanak AIMU, koji su istovremeno i faktori rizika za aterosklerozu, mogu se podeliti na faktore na koje se ne može uticati i faktore na koje se može uticati (**Tabela 1**).

Tabela 1. Faktori rizika za AIMU	
<b>A. Faktori rizika na koje se ne može uticati</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pol</li> <li>▪ starost</li> <li>▪ rasa i etnička pripadnost</li> <li>▪ hereditet</li> </ul>
<b>B. Faktori rizika na koje se može uticati</b>	<p><i>a) dobro dokumentovani faktori rizika</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hipertenzija</li> <li>▪ dijabetes melitus i poremećaji glikoregulacije (hiperinsulinemija i insulin rezistencija)</li> <li>▪ pušenje cigareta</li> <li>▪ dislipidemija</li> <li>▪ fibrilacija pretkomora</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ drugi kardiološki poremećaji</li> </ul> <p><i>b) potencijalni faktori rizika koji su manje dokumentovani</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gojaznost</li> <li>▪ fizička inaktivnost</li> <li>▪ način ishrane</li> <li>▪ zloupotreba alkohola</li> <li>▪ hiperhomocisteinemija</li> <li>▪ supstituciona terapija hormonima</li> <li>▪ upotreba oralnih kontraceptiva</li> </ul>
--	--

### **A. Faktori rizika na koje se ne može uticati**

U faktore rizika na koje se ne može uticati ubrajaju se:

- **pol** - epidemiološke studije su pokazale da muškarci oboljevaju češće nego žene u svim starosnim grupama, ali je smrtnost veća kod žena.
- **starost** - AIMU značajno raste sa godinama starosti; rizik od novog AIMU duplira se u svakoj novoj dekadi života posle 55 godine.
- **rasa i etnička pripadnost** - pripadnici crne rase pokazali su gotovo dva puta veću učestalost AIMU u odnosu na pripadnike bele rase u mnogim studijama što se delom može objasniti i većom incidencom nekih drugih faktora rizika u crnoj populaciji.
- **hereditet** - pozitivna porodična anamneza povezana je sa povišenim rizikom od AIMU što može biti posredovano različitim mehanizmima, interakcijom genetskih faktora, faktora sredine i stila života.

### **B. Faktori rizika na koje se može uticati**

Faktori rizika na koje se može uticati mogu se podeliti na faktore rizika koji su dobro dokumentovani i na potencijalne faktore rizika koji su manje dokumentovani.

*U dobro dokumentovane faktore rizika ubrajaju se:*

- **hipertenzija** - osobe koje imaju hipertenziju imaju tri puta veći rizik od AIMU; incidenca AIMU raste sa povećanjem i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, a terapija hipertenzije redukuje rizik od nastanka AIMU za 36%-42%.
- **dijabetes melitus i poremećaji gikoregulacije** (hiperinsulinemija i insulin rezistencija) - incidenca AIMU raste sa povećanjem glikemije tako da je dva puta veća kod dijabetičara u odnosu na bolesnike sa graničnim vrednostima glikemije; na žalost, studije nisu pokazale da dobra kontrola glikemije redukuje rizik od AIMU.
- **pušenje cigareta** - povezano je sa 50% većim rizikom od AIMU i kod žena i kod muškaraca u svim starosnim grupama; rizik je dva puta veći kod strasnih pušača u odnosu na osobe koje povremeno puše; prekid pušenja vraća rizik na uobičajeni za populaciju za dve do pet godina).
- **dislipidemija** ili abnormalnosti serumskih lipida (trigliceridi, holesterol, LDL i HDL) - nije pokazana direktna povezanost sa AIMU kao što je pokazana sa koronarnom bolešću; ipak, korekcija ovog poremećaja lekovima znatno redukuje rizik od AIMU.
- **fibrilacija pretkomora** - smatra se da je 20% AIMU uzrokovano embolizacijom kardiogenog porekla; fibrilacija pretkomora je veoma značajan faktor rizika, jer je odgovorna za nastanak gotovo 50% AIMU; oko dve trećine AIMU koji nastaje kod



bolesnika sa fibrilacijom pretkomora su kardioembolični MU; antikoagulantna terapija kod bolesnika sa fibrilacijom pretkomora znatno redukuje rizik od nastanka AIMU.

- **drugi kardiološki poremećaji** (dilatativna kardiomiopatija, prolaps mitralne valvule, endokarditis, veštačke valvule, intrakardijalni kongenitalni defekti) - su značajni faktor rizika za AIMU; akutni infarkt miokarda je takođe udružen sa pojavom AIMU.

*U potencijalne faktore rizika koji su manje dokumentovani ubrajaju se:*

- **gojaznost** - definisana kao indeks telesne mase veći od  $30 \text{ kg/m}^2$ , predisponira pojavu AIMU, ali je ona često povezana sa starijim životnim dobom, hipertenzijom, dijabetesom i dislipidemijom.
- **fizička inaktivnost** - protektivni efekti fizičke aktivnosti pokazani su kod bolesnika sa AIMU, ali oni delom mogu biti i posledica protektivnih efekata fizičke aktivnosti na druge faktore rizika.
- **način ishrane** - povezanost specifične ishrane i rizika od AIMU nije sasvim jasna; ima podataka da pravilna ishrana sa bar 5 obroka koji sadrže voće i povrće može redukovati rizik od nastanka AIMU.
- **zloupotreba alkohola** - efekti konzumiranja alkohola kao faktora rizika za AIMU su kontroverzni i verovatno zavisni od doze; alkoholičari su u povećanom riziku od pojave AIMU u svim starosnim grupama.
- **hiperhomocisteinemija** - najčešći uzrok hiperhomocisteinemije je smanjeno unošenje vitamina B<sub>12</sub> i folne kiseline i takvi bolesnici su u povećanom riziku od AIMU.
- **supstitucionna terapija hormonima** - povezana je sa povećanim rizikom od AIMU ali su neophodna dalja istraživanja.
- **upotreba oralnih kontraceptiva** - takođe je povezana sa povećanim rizikom od AIMU pa se njihova upotreba ne savetuje, ako već postoje drugi faktori rizika.
- Postoje podaci i o drugim mogućim faktorima rizika kao što su poremećaji disanja u toku sna (sleep apnea i dr.), i konzumiranje droga (amfetamin, kokain i heroin) .

Interesantna je analiza populacionih studija Svetske Zdravstvene Organizacije od 1970. do 2008. godine koja je pokazala sniženje incidence AMU u razvijenim zemljama od 42%, a više od 100% povećanje incidence u srednje razvijenim i nerazvijenim (siromašnim zemljama). Iznenadjenje je predstavljala činjenica da je prevalenca faktora rizika jasno veća u razvijenim zemljama (šećerna bolest, hipertenzija, gojaznost...), ali se ovi faktori rizika bolje leče i kontrolišu, tj. primarna zdravstvena zaštita je značajno bolja, i postoje jasno definisani, agresivni preventivni programi. Zaključak ove analize je da je nacionalni dohodak po glavi stanovnika najjači prediktor učestalosti razboljevanja i mortaliteta od AMU. Zanimljiva je i konstatacija da i pored značajno većeg broja bolesnika sa AMU u srednje razvijenim i nerazvijenim zemljama (Istočna Evropa, severna Azija, centralna Afrika u južni Pacifik) u njima postoji neglekt za AMU!!! (Johnston i sar. 2009).

## 2.5 ETIOLOGIJA

Iako je biohemijski proces ishemijskog oštećenja mozga uniforman, postoji veoma veliki broj različitih uzroka nastanka AIMU (Tabela 2).

**Tabela 2.** Etiologija AIMU

<b>1. Ateroskleroza velikih arterija</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sa stenozom</li> <li>• bez stenoze</li> </ul>
<b>2. Kardioembolizacija</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atrijalna fibrilacija</li> <li>• mitralna stenoza</li> <li>• veštačka valvula</li> <li>• tromb u levoj komori</li> <li>• atrijalni miksom</li> <li>• infektivni endokarditis</li> <li>• dilatativna kardiomiopatija</li> <li>• marantički endokarditis</li> </ul>
a) Bolesti srca sa velikim rizikom za embolizaciju	
b) Bolesti sa manjim rizikom od embolizacije	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prolapsus mitralne valvule</li> <li>• teška mitralna kalcifikacija</li> <li>• prolazni foramen ovale</li> <li>• atrijalna septalna aneurizma</li> <li>• kalcifikovana aortna stenoza</li> <li>• akinetski deo zida leve komore</li> <li>• ateromatoza aortnog luka</li> </ul>
<b>3. Bolest malih arterija (lakune)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mali infarkti (3-15mm) u vaskularnoj teoriji dubokih perforantnih grana kod bolesnika sa hipertenzijom ili kardioembolizacijom, infektivnim arteritisima i sl.</li> </ul>
<b>4. Drugi utvrđeni uzroci</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neaterosklerotske arteopatije (neinflamatorne i inflamatorne)</li> <li>• hiperkoagulabilna stanja</li> <li>• druge hematološke poremećaje (naledne i stečene)</li> <li>• antifosfolipidni sindrom</li> <li>• migrena, MELAS, vazospazam kod SAH, sistemska hipotenzija, konzumiranje alkohola, narkomanija, trudnoća i puerperijum</li> </ul>
<b>5. Neutvrđen uzrok</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nisu sprovedeni svi neophodni dijagnostički postupci</li> <li>• istovremeno postojanje više mogućih uzroka</li> <li>• nepoznat uzrok</li> </ul>

## **2.6. PATOFIZIOLOGIJA**

Smanjeno snadbevanje krvlju pojedinih regiona mozga, koje može biti posledica zapušnja krvnog suda ili hipoperfuzije, dovodi do smrti neurona u zoni infarkta u roku od nekoliko minuta. Regija koja okružuje infarktenu zonu se naziva penumbra i u njoj su neuroni afunkcionalni, ali još uvek viabilni. Cilj svih terapijskih pokušaja u lečenju AIMU je održavanje viabilnosti ovih neurona. Međutim, nepovoljne okolnosti dovode do transformacije neurona penumbre u infarkt usled sekundarnog neuronalnog oštećenja (ESO 2008)

## **2.7. KLINIČKA SIMPTOMATOLOGIJA**

AIMU je bolest koju karakteriše nagli početak i brzi razvoj fokalnih neuroloških simptoma. Značajno ređe se simptomatologija razvija sporo, progredijentno ili stepenasto.

Većina bolesnika je svesna na početku bolesti, mada infarkti u području vaskularizacije arterije bazilaris mogu dati poremećaj stanja svesti na samom početku bolesti. Veliki hemisferni infarkti ili infarkti u predelu malog mozga mogu dati izmenjeno stanje svesti koje se progresivno razvija kod u početku svesnog bolesnika, a koje je posledica razvoja masivnog moždanog edema koji dovodi do pritiska na moždano stablo.

Glavobolja ima oko 25% bolesnika, a povraćanje i mučnina mogu da je jave kod infarkta u zadnjoj lobanjskoj jami.

Klinička simptomatologija AIMU je prikazana na *Tabeli 3* (Adams i sar. 2003).

**Tabela 3.** Najčešća klinička simptomatologija kod bolesnika sa AIMU

<b>1. Leva (dominantna hemisfera) - hemisferni ili kortikalni infarkti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afazija</li> <li>• Desnostrana hemipareza (plegija)</li> <li>• Desnostrani gubitak senzibiliteta</li> <li>• Desnostrani prostorni neglect</li> <li>• Desnostrana homonimna hemianopsija</li> <li>• Poremećaj konjugovanog pogleda udesno (devijacija glave i bulbusa ulevo, bolesnik gleda u žarište)</li> </ul>
<b>2. Desna (nedominantna hemisfera) -hemisferni ili kortikalni infarkti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Levostrana hemipareza (plegija)</li> <li>• Levostrani gubitak senzibiliteta</li> <li>• Levostrani prostorni neglect</li> <li>• Levostrana homonimna hemianopsija</li> <li>• Poremećaj konjugovanog pogleda ulevo) devijacija glave i bulbusa udesno, bolesnik gleda u žarište)</li> </ul>
<b>3. Subkortikalni infarkti hemisfera ili moždanog stabla</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Čista motorna ili čista senzitivna hemipareza (plegija)</li> <li>• Dizartrija, uključujući i sindrom dizartrije sa nespretnom rukom</li> <li>• Ataksična hemipareza</li> <li>• Nema nenormalnosti kognitivnih funkcija, govora i vida.</li> </ul>
<b>4. Infarkti moždanog stabla</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motorni ili senzorni gubitak u sva četiri ekstremiteta</li> <li>• Alterni sindromi</li> <li>• Poremećaj konjugovanog pogleda</li> <li>• Nistagmus</li> <li>• Ataksija</li> <li>• Dizartrija</li> <li>• Disfagija</li> </ul>
<b>5. Infarkti malog mozga</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipsilateralna ataksija ekstremiteta</li> <li>• Ataksija hoda i stajanja</li> </ul>

Da bi mogao da se prati razvoj neurološke simptomatologije, kao i da se donesu odluke o primeni trombolitičke terapije neophodno je neurološku simptomatologiju skorovati i u tu svrhu je za sada najpogodnija NIHSS skala (*Tabela 4*) (European Stroke Executive Committee 2003, Adams i sar. 2003).

Isti princip se odnosi i na bolesnike sa izmenjnim stanjem svesti, kod kojih je neophodno odrediti Glazgov koma skor (GKS) (*Tabela 5*).

**Tabela 4.** NIHSS skala

<b>1.a Stanje svesti</b> (skorovati „3“ kada ne postoje reakcije na bol osim automatizma)	0 – budan 1 - somnolentan, budi se na laku stimulaciju
---	---

	2 - sopor 3 – koma
<b>1.b Stanje svesti – Pitanja</b> (koji je mesec; koliko je star; Ne pružati verbalnu ili neverbanu pomoć) (kod kome, sopora ili afazije bez razumevanja skorovati „2“;ko intubacije, teške dizartrijske, govor, barijere, ali bez afazije skorovati „1“)	0 – tačno odgovara 1 – na 1 tačno odgovara 2 – netačno odgovara
<b>1.c Stanje svesti – Nalozi</b> (otvaranje/zatv. očiju, otvaranje/zat.šake) (ukoliko postoji amputacija, drugi razlozi fizičke nemogućnosti izvođenja naloga, dati drugu jednostavnu radnju; kod kome skorovati „3“)	0 – tačno izvrša 1 – jedan tačno izvršava 2 – netačno izvršava oba naloga
<b>2. Pokreti bulbusa</b> (kod besvesnog stanja uočiti refleksne pokrete očiju) (kod izolovanih lezija III, IV, VI skorovati „1“)	0 – normalni 1 – paraliza pogleda 2 – paraliza i devijacija pogleda
<b>3. Širina vidnog polja</b> (kada nema saradnje proveriti sa naglim upadom prsta u vidno polje; kod kome skorovati „3“; kod postojanja niglektu skorovati „1“)	0 - normalno 1 – parcijalna hemianopsija 2 – potpuna hemianopsija 3 – slepilo
<b>4. Mimična motorika</b> (kod potpune unilaterne centralne lezije skorovati „2“;kod kome,bilateralne centralne lezije, kod uni i bilat. periferne paralize skorovati „3“)	0 – normalna 1 - minimalna pareza 2 – parcijalna pareza 3 – kompletna paraliza
<b>5.a Motorika</b> – počinje se sa neparetičnom stranom – <b>leva ruka</b> (test tonjenja – kod sedećih bolesnika podići ekstenziranu ruku za 90°, a kod ležećih bolesnika za 45° od kreveta; glasno ili prstima brojati sekunde) (kod kome skorovati „4“; kod amputacije i slično skorovati „0“)	0 – bez tonjenja posle 10s 1 – pronacija i tonjenje u 10s, ali ne dotiče krevet 2 – ruka tone do dreveta, ali moguć otpor 3 – ruka pada, nema otpora, minimalan pokret 4 – bez pokreta
<b>5.b Motorika</b> – <b>desna ruka</b> (test tonjenja – kao kod leve ruke)	0 – bez tonjenja posle 10s 1 – pronacija i tonjenje u 10s, ali ne dotiče krevet 2 – ruka tone do dreveta, ali moguć otpor 3 – ruka pada, nema otpora, minimalan pokret 4 – bez pokreta
<b>6a. Motorika</b> – počinje se sa neparetičnom stranom – <b>leva noga</b> (test tonjenja- podignuti ekstenziranu nogu za 30° od kreveta; glasno ili prstima brojati sekunde) (kod kome skorovati „4“; kod amputacije i slično skorovati „0“)	0 – bez tonjenja posle 5 s 1 – tonjenje unutar 5-10s, noga ne dotiče krevet 2 – noga tone, ali moguć otpor 3 – noga pada, nema otpora, minimalni pokret 4 – bez pokreta
<b>6.b Motorika</b> – <b>desna noga</b> (test tonjenja – kao kod leve noge)	0 – bez tonjenja posle 5 s 1 – tonjenje unutar 5-10s, noga ne dotiče krevet 2 – noga tone, ali moguć otpor 3 – noga pada, nema otpora, minimalni pokret 4 – bez pokreta

<p><b>7. Ataksija ekstremiteta</b> (Test prst-nos-prst i peta-koleno, skoruju se obe strane) (kod hemipareze postojanje ataksije se ocenjuje kada je ona izraženija nego što je pstojeća slabost; kod amputacije, hemiplegije i kome kkorovati „0“)</p>	<p>0 – ne postoji 1 – postoji na ruci ili nozi 2 – i na ruci i na nozi Zahvaćen ekstremitet: - leva ruka – desna ruka - leva noga – desna noga</p>
<p><b>8. Senzibilitet</b> (ako bolesnik ne saraduje ocenjuje se reakcijana bol; ako postoji senzitivna polineuropatija ne ocenjuje se) (kod sopora ili afazijeskoruje se „0“ ili „1“, kod lezija moždanog stabla, kvadriplegije i kome skorovati „2“)</p>	<p>0 – noramlan 1 – lakši ispad, spontana utrnulost 2 – teži ispad, postoji hipestezija</p>
<p><b>9. Govor</b> (ocenjuje se spontani govor, razumevanje naloga, imenovanje predmeta i čitanje; ako postoji neka slika u sobi da je opiše; ako je intubiran i slično traži se da piše) (kod kome skorovati „3“)</p>	<p>0 – nema afazije 1 – blaga do umerena disfazija (oskudeva u rečima, složenije naloge ne razume) 2 – teška disfazija (fragmentovan govor, znatno otežana komunikacija i razumevanje) 3 – globalna afazija, mutističnost</p>
<p><b>10. Dizartrija</b> (kod intubacije ili slično skorovati „0“, kod mutizma ili kome skorovati „3“)</p>	<p>0 – ne postoji 1 – blaga do umerena 2 – teška (govor nerazumljiv)</p>
<p><b>11. Fenomen neglekta</b> (istovremeno vizuelna, auditivna ili taktilna stimulacija sa obe strane) (kod kome skorovati „2“)</p>	<p>0 – ne postoji 1 – parcijalni neglect (audit.vizuel. taktil. ili telesni) 2 – potpuni neglect za sve modalitete</p>

**Tabela 5.** Glazgov koma skala (GKS)

<b>OTVARANJE OČIJU</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nikad.....</li> <li>• Na bolnu draž.....</li> <li>• Na verbalnu stimulaciju.....</li> <li>• Spontano.....</li> </ul>	1 2 3 4
<b>NAJBOLJI VERBALNI ODGOVOR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nema odgovora.....</li> <li>• Nerazumljivi zvuci.....</li> <li>• Neprikladne reči.....</li> <li>• Razgovara, dezorijentisan.....</li> <li>• Normalan.....</li> </ul>	1 2 3 4 5
<b>NAJBOLJI MOTORNI ODGOVOR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nema odgovora.....</li> <li>• Decerebraciona rigidnost.....</li> <li>• Dekortikaciona rigidnost.....</li> <li>• Fleksiono povlačenje.....</li> <li>• Lokalizuje bol.....</li> <li>• Izvršava naloge.....</li> </ul>	1 2 3 4 5 6

### 3. TRANZITORNI ISHEMIJSKI ATAK

Nova predložena definicija uzima u obzir da je TIA patofiziološki entitet sa prolaznim simptomima i bez trajnog oštećenja moždanog tkiva u smislu infarkta mozga: **TIA je prolazna epizoda neurološke disfunkcije uzrokovana fokalnom ishemijom mozga, kičmene moždine ili retine, bez akutne infarkcije u trajanju do 60 minuta.** [Easton i sar. 2009). Osnovna činjenica koja ide u prilog ovoj definiciji jeste činjenica da ne postoji definisano vreme koje može sa dovoljnom sigurnošću da odvoji simptomatski incident sa i bez tkivnog oštećenja odn. infarkta mozga.

U TIA se neuroimodžing procedurama ne registruje prisustvo akutnog infarkta mozga. Naime, savremenim neuroimidžing procedurama (diffusion weighted imaging, DWI-MR) je pokazano prisustvo infarktnih zona u mozgu bolesnika koji su imalu tranzitorni ishemijski atak koji je trajao duže od 60 min (Inatomi i sar. 2004).

Ranija definicija po kojoj TIA traje do 24 sata je napuštena, jer su neurološki deficiti koji su trajali duže od 60 minuta uglavnom posledica definitivne infarktne lezije koja se može videti CT (kompjuterizovana tomografija) ili MR (magnetna rezonanca) pregledom, a najčešće specijalnim modalitetima MR pregleda kao što je DWI MR. »Krešcendo TIA« je termin za dva ili više ataka unutar 24 sata i ovakvo stanje zahteva hitnu terapiju.

Uzroci za nastanak TIA su hipoperfuzija i mikroembolija. TIA nastaje naglo, uglavnom bez provokacija i često prethodi IMU (2-5% bolesnika sa TIA dobija AIMU u periodu od mesec dana).

Za vreme TIA naglo nastaje fokalni neurološki deficit, a simptomi su najčešće negativni, tj. predstavljaju gubitak funkcije (monokularni gubitak vida, hemipareze, disfazije...). Prisustvo hemipareza, monopareza i ispada viših kortikalnih funkcija, naročito ako traju duže od 60

min sugeriše pre AIMU nego TIA (Inatomi i sar. 2004). Prisustvo pozitivnih simptoma (nevoljni pokreti, oscilirajući vizuelni simptomi...), najčešće se ne javljaju kod TIA.

Epizoda sa progresijom neuroloških simptoma u vremenu ili »maršom«, najverovatnije nije TIA, kao ni izolovani vertigo (bez drugih pratećih neuroloških simptoma).

*Bolesnike sa tranzitornom ishemijom treba ispitivati kao i bolesnike sa AIMU, a hospitalizuju se bolesnici koji:*

- imaju više od 4 epizode TIA tokom poslednje dve nedelje
- imaju srčano poreklo embolusa i značajne kardijalne faktore rizika (atrijalnu fibrilaciju, veštačku valvulu, intrakardijalni tromb ..)
- imaju izražen neurološki deficit (hemiplegija, afazija)
- imaju krešćendo TIA

Novi koncept tranzitornog ishemijskog ataka (TIA) koji proizilazi iz činjenica o njegovom značaju kao prediktora IMU, podrazumeva koncept urgentnog zbrinjavanja pacijenata sa TIA.

TIA i IMU imaju iste patofiziološke mehanizme nastanka, dele istu dijagnostičku evaluaciju i tretman, kao i mere primarne i sekundarne prevencije. Otuda se preporuke za TIA i tzv. mali MU (minor stroke, NIHSS ≤ 4) ne razlikuju značajno u aktuelnim vodičima (ESO 2008, Furie isar. 2011, NICE 2008).

### **Epidemiologija**

Procene o incidenciji i prevalenciji TIA su okvirne iz dva osnovna razloga: koriste se različite definicije TIA, a neprepoznavanje simptoma TIA je činjenica koja važi kako za laike, odn. stanovništvo, tako i za zdravstvene radnike u celom svetu. Procenjuje se da su 7-40% pacijenata koji su dobili MU imali prethodnu epizodu TIA. (Bogousslavsky i sar. 1988). Pri tome, bolesnici sa aterotromboznim definitivnim MU su u čak 50% slučajeva imali prethodnu TIA.

TIA i MU ne dele, međjutim, isti rizik od MU. Nova saznanja ukazuju na rani rizik od MU nakon TIA. Rizik je najveći unutar 24-48h od incidenta i iznosi do 5% [Easton i sar. 2009]; unutar 7 dana do 10%, a unutar 30 dana do 14%. Bolesnici sa TIA imaju rizik od 13,7% da unutar 90 dana dožive ponovljenu TIA, kao i značajan rizik od kardiovaskularnih incidenata od 2,6% unutar 90 dana.[Easton i sar. 2009] U periodu od 5 godina bolesnici sa TIA imaju približno isti rizik od infarkta miokarda i nagle srčane smrti, kao i od MU.

**Dijagnoza** TIA nije jednostavna. TIA imaju širok spektar simptoma sa širokom diferencijalnom dijagnozom. **Dijagnoza je po pravilu retrospektivna, odnosno retko se dešava da bolesnik ima tegobe tokom pregleda.** Zbog toga je vrlo važno uzeti dobru anamnezu, kako od bolesnika tako i od svedoka, te obratiti pažnju na simptome, okolnosti njihovog javljanja i vreme pojavljivanja odnosno razvoj (sukcesivno ili zajedno).

### **Stratifikacija rizika**

**U novom konceptu TIA kao urgentnog stanja, nametnula se potreba za stratifikacijom rizika od mogućeg MU na 3 nivoa dijagnostičke evaluacije pacijenata: klinička procena, procena parenhimatoznog oštećenja, te procena vaskularnog statusa. Usavršavaju se dijagnostički alati sa ciljem identifikacije pacijenata koji će imati najveći rizik od MU unutar 7 dana od TIA.**

Klinička procena rizika danas podrazumeva upotrebu **kliničkih skorova** od kojih je u najširoj upotrebi ABCD2 skor za procenu rizika unutar 7 dana od TIA.[Johnston i sar. 2007]

ABCD2 skor: A-age >60 god-1 poen  
B- blood pressure –arterijski pritisak: sistolni > 140 i/ili dijastolni > 90 -1 poen  
C- clinical features-klinički simptomi: hemipareza/plegija-2 poena, smetnje govora bez pareze-1 poen  
D- duration of symptoms-trajanje simptoma: > 60min-2 poena, 10-59min-1 poen  
D2- dijabetes

Na osnovu rezultata skora bolesnici se mogu svrstati u 3 grupe: 0-3 poena-mali rizik od MU; 4-5 poena- srednji rizik; 6-7 poena-visok rizik

Prednosti ABCD2 skora su jednostavnost, primenjivost i nezavisnost. Činjenica je da je ovaj skor najbolji predskazatelj rizika unutar nedelju dana od TIA, kao i da je dobar predskazatelj velikog MU. To znači da je pored dijagnostičkog i prognostički pokazatelj. Ove činjenice mu daju na važnosti upravo tamo gde se i primenjuje- u prijemnim ambulancama urgentnih centara odn. neuroloških klinika.

U daljoj dijagnostičkoj evaluaciji pacijenata sa TIA potrebno je utvrditi odn. isključiti **postojanje parenhimatoznog oštećenja** neurovizuelizacionim metodama. Primena CT mozga je dovoljna za isključivanje mogućih nevaskularnih uzroka tranzitornih neuroloških simptoma, ali nije dovoljna za procenu stepena rizika od MU. MRI mozga sa metodom DWI, kojom se prikazuje akutno ishemijsko oštećenje već nakon 10-15 min. od nastanka, je metoda koja je pružila novi uvid u dijagnozu i prognozu pacijenata sa TIA.[Messe i sar. 2008]. Meta analiza više studija je pokazala da nešto više od trećine pacijenata sa TIA (39%) ima pozitivnu leziju na DWI.[Easton i sar. 2009] DWI lezije pozitivno koreliraju sa: višim kliničkim ABCD2 skorom(motornim deficitom, afazijom); dužim trajanjem simptoma; postojanjem atrijske fibrilacije i ipsilateralne karotidne stenoze.

Procena **vaskularnog statusa** pacijenata sa TIA u cilju stratifikacije rizika od MU podrazumeva utvrđivanje postojanja ekstra i intrakranijalne okluzivne bolesti. Naime, identifikacija bolesti velikih krvnih sudova, naročito ekstrakranijalne karotidne bolesti, označava postojanje visokog stepena rizika od MU. Za ispitivanje ekstrakranijalne karotidne bolesti danas se kao prvi, neinvazivni skrining koristi ultrazvuk krvnih sudova. Ovo je široko dostupna metoda koja omogućava da se utvrdi stepen stenoze kao i strukturne karakteristike plaka (ehogenost, površina, intraplakalne promene). MRA (koja se izvodi zajedno sa MRI), naročito sa kontrastom, predstavlja sledeću neinvazivnu metodu koju je potrebno učiniti. U slučaju diskordantnih nalaza potrebno je uraditi DSA kao još uvek zlatni standard za promene na vaskulaturi. Više studija je pokazalo da karotidna stenoza  $\geq 50\%$  uz hemisferalnu ipsilateralnu TIA nosi rizik za MU unutar 90 dana čak do 20%, pri čemu je rizik najviši u periodu unutar 20 dana od indeksne TIA. Fokusirajući se na vrlo rani rizik od ponovljenog vaskularnog incidenta nakon TIA i MU, više studija je utvrdilo da je simptomatska karotidna stenoza nezavisan faktor rizika za MU unutar prvih nekoliko dana, a visokostepena stenoza ( $\geq 70\%$ ) je kod više od trećine pacijenata uslovlila ponovljeni vaskularni incident. U utvrđivanju vertebrobazilarne stenoze veći značaj od UZ krvnih sudova imaju CTA i MRA sa kontrastom. Zna se da i VB okluzivna bolest sa stenozom krvnih sudova  $\geq 50\%$  nosi povećan rizik od ponovljenog vaskularnog incidenta. U utvrđivanju intrakranijalne okluzivne bolesti koristimo TCD kao osnovnu neinvazivnu metodu, uz MRA i CTA u daljoj elaboraciji. TCD može da detektuje mikroembolusne signale (MES) kao znake ekstrakranijalnog ili kardijalnog embolizma. Zna se da su MES prediktor rizika za bolesnike sa TIA karotidne



geneze, te da su češći kod simptomatskih pacijenata, kod onih sa skorašnjim simptomima, većom stenozom, ili ulcerisanim plakom.

**Procena kardijalnog statusa:**

Fizikalni pregled i EKG su obavezni prilikom pregleda bolesnika sa TIA. Bolesnici sa TIA koji nemaju istoriju kardiološkog oboljenja, patološki nalaz na EKG-u (na prijemu) ili prilikom fizikalnog pregleda, imaju mali rizik od kardioembolizacije. Dalja elaboracija, u smislu prvenstveno ehokardiografije, potrebna je bolesnikima kod kojih nismo otkrili drugi verovatni mehanizam nastanka TIA, jer se zna da oni u do 60% slučajeva mogu imati patološki nalaz na transezofagealnoj ehokardiografiji- prvenstveno abnormalnost intraatrijalnog septuma ili aterom aortnog luka. Holter-EKG je nekad potreban u otkrivanju paroksizmalnih atrijalnih fibrilacija.

Rutinski **laboratorijski nalazi** su neophodni kod svih pacijenata sa TIA. KKS, SE, glikemija, urea, elektroliti i nalaz u urinu su po pravilu unutar referentnog opsega, ali otkrivanje patoloških nalaza može nekad znatno pomoći u otkrivanju pravog razloga tranzitornog neurološkog incidenta (hipoglikemija..). Potrebno je uraditi koagulacioni profil.

U novije vreme je predložen novi skor za evaluaciju rizika od MU nakon TIA koji u sebi inkorporira klinički ABCD2 skor uz rezultate dopunskih dijagnostičkih pretraga. To je ABCD3I skor (maksimalno 13 poena) koji podrazumeva ABCD2 skor plus:

- Dual TIA, unutar 7 dana, prisutna-2 poena
- Imaging (US/DWI)- 50% i više karotidne stenozе-2 poena
- DWI abnormalnost- 2 poena

Nivo dokaza	Preporuke za dijagnostički postupak kod TIA	Stepen preporuke
B	Bolesnici sa TIA treba da budu ispitani što je pre moguće	I
B	Bolesnicima sa TIA treba uraditi CT unutar prvih 24h ili ili DWI MRI po mogućnosti po mogućnosti odmah	I
A	Neinvazivni neurovaskularni pregled ekstrakranijalnih arterija mozga treba da bude rutinski pregled kod bolesnika sa TIA	I
B	Neurovaskularni pregled može da podrazumeva bilo koji od sledećih: ultrazvučni pregled, MRA ili CTA	Ia
B	EKG pregled treba uraditi što je pre moguće	I

U terapijskom smislu bolesnici sa TIA dele iste preporuke kao i oni sa AIMU. Novina u terapijskoj strategiji pacijenata sa TIA proizilazi iz nekoliko novijih studija u kojima je jasno pokazano da je rano (unutar 24h) započinjanje postojećih standardnih mera terapije dovelo do značajnog, čak 80% smanjenja dugoročnog rizika od novog incidenta. U odnosu na organizaciju zdravstvene službe, rezultati studija su nedvosmisleno pokazali da terapijske mere sekundarne prevencije (antitrombotična, antihipertenzivna terapija, statini, karotidna endarterektomija) treba započeti tamo gde je bolesnik zatražio pomoć- na nivou primarne zdravstvene zaštite, sekundarnog ili tercijarnog centra. Jedini izuzetak jeste primena dvojne antiagregacione odn. antikoagulantne terapije za čije započinjanje je neophodan CT(ili MRI) mozga.

Primena dvojne antiagregacione terapije kod TIA nekardioembolijske geneze, ima daleko veće opravdanje u odnosu na MU. Naime, nestabilnost neurovaskularnog statusa u TIA podrazumeva potrebu za efikasnijom inhibicijom agregabilnosti trombocita, odn. delovanjem na više puteva agregacije trombocita u isto vreme. S druge strane, sigurnost dvojne antiagregacione terapije u ovom kontekstu, prvenstveno misleći na cerebralne hemoragijske komplikacije, nije kompromitovana jer tkivno oštećenje ne postoji, ili je

minimalno. Činjenica je da nema mnogo studija u kojima je testirano rano, unutar 24-48h, uvođenje antiagregacione terapije nakon vaskularnog događaja. Primena acetilsalicilne kiseline je, međutim, ispitana u ovom kontekstu u 2 studije (IST,CAST). U novije vreme je završena studija sa ranim, unutar 24h, uvođenjem kombinacije dipiridamola sa produženim delovanjem sa aspirinom u poređenju sa aspirinom nakon TIA (EARLY studija) u kojoj je utvrđeno da ova kombinacija predstavlja isto tako efikasnu i sigurnu terapiju kao i sam aspirin neposredno nakon TIA. Očekuju se rezultati drugih studija koje upoređuju ranu primenu kombinacije klopidogrela sa aspirinom u odnosu na sam aspirin. Za sada, ne postoji preporuka za primenu kombinacije aspirina sa klopidogrelom u vidu rutinske sekundarne profilakse nakon TIA

Preporuke za primenu antikoagulantne terapije kod TIA pacijenata su i dalje zajedničke sa onim nakon IMU, ali se i tu očekuju pomaci s obzirom na registraciju novih oralnih antikoagulantnih lekova čije delovanje počinje već nakon nekoliko sati te bi bilo moguće rano uvođenje ovih lekova potrebno kod TIA pacijenata.

Karotidna endarterektomija je indicovana pod istim okolnostima kod TIA pacijenata kao i kod pacijenata sa malim MU. Optimalno vreme za ovaj zahvat je po preporukama unutar 2 nedelje od incidenta. Postoje nagoveštaji o povoljnim efektima skraćenja ovog vremena kod TIA pacijenata sa stabilnom kliničkom slikom i simptomatskom visokostepenom stenozom, što ide u prilog agresivnijem pristupu lečenja u opravdanim slučajevima. Naravno, i u ovom kontekstu, bolesnici sa karotidnom stenozom treba da dobiju optimalni medikamentozni tretman koji uključuje antiagregacionu, antitenzivnu terapiju, statine, tj.korekciju faktora rizika.

Suština tretmana pacijenata sa TIA je da on bude urgentan, sveobuhvatan i zasnovan na dokazima. U tom smislu, organizacija modaliteta tretmana (formiranje TIA klinika, ili prijem bolesnika u JMU ili u jedinice za intenzivnu terapiju), nisu od presudnog značaja. Osnovni zahtev je utvrditi stepen rizika od MU među TIA bolesnicima, na osnovu toga utvrditi da li hospitalizovati bolesnika ili predložiti ambulantne pretrage, i započeti ranu adekvatnu terapiju.

**Visok rizik** od MU imaju bolesnici sa:

TIA unutar istog dana, odn. unutar 3 dana

Ponovljenom, odn. krešendo TIA

ABCD2 skorom  $\geq 4$

UZ karotida odn. TCD VB sliva sa stenozom simptomatskog krvnog suda  $\geq$

50%

EKG sa atrijskom fibrilacijom odn. kardiološka anamneza za major uzrok

kardioembolizacije

Ovakvi bolesnici bi trebali da budu primljeni u bolnicu radi dodatnih pretraga i primene rane terapije.

**Nizak rizik** od MU imaju bolesnici sa :

TIA pre više nedelju dana

Jedna epizoda TIA

ABCD2 skorom  $< 4$

Nesignifikantni nalazi UZ pregleda, EKG-a, CT- mozga

Ovakvi bolesnici bi trebali da dobiju ranu antiagregacionu terapiju (aspirin), kao i drugu terapiju u smislu kontrole faktora rizika, u ambulantnom režimu lečenja.

Terapija prema mišljenju vodećih eksperata na ovom polju, koje ne dosežu nivo zvaničnih preporuka, (Luengo-Fernandez i sar. 2009) savetuje se hitna i energična primena kombinacije antiagregacionih lekova i statina (aspirin 300 mg i atorvastatin 80 mg) u prvih mesec dana, a ukoliko je u pitanju bolesnik u posebno velikom riziku (dijabetes melitus pored ostalih faktora rizika) daje se klopidogrel u dozi do 75 mg uz statin u navedenoj dozi. Postoji mišljenje nekih eksperata da kod bolesnika koji su pregledani unutar prvih 48 sati od događaja ili u toku prvih 7 dana a za koje se smatra da su u posebno velikom riziku, treba dati klopidogrel 75 mg dnevno uz aspirin u dozi od 100 mg (Rothwell i sar. 2007). Ovu terapiju treba davati mesec dana a potom nastaviti sa jednim antiagregacionim lekom (Rothwell i sar. 2007). Sigurnost dvojne antiagregacione terapije u ovom kontekstu, prvenstveno misleći na cerebralne hemoragijske komplikacije, nije kompromitovana jer tkivno oštećenje ne postoji, ili je minimalno.[ Balucani I sar. 2010].

#### **4. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK**

U ispitivanju bolesnika sa AIMU potrebno je sprovesti dijagnostički postupak koji treba da odgovori na sledeća pitanja:

- Da li se kod bolesnika radi o vaskularnoj bolesti mozga?
- Da li se radi o ishemijskom ili hemoragijskom tipu AMU?
- Da li je bolesnik kandidat za primenu trombolitičke terapije?
- Da li su kod bolesnika prisutne druge neurološke ili somatske komplikacije koje mogu uticati na terapijski pristup?

##### **4.1. ANAMNEZA I NEUROLOŠKI PREGLED**

Odgovore na ova pitanja započinjemo prvo uzimanjem auto- ili heteroanamnestičkih podataka. Pored beleženja okolnosti pod kojima je došlo do nastanka AMU, potrebno je napraviti i uvid u sve prisutne i potencijalne faktore rizika za njegov nastanak.

Posebna pažnja se obraća na utvrđivanje trenutka kada su tegobe počele kako bi se sagledalo da li je bolesnik podoban za trombolitičku terapiju.

Kod bolesnika:

- kod kojih su tegobe nastale u toku sna koji je trajao više sati
- sa izolovanom afazijom, a nema svedoka njihove poslednje očuvane komunikacije
- koji su mentalno retardirani ili dementni ukoliko nedostaju heteroanamnestički podaci o vremenu nastanka tegoba

ne primenjuje se trombolitička terapija, upravo zbog nemogućnosti preciznog definisanja trenutka nastanka simptoma. U svim okolnostima vreme kada je bolesnik poslednji put viđen bez neuroloških simptoma se označava kao vreme kada je došlo do AIMU.

Sledeći korak u dijagnostičkom postupku, posle uvida u vitalne funkcije, podrazumeva kompletan neurološki pregled sa skorovanjem stanja svesti GKS i neurološkog deficita NIHSS skalom. Inicijalni NIHSS skor ima prognostičku važnost, a može pomoći i u identifikovanju bolesnika koji su u velikom riziku od moždanog krvavljenja prilikom primene trombolitičke terapije.

## 4.2. VIZUALIZACIJA MOŽDANE ISHEMIJE

### 4.2.1. Kompjuterizovana tomografija mozga (CT)

Klinički parametri nisu dovoljno pouzdani za postavljanje dijagnoze AMU i isključivanje drugih uzroka neurološkog deficita, već je neophodna primena neurovizuelizacionih metoda. Preporučena metoda za pregled mozga kod bolesnika sa sumnjom na AIMU je nativni CT glave, koji omogućava:

- isključivanje drugih, nevaskularnih uzroka neurološkog deficita,
- jasnu diferencijaciju između ishemijskog i hemoragijskog AMU,
- selekciju bolesnika pogodnih za različite urgentne terapijske procedure (npr. primenu trombolitičke i drugih reperfuzionih terapija, urgentne endovaskularne intervencije).

Rani znaci ishemijske bolesti mozga koji mogu da se vide u prvih šest sati od početka AIMU su prisutni su kod 82% bolesnika. To su:

- gubitak granice između sive i bele mase,
- edematozni girusi sa zaravnjenim sulkusima,
- hiperdenzni arterijski znak (a. cerebri medije, a. cerebri anterior, a. cerebri posterior)
- gubitak insularne trake,
- hipoatenuacija bazalnih ganglija (glava nc. caudatusa, nc. lentiformis).

Ovi radiološki znaci govore u prilog infarkta u slivu arterije cerebri medije, njihovo prisustvo povećava rizik za hemoragičnu transformaciju infarkta kod tromboliziranih bolesnika, ali nisu prediktor odgovora na primenu trombolitičke terapije, čak i kada su prisutni u više od trećine vaskularne teritorije a. cerebri medije. Rani znaci ishemijske bolesti mozga ili okluzije krvnog suda nisu kontraindikacija za primenu trombolitičke terapije, ali postojanje hipodenziteta i edema sugerise da je prošlo više od 6 sati od nastanka AMU kada primena ove terapije nije moguća (Adams et al. 2007, ESO Writing Committee 2008)

Izvođenje inicijalnog CT glave kod bolesnika sa AMU treba da ima prioritet nad drugim bolesnicima. Kod bolesnika koji su kandidati za trombolitičku terapiju ili druge reperfuzione metode, CT glave treba uraditi u okviru 25 minuta od ulaska bolesnika u bolnicu. U cilju boljeg prikaza lokalizacije i veličine infarkta ili njegove naknadne hemoragijske transformacije, potrebno je ponoviti CT glave u periodu od 48-72 sata od nastanka AMU. U slučaju pogoršanja bolesnika koji je lečen trombolizom CT glave treba uraditi neposredno posle pogoršanja. (Adams et al. 2007)

Multimodalni CT pregledi glave i krvnih sudova mozga (perfuzioni CT, CT angiografija) mogu biti od koristi u evaluaciji bolesnika sa AIMU. Ipak, iako njihovo izvođenje obično nije duže od 15 do 20 minuta, smatra se da ih ne treba raditi kod bolesnika sa AIMU koji su kandidati za trombolizu i dođu u bolnicu u terapijskom prozoru od tri sata. Njihovo izvođenje ima smisla kada bolesnik dolazi krajem terapijskog prozora od 4,5 sata ili kasnije, radi određivanja postojanja zone u riziku za razvoj infarktne lezije i odluke da se ipak primeni trombolitička terapija. (Adams et al. 2007)

### 4.2.2. Magnetna rezonanca glave (MR)

Standardni MR glave (T1 i T2 sekvenca) je relativno nesenzitivan za promene kod akutne ishemijske bolesti mozga u toku prvih nekoliko sati, a nije ni dijagnostički postupak izbora za ranu detekciju intrakranijalne hemoragije. Ipak, danas postoje senzitivne MR tehnike (DWI MR - diffusion - weighted imaging, PWI MR – perfusion weighted imaging) koje mogu da registruje rane

promene u ishemijskoj zoni već nakon nekoliko minuta od početka bolesti. Prednost ovih tehnika je da mogu u ranoj fazi da prikažu zonu ishemijske penumbre, odnosno tkivo koje je u riziku za nastanak infarkta i gde bi primena reperfuzione terapije mogla biti od koristi i kada je prošlo više od 4,5 sata od početka simptoma MU. (Adams i sar. 2007, ESO Writing Committee 2008).

Postoje i druge MR tehnike kojima se može vršiti specifična evaluacija AIMU (FLAIR, ADC, T2\*, MR angiografija, i dr).

MR ima prednost nad CT snimkom kod bolesnika sa AIMU koji nisu u terapijskom prozoru za primenu trombolize i pruža mogućnost:

- prikaza malih kortikalnih infarkta ili malih infarkta u dubokim strukturama mozga
- prikaza infarkta u zadnjoj lobanjskoj jami
- razlikovanja akutne od hronične ishemijske
- prikaza nemih, subkliničkih ishemijskih
- prikaza intramuralnog hematoma kod arterijskih disekcija vratnih krvnih sudova.

Nedostaci MR kod bolesnika sa AIMU su nemogućnost primene kod uznemirenih bolesnika, sa izmenjenim stanjem svesti, otežana do nemoguća primena kod intubiranih i respiratorno insuficijentnih bolesnika, klaustrofobičnih ili onih sa pejsmejerom ili metalnim implantima. (Adams i sar.2007)

Nivo dokaza	Preporuke za vizuelizaciju moždane ishemijske	Stepen preporuke
A	Kod svih bolesnika sa AIMU preporučuje se primena nativnog CT glave, bez odlaganja.	I
A	Kada je moguće, preporučuje se i primena MR glave, posebno kod bolesnika sa sumnjom na male kortikalne i subkortikalne infarkte ili infarkte u zadnjem slivu.	II
A	Multimodalni CT ili MR glave mogu pružiti dodatne informacije koje mogu uticati na terapijski pristup.	I
C	Primenu urgentne, reperfuzione terapije ne treba odlagati da bi se uradile multimodalne neurovizuelizacione metode.	III

#### 4.3. NEUROVASKULARNE METODE

Kod bolesnika sa AIMU, neophodno je da se napravi procena njihovog vaskularnog statusa. Čak i kada bolesnik ima kardiološko oboljenje sa visokim rizikom za embolizaciju, ne znači da je ono i uzrok AIMU. Postoji veliki broj dijagnostičkih postupaka za ispitivanje krvnih sudova vrata i mozga. Izbor procedure zavisi od tehnološke opremljenosti zdravstvene ustanove, ali i dijagnostičkih zahteva. Pored invazivne digitalne suptrakcione angiografije, najsenzitivnija neinvazivna metoda prikaza stenoza ili okluzija intrakranijalnih ili ekstrakranijalnih arterija je MR angiografija sa primenom kontrasta, a manje senzitivni su ultrazvučni pregled krvnih sudova vrata, transkranijalni dopler i CT angiografija. (ESO Writing Committee 2008).

Nivo dokaza	Preporuke za neurovaskularne metode	Stepen preporuke
A	Kod svih bolesnika sa AIMU preporučuje se procena vaskularnog statusa.*	I
A	Kod bolesnika sa TIA, blažim AIMU ili sa brzim	I

	povlačenjem simptoma AIMU preporučuje se urgentna dijagnostika vaskularnog statusa (ultrazvuk, MR ili CT angiografija).	
B	Izvođenje vaskularnih metoda evaluacije ne sme da odlaže terapiju bolesnika čiji su simptomi AIMU počeli unutar 3-4,5 sata	III

\* U našim uslovima pogotovo u unutrašnjosti Srbije nije uvek moguće hitno uraditi neurovaskularni pregled.

#### 4.4. DRUGE METODE

Kod svih bolesnika sa AIMU treba uraditi kliničko i elektrokardiografsko ispitivanje srca. Bolesti srca vrlo često mogu biti u osnovi etiologije AIMU (atrijalna fibrilacija, veštačka valvula, akutni infarkt srca i sl.). Poremećaji srčanog ritma, posebno permanentna ili paroksizmalna atrijalna fibrilacija, su čest uzrok AIMU. Sistemska meta-analiza je pokazala da se EKG holterom kod 4,6% bolesnika sa AIMU ili TIA detektuje novootkrivena atrijalna fibrilacija, bez obzira na klinički nalaz i inicijalni EKG. (Liao i sar. 2007)

Kod bolesnika, naročito mlađe životne dobi, može biti neophodno i ehokardiografsko ispitivanje srca - transtorakalno ili transezofagealno radi isključivanja nekih ređih uzroka AIMU (prolazan foramen ovale, atrijalna septalna aneurizma, prolaps mitralne valvule, i dr). Indikacije za ehokardiografski pregled su (ESO Writing Committee 2008):

- pozitivna kardiološka anamneza, klinički nalaz ili EKG,
- sumnja na kardijalni izvor embolizacije (npr. cerebralni infarkti u više slivova, sistemski infarkti),
- sumnja na bolest aorte,
- sumnja na paradoksalnu embolizaciju,
- odsustvo poznatog uzroka AIMU.

Svakom bolesniku je neophodno uraditi glikemiju, elektrolite, kompletnu krvnu sliku sa trombocitima, protrombinsko (INR) i parcijalno tromboplastinsko vreme, lipidni status sa frakcijama, C reaktivni protein, sedimentacija eritrocita kao i testove bubrežne i jetrine funkcije. Kod etiološki nerazjašnjenih slučajeva, selektivno se rade i druge krvne analize (prošireni testovi koagulacije kod sumnje na trombofiliju, nivo homocisteina u serumu, alfa 1 antitripsin, imunoserološki testovi, testovi na lues, test na trudnoću, toksikološka ispitivanja, likvorološka ispitivanja, i dr.).

Nivo dokaza	Preporuke za druge dijagnostičke postupke	Stepen preporuke
A	Kod svih bolesnika sa AIMU preporučuje se rana klinička evaluacija i rutinske laboratorijske analize.	I
A	Kod svih bolesnika sa AIMU se preporučuje 12-kanalni EKG, kao i produžen EKG monitoring.	I
A	Kod bolesnika sa AIMU koji dolaze posle akutne faze, preporučuje se 24 časovni holter EKG kada postoji sumnja na srčanu aritmiju ili kada drugi uzrok nije otkriven	I
B	Ehokardiografija se preporučuje kod selekcionisanih bolesnika sa AIMU.	III

## 5. PRIMARNA PREVENCIJA

Cilj primarne prevencije je sprečavanje nastanka inicijalnog AIMU. Primarna prevencija MU je od ključnog značaja jer više od 77% MU predstavlja primarni događaj (Goldstein i sar. 2011). U nepromjenjive faktore rizika za MU svrstavaju se životno doba, muški pol (češći AIMU kod muškaraca u svim uzrastnim grupama osim 35-44 godine i > 85 godina), niska telesna težina na rođenju, rasa/etnička pripadnost, genetski faktori (pozitivna porodična anamneza za MU povećava rizik od MU oko 30%). U daljem tekstu biće sumiranja aktuelna saznanja o dobro i manje dobro dokumentovanim promjenjivim vaskularnim faktorima rizika.

### 5.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Povišen arterijski krvni pritisak (KP) je jedan od glavnih faktora rizika za AIMU; snažno je, direktno i nezavisno od drugih faktora rizika povezan sa nastankom MU, vaskularnim i ukupnim mortalitetom (Levington i sar. 2002, Golstein i sar. 2011, Chobanian i sar. 2003). Povezanost je i kontinuirana, pa ne postoji rizični prag vrednosti pritiska, već kroz raspon vrednosti krvnog pritiska, uključujući i normalne vrednosti, rizik za AIMU progresivno raste što je vrednost krvnog pritiska viša (Levington i sar. 2002). Iz ovog razloga ne-medikamentni pristup sa promenom životnog stila u cilju smanjenja krvnog pritiska preporučuju se ne-hipertenzivnim osobama sa povišenim KP a to su osobe sa „prehipertenzijom“ – vrednostima sistolnog pritiska od 120-139 mmHg ili dijastolnog 80-89 mmHg (Whelton i sar. 2002).

Normalnim KP se smatraju vrednosti sistolnog pritiska < 120 mmHg i dijastolnog pritiska < 80 mmHg (JNC 7) (Chobanian i sar. 2003).

Snizenje visokog krvnog pritiska odgovarajućim lekovima dovodi do značajnog smanjenja rizika za AIMU od 32%, u odnosu na nedavanje antihipertenziva (Neal i sar. 2000, Staessen i sar. 2001, Psaty i sar. 2003). Nekoliko meta-analiza poredilo je efekat različitih grupa antihipertenzivnih lekova u smanjenju cerebrovaskularnog rizika (Psaty i sar. 2003, Turnbull 2003, Law i sar. 2009, Wright 2009). I dalje nema definitivnog dokaza da je bilo koja grupa antihipertenzivnih lekova superiorna u odnosu na druge u smanjenju rizika za AIMU (Golstedin i sar. 2011).

### 5.2. DIABETES MELITUS

Bolesnici sa dijabetesom imaju povećanu sklonost aterosklerozi i povećanu prevalencu pro-aterogenih faktora rizika, posebno hipertenzije i dislipidemije. Slučaj-kontrola i prospektivne epidemiološke studije potvrdile su da je dijabetes nezavistan faktor rizika za AIMU (ESO 2008, Goldstein i sar. 2011). Kod bolesnika sa dijabetesom potrebna je agresivnija redukcija krvnog pritiska primenom inhibitora acetilholinesteraze (ACEI) i blokatora angiotenzin receptora (ARB), što smanjuje rizik od AIMU (Toumilehto 1999). Dobra kontrola glikemije smanjuje rizik od mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa ali još nema dokaza da smanjuje i rizik od AIMU (Goldstein i sar. 2011). Dodatne analize studija ukazuju da primena statina u bolesnika sa dijabetesom može da smanji rizik od prvog AIMU (Shepherd i sar. 2006, Goldstein i sar. 2011).

Meta-analiza nekoliko velikih studija koje su se bavile primarnom prevencijom AIMU kod dijabetičara nije pokazala da postoji statistički značajna efikasnost antiagregacione terapije, primarno aspirina, u prevenciji AIMU (Collaborative Meta-Analysis 2002).

### 5.3. DISLIPIDEMIJA

Većina ali ne sve epidemiološke studije opisuju povezanost između povišenog holesterola i povišenog rizika za AIMU (Leppala i sar. 1999, Zhang i sar. 2003, Kurth i sar. 2007, Goldstein i sar. 2011). U više prospektivnih studija nađena je inverzna udruženost povišenog HDL holesterola i rizika za AIMU (Sacco i sar. 2001, Psaty i sar. 2004, Amarenco i sar. 2008). Povezanost rizika za AIMU i nivoa triglicerida je nekonzistentna (Patel i sar. 2004, Freiberg i sar. 2008). Važno je napomenuti da epidemiološke studije ukazuju da su niski nivoi ukupnog holesterola povezani sa povećanim rizikom za moždano krvarenje (Goldstein i sar. 2011). U studiji slučajeva i kontrola i meta-analizi prethodna upotreba statina kod bolesnika koji su doživeli intracerebralnu hemoragiju bila je povezana sa većom verovatnoćom povoljnog ishoda i smanjenim mortalitetom (Biffi i sar. 2011), dok je sa druge strane pokazano da ukidanje statina posle intracerebralne hemoragije produžilo životni vek obolelih (Westover i sar. 2011).

Statini smanjuju nivo LDL holesterola 30-50% u zavisnosti od oblika leka i doze. Lečenje statinima smanjuje rizik za MU u bolesnika sa aterosklerozom ili u velikom riziku za aterosklozu (Amarenco i sar. 2004, Baigent i sar. 2005). Meta-analiza 26 studija koje su ukupno uključile > 90 000 bolesnika pokazala je da statini smanjuju rizik od bilo kog tipa MU oko 21% (Sacco i sar. 1998). Značajno smanjenje stope vaskularnih događaja, uključujući i AIMU, pri primeni statina pokazano je čak i kod osoba čiji je LDL bio < 3,0 mmol/L, odnosno ukupni holesterol < 5,0 mmol/L (Heart Protection Study Collaborative Group 2002). Efekat drugih lekova koji smanjuju nivo lipida na smanjenje rizika za AIMU nije utvrđen (Goldstein i sar. 2011).

#### 5.4. PUŠENJE CIGARETA

Pušenje je nezavistan faktor rizika za AIMU (Manolio i sar., Wolf i sar. 1991, Rodriguez i sar. 2002). Pušenje može da potencira efekte drugih faktora rizika za AIMU (WHO Collaborative Study 1996, Nakamura i sar. 2008), pri čemu se posebno naglašava sinergistički efekat između pušenja i primene oralnih kontraceptiva (WHO Collaborative Study 1996). Pasivno pušenje, tj. izlaganje duvanskom dimu u okolini, je faktor rizika i za kardiovaskularnu i cerebrovaskularnu bolest (CDCP Report 2006). Prestanak pušenja je udružen sa rapidnim smanjenjem rizika za AIMU, ali se ne spušta na nivo rizika onih koji nikada nisu pušili (Fagerstrom 2002, Robbins i sar. 1994).

#### 5.5. KONZUMIRANJE ALKOHOLA

Postoje snažni dokazi da prekomerno uzimanje alkoholnih pića povećava rizik od svih tipova MU, uključujući i AIMU (Mazzaglia i sar. 2001). Većina studija ukazuje na asocijaciju u obliku "J" krive, sa protektivnim efektom minimalnog ili umerenog konzumiranja alkohola (Berger i sar. 1999, Elkind i sar. 2006, Reynolds i sar. 2003). Ekscesivno uzimanje alkohola povezano je sa povišenim KP, hiperkoagulabilnošću krvi, smanjenjem cerebralnog krvnog protoka, atrijskom fibrilacijom kao i rizikom za hemoragijski MU (Mukamal i sar. 2005, Reynolds i sar. 2006).

#### 5.6. MODIFIKACIJA STILA ŽIVOTA (ISHRANA I FIZIČKA AKTIVNOST)

Prema rezultatima epidemioloških i randomizovanih studija, ishrana siromašna natrijumom, bogata voćem i povrćem, mlečnim proizvodima sa niskim procentom masti i



smanjenim sadržajem zasićenih masnih kiselina, verovatno smanjuje rizik za AIMU (Appel i sar. 2005, John i sar. 2002).

Fizička neaktivnost je povezana sa brojnim negativnim efektima na zdravlje, uključujući povećan ukupni mortalitet, kardiovaskularni mortalitet i AIMU (Physical Acitivity Guidelines 2008, Lee i sar. 2003, Wendel-Vos i sar. 2004). Postoje dokazi da redovna fizička aktivnost prevenira MU (Physical Acitivity Guidelines 2008). Ovaj efekat je kompleksan, i delimično se postiže preko smanjenja krvnog pritiska, bolje kontrole ostalih vaskularnih faktora rizika, na prvom mestu dijabetesa, preko smanjenja telesne mase, ali i smanjenja nivoa fibrinogena, smanjenja aktivacije trombocita, povećanja aktivnosti plazminskog tkivnog plazminogen aktivatora i koncentracije HDL holesterola (Goldstein i sar. 2011).

### 5.7. SUPSTITUCIONA ESTROGENSKA TERAPIJA U POSTMENOPAUIZI I ORALNI KONTRACEPTIVI

Stopa MU raste kod ženske populacije posle menopauze. Povećan rizik AIMU udružen je sa testiranim oblicima hormonske supstitucione terapije (konjugovani ekvini estrogene sa ili bez medroksiprogesteron acetata) (Grady i sar. 2002, WHI 2004, Mosca i sar. 2007).

Smatra se da je rizik od AIMU pri primeni savremenih oralnih kontraceptiva u niskim dozama mali (Baillargeon i sar. 2005, Gillum i sar. 2000, Chan i sar. 2004). Međutim, izvesna subpopulacija žena, koje su starije, pušači, sa hipertenzijom, dijabetesom, gojaznošću, hiperholesterolemijom i protrombotskim mutacijama, mogu biti u povećanom riziku (Goldstein i sar. 2011).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMARNU PREVENCIJU AIMU	Stepen preporuke
A	Merenje krvnog pritiska je suštinska komponenta regularnih poseta lekaru. Adekvatno lečenje krvnog pritiska, uključujući izmenu načina života i primenu lekova, se preporučuje	I
A	Sistolni KP treba lečiti sa ciljem da iznosi < 140 mmHg a dijastolni < 90 mmHg jer su ovo nivoi koji su povezani sa nižim rizikom od MU i kardiovaskularnih događaja	I
A	U bolesnika sa hipertenzijom koji imaju i dijabetes melitus ili renalnu bolest, ciljni KP treba da je < 130/80 mmHg	I
A	U lečenju hipertenzije kod dijabetičara u cilju primarne prevencije AIMU korisna je upotreba ACEI i ARB	I
A	Lečenje odraslih bolesnika sa dijabetesom statinima, posebno onih koji imaju dodatne vaskularne faktore rizika, se preporučuje u cilju smanjenja rizika prvog AIMU	I
B	Uvođenje monoterapije fibratima radi smanjenja rizika AIMU se može razmatrati kod bolesnika koji su dijabetičari	Iib
B	Korist od uvođenja aspirina u cilju smanjenja rizika od AIMU nije dovoljno dokazano kod obolelih od dijabetesa; ipak, primena aspirina može biti korisna kod onih sa visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti	Iib
A	Lekovi za sniženje holesterola, na prvom mestu statini, preporučuju se u primarnoj prevenciji AIMU kod bolesnika u visokom riziku (sa koronarnom bolešću i dijabetesom)	I

C	Upotreba fibrata se može razmatrati kod bolesnika sa hipertrigliceridemijom, ali njihova uloga u prevenciji AIMU nije utvrđena	IIb
C	Upotreba niacina se može razmatrati kod bolesnika sa niskim HDL holesterolom ili povišenim lipoproteinom (a) ali njegova uloga u prevenciji AIMU nije utvrđena	IIb
B	Apstinencija od pušenja se preporučuje i nepušačima i pušačima u cilju prevencije AIMU	I
C	Iako nedostaju direktni podaci koji potvrđuju da izbegavanje duvanskog dima iz okoline smanjuje rizik za prvi AIMU, pasivno pušenje povećava cerebrokardiovaskularni rizik i treba ga izbegavati	IIa
A	Iz brojnih zdravstvenih razloga preporučuje se prestanak ili smanjenje konzumiranja alkohola.	I
B	Za osobe koje odluče da ga ipak koriste, upotreba $\leq 2$ ekvivalenta pića na dan za muškarce i $\leq 1$ ekvivalenta pića za žene koje nisu trudne, može imati protektivni efekat	IIb
A	Hormonsku terapiju ne treba koristiti u primarnoj prevenciji AIMU u postmenopauzalnih žena	III
A	Selektivne modulare estrogenskih receptora (raloksifen, tamoksifen, tibolon) ne treba koristiti u primarnoj prevenciji AIMU	III
C	Oralni kontraceptivi primenjeni kod žena sa dodatnim faktorima rizika (pušenje, prethodni tromboembolijski događaj) mogu povećati rizik od AIMU	III
C	Kod onih žena koje se ipak odluče za oralne kontraceptive, savetuje se agresivna terapija faktora rizika za MU	IIb
A	Smanjen unos natrijum a povećan kalijuma se preporučuje za smanjenje krvnog pritiska	I
B	Ishrana bogata voćem, povrćem i mlečnim proizvodima sa smanjenim sadržajem masti, posebno smanjenim sadržajem zasićenih masnih kiselina se preporučuje u cilju smanjenja rizika za AIMU	I
B	Povećana fizička aktivnost se preporučuje jer je udružena sa smanjenjem rizika za AIMU Preporuke navode da odrasle osobe treba da bar 150 minuta (2,5 sati) nedeljno sprovode fizičku aktivnost umerenog intenziteta ili 75 minuta (1 sat i 15 min) nedeljno intenzivnu aerobnu fizičku aktivnost	I

### 5.8. ANTITROMBOTIČKA TERAPIJA

Ranije preporuke su savetovale upotrebu aspirina u niskim dozama (75 mg na dan) za profilaksu kardiovaskularnih bolesti među muškarcima u visokom riziku ali su se zasnivale na smanjenju rizika kardiovaskularnih bolesti a ne AIMU (Hayden i sar. 2002, Pearson i sar. 2002). Dve skorašnje studije nisu pokazale korist od primene aspirina u primarnoj prevenciji

AIMU kod bolesnika sa dijabetesom i perifernom arterijskom bolesti (Ogawa i sar. 2008, Belch i sar. 2008). WHS studija je detektovala smanjenje rizika za prvi AIMU kod žena koje su uzimale aspirin, ali ne i smanjenje kardiogenih događaja niti smrti usled kardiovaskularnih uzroka (Ridker i sar. 2005).

Za sada nema preporuka o efikasnosti drugih antiagregacionih lekova u primarnoj prevenciji AIMU (European Stroke Executive Committee 2003).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA ANTITROMBOTIČKU TERAPIJU U PRIMARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
A	Niske doze aspirina se preporučuju ženama starijim od 45 godina koje nisu u povećanom riziku od intrakranijalnog krvarenja i dobro tolerišu lek, mada je efekat prevencije AIMU mali	I
A	Primena malih doza aspirina se može razmatrati kod muškaraca u cilju primarne prevencije infarkta srca, ali nije pokazano da ovo dovodi do smanjenja i rizika za AIMU	I
C	Drugi antiagregacioni lekovi osim aspirina se ne preporučuju u primarnoj prevenciji AIMU	IIb
A	Aspirin se može preporučiti bolesnicima sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji su mlađi od 65 godina i nemaju vaskularne faktore rizika	I
A	Ukoliko nije kontraindikovano, aspirin ili oralni antikoagulansi sa ciljnim u rasponu INR 2,0-3,0 se preporučuju bolesnicima sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom uzrasta 65-75 godina i bez vaskularnih faktora rizika	I
A	Ukoliko nije kontraindikovano, oralni antikoagulansi sa ciljnim u rasponu INR 2,0-3,0 se preporučuju bolesnicima sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom uzrasta > 75 godina ili mlađima ali sa vaskularnim faktorima rizika (hipertenzija, disfunkcije leve komore, dijabetes melitus)	I
A	Bolesnicima koji ne mogu da uzimaju oralnu antikoagulantnu terapiju se preporučuje uzimanje aspirina	I
B	Bolesnici sa atrijskom fibrilacijom koji imaju mehaničku veštačku valvulu treba da uzimaju dugotrajnu antikoagulantnu terapiju sa ciljnim INR ne manjim od 2,0-3,0	II
B	Niske doze aspirina se preporučuju bolesnicima sa asimptomatskom karotidnom stenozom >50% radi smanjenja rizika za vaskularne događaje	II

Atrijska fibrilacija je povezana sa 4-5 puta povećanim rizikom od AIMU usled embolizma trombom iz leve pretkomore (Kannel i sar. 2008). Atrijska fibrilacija je faktor rizika za povećanje opšteg mortaliteta (Benjamin i sar. 1998). Paroksizmalna atrijska fibrilacija je povezana sa povećanim rizikom za AIMU kao i hronična (Marini i sar. 2005). Primena oralne antikoagulantne terapije sa ciljnim INR od 2,0-3,0 smanjuje rizik od AIMU oko 70%, ali ova terapija ima i izvesne rizike. Zato je od velikog kliničkog značaja stratifikovati bolesnike na osnovu stepena rizika za embolizam (European Atrial Fibrillation Study Group 1995, Gage i sar. 2001). Postojanje još jednog od vaskularnih faktora rizika povećava i rizik od AIMU.

Rezultati više od 12 randomizovanih studija ukazuju da je antikoagulantna terapija kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom visoko efikasna u prevenciji AIMU i umereno efikasna u smanjenju mortaliteta (Hart i sar. 2007). Većina eksperata se slaže da bolesnicima sa visokim rizikom (CHADS<sub>2</sub> skor, Tabela 6) treba dati oralnu antikoagulantnu terapiju, a onima sa niskim rizikom aspirin (ESO 2008, Goldstein i sar. 2011). Lečenje varfarinom u adekvatnoj dozi sa ciljnim INR 2,5 (raspon 2,0-3,0) pruža najveću zaštitu protiv AIMU, sa smanjenjem relativnog rizika od 64% i smanjenjem mortaliteta za 26% (Hart i sar. 2007). Oralna antikoagulantna terapija smanjuje i težinu AIMU i mortalitet posle AIMU (Andersen i sar. 2007, Hylek i sar. 2003, O'Donnell i sar. 2006). Aspirin pruža skromnu zaštitu, sa relativnim smanjenjem rizika od AIMU od 22% (Hart i sar. 2007). Najviše je kontroverzi oko terapije bolesnika sa umerenim rizikom, koji se mogu lečiti ili aspirinom ili oralnom antikoagulantnom terapijom. Odluku o uvođenju terapije treba doneti u dogovoru sa bolesnikom a na osnovu procene rizika krvarenja, mogućnosti monitoringa INR i preferenci bolesnika.

Tabela 6. Stratifikacija rizika za AIMU kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom

STRATIFIKACIJA RIZIKA ZA AIMU KOD BOLESNIKA SA ATRIJSKOM FIBRILACIJOM	
CHADS <sub>2</sub>	POENI
Kongestivna bolest srca	1
Hipertenzija	1
Uzrast > 75 godina	1
Dijabetes	1
AIMU ili TIA	2
TUMAČENJE	UKUPAN SKOR
	0 = mali rizik
	1 = umeren rizik
	≥ 2 = visok rizik

Dve randomizovane studije procenjivale su moguću ulogu kombinacije klopidogrel (75 mg dnevno) plus aspirin (75 -100 mg dnevno) u prevenciji AIMU kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom (Hart i sar. 2007, Connolly i sar. 2006), jedna u odnosu na varfarin (ACTIVE W), a druga u odnosu na aspirin (ACTIVE A). Varfarin je bio efikasniji od dualne antiagregacione terapije i doveo do relativnog smanjenja rizika za 40%, dok je dualna terapija bila efikasnija od aspirina za 28% (Hart i sar. 2007, Connolly i sar. 2006, ACTIVE Investigators 2009). Primena dualne antiagregacione terapije je bila povezana sa većim stopom ozbiljnih krvarenja. Kombinovana primena aspirina i varfarina povećava rizik intrakranijalnog i ekstrakranijalnog krvarenja (Shireman i sar. 2004). Ukoliko se radi o bolesniku koji je podvrgnut perkuatnoj koronarnoj intervenciji te je indicirana istovremena primena antiagregacione i antikoagulantne terapije neko vreme, preporučuje se niži ciljni INR od 2,0-2,5 (Kind i sar. 2008). Primena novih antikoagulantnih lekova (dabigatran) pruža istu efikasnost u prevenciji AIMU (doza 110 mg/dan) sa boljim profilom neželjenih dejstava (niža stopa obimnih krvarenja) i lakšom primenom (nema potrebe za laboratorijskom kontrolom).

### *Posebne napomene*

- Bolesnici >75 godina imaju korist od davanja antikoagulantne terapije te starost nije kontraindikacija (Mant i sar. 2007, Rash i sar. 2007)
- Terapijska kardioverzija i kontrola ritma ne smanjuju rizik od AIMU (Wyse i sar. 2002)

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PREVENCIJU AIMU KOD BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM	Stepen preporuke
B	Aktivni skrining na atrijalnu fibrilacijom pregledom pulsa i EKG pregledom se preporučuje svim bolesnicima > 65 godina u primarnoj prevenciji	Ila
A	Varfarin u adekvatnoj dozi, sa ciljnim INR u rasponu od 2,0-3,0 se preporučuje svim bolesnicima sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su u velikom riziku, i može se razmatrati kod onih koji su u umerenom riziku a mogu da je bezbedno primaju	I
A	Antiagregaciona terapija aspirinom sa preporučuje bolesnicima sa atrijalnom fibrilacijom za koje se procenjuje da su u niskom riziku i nekim bolesnicima u umerenom riziku; odluka o terapiji se donosi na osnovu bolesnikove želje, procenjenog rizika krvarenja, kao i mogućnosti kvalitetnog monitoringa terapije	I
B	Bolesnicima u visokom riziku kod kojih je antikoagulantna terapija kontraindikovana, dualna antiagregaciona terapija sa klopidogrelom i aspirinom nudi veću zaštitu od AIMU u odnosu na monoterapiju aspirinom ali i značajno povećava rizik od ozbiljnog krvarenja	Iib
B	Aktivno lečenje hipertenzije sa antitrombotskom profilaksom može biti korisno u starijih osoba sa atrijalnom fibrilacijom	Ila

### 5.9. ASIMPTOMATSKA STENOZA KAROTIDNE ARTERIJE

Postojanje stenozе ekstrakranijalnog segmenta unutrašnje karotidne arterije ili na karotidnom bulbusu usled aterosklerotskih promena povezano je sa povećanim rizikom za AIMU. Hemodinamski značajna stenozа znači da postoji suženje krvnog suda koje odgovara minimum 60% suženju dijametra lumena krvnog suda na angiografiji mereno NASCET metodom (Barnett 1993). **NASCET metodom se meri minimalni rezidualni lumen na nivou stenotične lezije u poređenju sa dijametrom distalnog segmenta unutrašnje karotidne arterije.** Klasična angiografija je zlatni standard za dijagnozu stenozе ali je ultrazvučni dupleks pregled bezbedniji i jeftiniji a komparabilne pouzdanosti. Pored ovih, postojanje i gradiranje stenozе se može obaviti i upotrebom magnetne angiografije ili multislajsne kompjuterizovane tomografije – angiografije (Goldstein i sar. 2011).

Rezultati ACAS studije ukazali su na smanjenje rizika od AIMU ako se asimptomatski bolesnici sa karotidnom stenozom operišu, sa smanjenjem agregatnog rizika za ipsilateralni AIMU, bilo koji perioperativni MU i smrt u toku 5 godina sa 11% kod konzervativno lečenih na 5,1% kod operativno lečenih bolesnika (ACAS 1995). Smanjenje relativnog rizika je iznosilo 53% ali je smanjenje apsolutnog rizika bilo relativno malo - 5,9% za 5 godina. **Britanska ACST studija pokazala je smanjenje rizika za AIMU na pola ukoliko se asimptomatski bolesnici ≤ 75 godina sa stenozom ≥ 70% na dupleks ultrazvuku operišu**

**odmah po detekciji stenozе (Halliday i sar. 2004).** Opisane studije sprovedene su u vreme kada nije primenjivana agresivna terapija statinima niti novim antiagregacionim lekovima. Apsolutni učinak karotidne hirurgije u bolesnika sa asimptomatskom karotidnom stenozom je mali, jer je i stopa AIMU kod medikamentozno lečenih osoba mala (Benavente i sar. 1998). Tako skorašnje studije ukazuju da je godišnja stopa AIMU u medikamentno lečenih bolesnika sa asimptomatskom karotidnom stenozom pala na  $\leq 1\%$  (Abbott 2009, Marquardt i sar. 2010, Woo i sar. 2010).

Nedostaju adekvatne studije koje bi pokazale superiornost karotidnog stentinga u bolesnika sa asimptomatskom karotidnom bolešću u odnosu na endarterektomiju ili medikamentno lečenje (Goldstein i sar. 2011). SAPHIRE studija je pokazala da stenting nije inferioran u odnosu na karotidnu endarterektomiju, ali je trogodišnja stopa smrtnosti bila dvostruko veća, što je postavilo pitanje dugoročne koristi procedure (Yadav i sar. 2004, Gurm i sar. 2008). Slični rezultati su dobijeni u CREST studiji (Brott i sar. 2010).

#### ***Posebne napomene***

- Rizik ipsilateralnog AIMU raste sa stepenom stenozе (European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group 1995)
- Korist od endarterektomije kod asimptomatskih žena ostaje kontroverzno (Rothwell 2004)
- Endarterektomija nije korisna kod asimptomatskih osoba čije je očekivano trajanje života manje od 5 godina (ESO 2008)

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PREVENCIJU AIMU KOD BOLESNIKA SA ASIMPTOMATSKOM KAROTIDNOM STENOZOM	Stepen preporuke
C	U bolesnika sa asimptomatskom karotidnom stenozom treba tretirati druge lečive vaskularne faktore rizika uvođenjem medikamentne terapije i korekcijom stila života	I
C	Selekcija asimptomatskih bolesnika za karotidnu revaskularizaciju treba da se zasniva na proceni komorbiditeta i očekivane dužine života, uz uključivanje detaljne diskusije o rizicima i koristi procedure	I
C	Preporučuje se upotreba aspirina pre i posle karotidne endarterektomije	I
A	Preventivna karotidna endarterektomija može biti korisna kod visoko selektovane grupe asimptomatskih bolesnika sa stenozom koja je minimum 60% na angiografiji, odnosno minimum 70% na ultrazvučnom pregledu. Korist od hirurškog lečenja postoji samo ako je perioperativni rizik od smrti ili AIMU < 3%	IIa
B	Preventivni karotidni stenting se može razmatrati u visoko selektovanoj grupi bolesnika sa asimptomatskom karotidnom stenozom $\geq 60\%$ na angiografiji, odnosno $\geq 70\%$ na Dopler ultrasonografiji. Prednost revaskularizacije nad savremenom medikamentnom terapijom* nije utvrđena	IIb

\*savremena medikamentna terapija podrazumeva terapiju antiagregacionog leka, statina i inhibitora ACE kao antihipertenzivne terapije

#### ***5.10. MANJE DOKUMENTOVANI FAKTORI RIZIKA ZA AIMU***



Detalje o manje dokumentovanim faktorima rizika videti na sajtu

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMARNU PREVENCIJU AIMU KOD BOLESNIKA SA MANJE DOKUMENTOVANIM FAKTORIMA RIZIKA	Stepen preporuke
C	Budući da postoji povezanost između veće učestalosti migrene i rizika za AIMU, terapija usmerena na smanjenje učestalosti migrene može biti korisna, mada ne postoje podaci koji bi ukazivali da bi ovaj terapijski pristup smanjio rizik prvog AIMU	IIb
	Preporučuje se tretiranje individualnih komponenti metaboličkog sindroma, uključujući korekciju životnih navika (ishrana, smanjenje telesne težine, fizička aktivnost) i medikamentnu terapiju (antihipertenzivi, smanjenje lipida, kontrola glikemije, antiagregaciona terapija)	
A	Preporučuje se uzimanje podataka o poremećajima disanja u spavanju i ako je indikovano upućivanje odgovarajućem specijalisti, pogotovo u bolesnika sa abdominalnom gojaznošću, hipertenzijom, srčanim bolestima i hipertenzijom rezistentnom na lečenje	I
B	Upotreba vitamina B kompleksa, piridoksina (B6), kobalamina (B12) i folne kiseline se može razmatrati u prevenciji AIMU u bolesnika sa hiperhomocisteineminom, ali njena efikasnost nije utvrđena	IIb
B	Niacin se može koristiti u prevenciji AIMU kod bolesnika sa visokim Lp(a), ali njegova efikasnost u prevenciji AIMU nije utvrđena	IIb
C	Korist of genetskog skrininga radi detekcije naslednih hiperkoagulabilnih stanja u cilju prevencije AIMU nije utvrđena, kao ni korist od specifičnog lečenja	IIb

## 6. LEČENJE U AKUTNOJ FAZI AIMU

### 6.1.URGENTNI KONCEPT LEČENJA I PREHOSPITALNE TERAPIJSKE MERE

Osnovni cilj u lečenju AMU je da se smanji akutno (ishemijsko) oštećenje mozga i da se obezbedi maksimalni oporavak bolesnika. Ovakav pristup podrazumeva tretiranje AMU kao bolesti koja se leči po prvom stepenu hitnosti, gde faktor vreme postaje praktično najvažniji element uspešnosti tretmana tj. sprečavanja prelaska reverzibilnog oštećenja neurona (penumbe) u ireverzibilno oštećenje.

Gubitak vremena koji značajno utiče na uspeh lečenja se registruje na više različitih nivoa:

- na nivou stanovništva koje ne prepoznaje bolest tj. njene simptome i ne kontaktira službu hitne medicinske pomoći na samom početku bolesti
- na nivou službe hitne medicinske pomoći koja ne tretira bolesnika sa AMU po prvom stepenu hitnosti
- na nivou bolnice koja ne primenjuje urgentni koncept u zbrinjavanju ovih bolesnika (nepostojanje plana o prijemu, kliničkom i neuroimizing pregledu ovih bolesnika po prioritetu), obavljanje niza nepotrebnih analiza i pregleda i dr.

**Edukacija** stanovništva i profesionalaca koji učestvuju u lečenju bolesnika sa AMU je jedini dokazan način da se poveća broj tromboliziranih bolesnika i samim tim smanji stopa mortaliteta i invaliditeta.

Da bi se obezbedila što jasnija komunikacija sa stanovništvom veoma je važno da se ujednači terminologija i da se umesto velikog broja različitih naziva (apopleksija, insult, šlog, udar, kap) koji se mogu shvatiti kao nazivi različitih bolesti uvede samo jedan (ili najviše dva). U našoj sredini mi smo se dogovorili da se koristi isključivo **termin MU ili moždani infarkt**, (po uzoru na srčani udar ili infarkt).

Osnovni cilj edukativne kampanje stanovništva je:

- upoznavanje sa simptomima AMU (slabost polovine lica, tela, smetnje govora, gubitak ravnoteže, videti **Tabelu 3**), kako bi se oni što pre prepoznali
- upoznavanje sa činjenicom da se radi o ozbiljnoj bolesti (sa visokim stepenom mortaliteta i invaliditeta), koju je neophodno hitno lečiti (najveći uspeh u lečenju se postiže u prvih nekoliko sati od početka simptoma)
- obaveštenje o načinu na koji se dolazi do službe hitne pomoći, koja bi trebalo da po najhitnijem principu obezbedi transport u ustanovu koja je opremljena (profesionalno i tehnološki) za lečenja ovakvih bolesnika.

Edukacija treba da obuhvati najšire stanovništvo, ali naročito one koji su u rizičnim grupama, kao što su porodice u kojima se javljaju vaskularne bolesti, bolesnici sa arterijskom hipertenzijom, ili oni sa drugim faktorima rizika. Dakle, edukacione kampanje treba da budu usmerene ka osobama koje su u visokom riziku za vaskularnu bolest mozga ali i ka osobama iz najbliže okoline osobe u riziku.

Veliki broj studija pokazuje da svega oko 33-50% pacijenata prepoznaje simptome MU kada im se on desi. Takodje, postoji jasna diskrepanca izmedju teorijskog znanja o MU i reakciji kada ova bolest počne. Tako je pokazano da bolesnici koji su bolje informisani o MU ne stižu uvek ranije u bolnicu. (ESO 2008)

Najčešći izvori informacija su mas mediji, prijatelji i rođaci. Stariji ljudi češće dobijaju informacije iz različitih kampanja ili od njihovih lekara, a mlađji iz TV programa.

Pomalo je paradoksalno da se većina ljudi slaže da je AMU bolest koju je potrebno hitno lečiti, ali u situaciji kada bolest počne samo 50% obolelih se javlja SHMP. U nekim analizama se čak 45-48% bolesnika javi prvo svom lekaru (29,33-36).

Više puta je pokazano da edukativne kampanje moraju da budu kontinuirane jer se njihov sadržaj zaboravlja posle 3-6 meseci.

Edukacija profesionalaca treba da počne još za vreme medicinskih studija. Pokazano je da obučavanje studenata prve godine medicine iz osnovnih znanja o MU ima veliki efekat na kasniji pristup ovoj bolesti, kao i da je retencija znanja u ovom periodu značajna. Edukativni programi iz ove oblasti za „specijaliste za MU“ u Evropi (i Americi) su vrlo raznovrsni. Postoje zemlje (Francuska, Velika Britanija) koje razvijaju i implementiraju nacionalne kurikulume iz oblasti cerebrovaskularnih bolesti, nasuprot kojih su one zemlje gde se edukacija iz ove oblasti sprovodi u okviru treninga iz neurologije što je slučaj i u Srbiji.

Kada je reč o edukaciji profesionalaca iz oblasti urgentne medicine, koji u suštini predstavljaju početnu kariku lečenja onda se smatra da je imperativ edukacija svih nivoa prehospitalnog zbrinjavanja, dakle dispečera, lekara koji prvi pregleda bolesnika i transportuje



ga u odgovarajući centar, ali i lekara urgentnog prijema (ako to nije neurolog). Cilj ove edukacije je da se spreči gubitak vremena pre hospitalizacije, ali i da se na pravi način započne lečenje bolesnika. Smatra se da edukaciju iz oblasti MU ovoj grupi profesionalaca treba da obezbede eksperti iz oblasti MU, ali takodje da je neophodna kontinuirana komunikacija između lekara koji prehospitalno i hospitalno zbrinjavaju bolesnike, formiranje zajedničkih (najčešće regionalno organizovanih) timova, organizovanje zajedničkih sastanaka, prikazivanje zajedničkih bolesnika, zajedničko učestvovanje u različitim istraživačkim studijama. Ovako organizovani timovi svakodnevnom saradnjom pokazuju mnogo veći uspeh u tretiranju i lečenju bolesnika.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA TRANSPORT I PRIJEM BOLENIKA SA AIMU	Stepen preporuke
B	Preporučuje se hitno obraćanje službi hitne pomoći i prioritet kod dispečera službe hitne pomoći	II
B	Preporučuje se prioritet transporta sa najavom dolaska bolesnika u odgovarajuću bolnicu	III
B	Preporučuje se da bolesnici za koje se sumnja da su doživeli AIMU treba da budu prevezeni u najbliži medicinski centar ili JMU koji treba da obezbede rano lečenje	III
DKP*	Preporučuje se da dispečeri i osoblje kola hitne pomoći budu obučeni da prepoznaju AIMU	IV
B	Preporučuje se hitna trijaža, klinička, laboratorijska i neurovizualizaciona procena, tačna dijagnoza i terapijska odluka i primena odgovarajućeg lečenja u bolnici koja prima bolesnika	III
B	Preporučuje se da za udaljene ili seoske bolesti primena telemedicinske treba da bude razmotrena sa ciljem da se unapredi pristup lečenju	II
B	Preporučuje se da bolesnici sa mogućom TIA budu primljeni bez odlaganja u TIA klinike ili medicinske centre sa JMU koji mogu da obezbede ekspertsku evaluaciju i hitno lečenje	III

DKP\* - dobra klinička praksa

Posebna pažnja se obraća na edukaciju dispečera službe hitne pomoći koji na osnovu najkraćih podataka (telefonom dobijenih) treba da donese odluku o stepenu hitnosti tretiranja bolesnika. U tom smislu su napravljeni protokoli koji bi bili osnov za orijentaciju dispečera a koji sadrže sledeća pitanja (Pepe 1996):

1. Opšte podatke o bolesniku: ime, prezime, godište, adresa
2. Tačno vreme početka simptoma (kada je bolesnik poslednji put vidjen bez simptoma)
3. U kakvim su okolnostima nastale tegobe: u miru ili naporu, naglo ili postepeno?
4. Da li je bolesnik imao izmenjeno stanje svesti?
5. Da li ima glavobolju, mučninu, nagon na povraćanje?
6. Da li se žali na vrtoglavicu, smetnje gutanja i govora, nestabilnost pri hodu, mutno ili nejasno vidjenje?

7. Da li razume sagovornika ?
8. Da li može da govori (jasno ili zapliće jezikom)?
9. Da li su mu se iskrivila usta ?
10. Da li postoji slabost ili trnjenje polovine lica i tela ili jednog ekstremiteta ?
11. Podaci o prethodnim bolestima, operacijama, traumama.
12. Da li je bilo krvarenja unutar tri meseca?
13. Koju je terapiju bolesnik prethodno uzimao ?

Dispečeri donose pogrešnu odluku u do 50%, a čak iako su specijalno obučavani iz domene AMU greška se javlja u 25% (Kothari i sar.1997).

*Medicinski radnici* (lekari i srednje medicinsko osoblje) koji su uključeni u prehospitalni tretman također moraju biti edukovani na odgovarajući način i imati saznanja iz:

- Etiologije, patogeneze i klasifikacije AMU
- Mehanizama koji su razlog za urgentni pristup ovakvim bolesnicima ("terapijski prozor"- sprečavanje transformacije reverzibilnog oštećenja neurona u ireverzibilno)
- Kliničke simptomatologije AMU
- Prepoznavanje TIA
- Identifikacije tačnog vremena početka bolesti - trenutka kada je bolesnik poslednji put vidjen bez simptoma (zdrav)
- Registrovanja vitalnih znakova i njihova korekcija po najsavremenijim medicinskim načelima (kada se radi o AMU)
- Elementarnog neurološkog pregleda koji podrazumeva registrovane oduzete strane, smetnji govora, patološki nalaz na bulbomotorima, meningealne znake

Osoblje je također dužno da obezbedi člana porodice, ili nekog drugog očevica koji bi dao podatke o bolesniku u odgovarajućoj bolničkoj ustanovi.

iii) *Široka medijska kampanja* (novine, radio, televizija, različite tribine i sl.) koja bi kroz različite forme bila kontinuirano sprovedena na teritoriji cele zemlje obezbedila bi da najširi slojevi stanovništva budu upoznati sa saznanjima iz ove bolesti.

iv) Čitava edukativna i informativna kampanja mora biti *u skladu sa pratećom infrastrukturom*, naime ne sme biti suviše agresivna u sredinama koje nemaju materijalnu podršku da svim bolesnicima pruže ono što je najoptimalnije za njih, a što kampanja propagira.

#### *B. Brz transport i rano prehospitalno ispitivanje bolesnika*

i) Transport do bolnice neophodno je sprovoditi kolima službe hitne medicinske pomoći (SHP), jer ovo obezbedjuje najkraće moguće vreme do dolaska u ustanovu gde će bolesnik biti lečen. Transport helikopterima (u razvijenim i bogatim društvima) značajno ubrzava dolazak bolesnika (Thomas i sar. 2002).

Jasno je da bolesnici koji se jave u ranoj fazi bolesti, dakle imaju izgleda da dobiju trombolitičku terapiju u prva tri sata imaju apsolutni prioritet u transportu SHP u odnosu na sve druge bolesnike.

ii) Ekipe službe hitne medicinske pomoći registruje stanje svesti (skoruje GKS), disanje, arterijski pritisak, telesnu temperaturu, i orijentacioni neurološki nalaz.

Za orijentacioni neurološki nalaz savetuje se korišćenje dole navedene skale (Kothari i sar. 1997):

### **Sinsinati prehospitalna skala** (za grubu neurološku procenu kod AMU)

Pregledajte sledeće znake (samo jedan izmenjen znak sugeriše AMU)

#### **1. Asimetrija lica** (da li bolesnik simetrično pokazuje zube ili osmeh)

- Normalno- pokreti obe strane lica su simetrični
- Nenormalno-jedna strana lica zaostaje, slabije se kontrahuje, ugao usana niži.

#### **2. Podizanje ruku** (bolesnik zatvorenih očiju drži obe ruke ispružene ispred sebe)

- Normalno-obe ruke simetrično pokreće, obe ruke drži simetrično (pronacije jedne ruke sugeriše slabost, može se ispitati i stisak šake)
- Nenormalno-jednu ruku aktivno ne pokreće, ili teže pokreće, jedna ruka pada kada se ispruži

#### **3. Izmenjen (poremećen) govor**

- Traži se od bolesnika da ponovi komplikovanu rečenicu
- Normalno - bolesnik ponavlja rečenicu jasno i razgovetno
- Nenormalno - bolesnik ponavlja rečenicu nerazgovetno, koristi pogrešne reči, ili nije u stanju da govori.

iii) Sugeriše se formiranje specijalizovanih ekipa SHP za MU, koje bi još tokom transporta donosile preliminarnu ocenu o mogućnosti uvođenja fibrinolitike terapije.

### *C. Prehospitalne opšte i potporne terapijske mere*

Ekipe SHP pružaju mere koje održavaju vitalne parametre tj. obezbeđuje prolaznost respiratornih puteva, ventilacija i cirkulacija.

Potrebno je uraditi intubaciju u slučajevima potencijalno reverzibilne respiratorne insuficijencije-bolesnici sa značajnom hipoksijom i hiperkapnijom, u komi, ili sa visokim rizikom od aspiracije. Preporučuje se primena kiseonika (O<sub>2</sub>) u slučajevima hipoksije kada je saturacija O<sub>2</sub> ispod ili jednaka 92%. Ne preporučuje se oksigenacija kada nije registrovana hipoksija. (Ronning i sar. 1999).

Ukoliko se konstatuje povišen arterijski pritisak i to samo ako su vrednosti veoma visoke, primenjuje se terapija navedena na **Tabeli 7**.

Medjutim, arterijski pritisak se hitno snižava kod bolesnika sa :

- malignom hipertenzijom sa encefalopatijom
- teškim srčanim oboljenjem (infarkt miokarda)
- disekcijom aorte
- edemom pluća
- akutnom bubrežnom insuficijencijom
- ako je bolesnik planiran za trombolitičku terapiju
- ukoliko se u lečenju primenjuje antikoagulantna terapija

## 6.2. HOSPITALNO LEČENJE

### 6.2.1. Službe i Jedinice za lečenje moždanog udara (JMU)

Bolesnicima sa AIMU neophodna je specijalizovana multidisciplinarna nega koju pružaju JMU, dok su određenim bolesnik ima potrebne i dodatne visoko tehnološke intervencije. Službe zdravstvene zaštite treba da organizuju infrastrukturu koja može da obezbedi specijalizovani tretman obolelima od MU, sem u slučaju da njihovo stanje ne zahteva intenzivno lečenje. Nedavno je postignut koncenzus koji definiše ulogu primarnih i kompletnih centara za lečenje MU (Tabela 1). (Leys i sar. 2007)

**Primarni centar za MU je definisan** kao centar sa neophodnim osobljem i infrastrukturom, ekspertizom i programima koji bi omogućili adekvatnu dijagnozu i tretman za najveći broj obolelih od MU. Bolesnici sa retkim bolestima, kompleksnom kliničkom slikom ili multiorganskim poremećajima zahtevaju specijalizovanu negu i reurse koji nisu dostupni u primarnim centrima...

**Kompletni (napredni, viši) centar za MU (125,126)** je definisan kao centar koji omogućava adekvatnu dijagnostiku i lečenje za sve bolesnike kao i visoko tehnološke standarde medicinskog i hirurškog zbrinjavanja (nove dijagnostičke i rehabilitacione metode, specijalizovani testovi, automatski monitoring brojnih fizioloških parametara, interventna radiologija, vaskularna i neurohirurgija) (ESO 2008).

Tabela 1: Preporučene potrebe za centre koji se bave lečenjem pacijenata sa AMU

Primarni centri za lečenje MU:	Kompletni centri za lečenje MU:
<ul style="list-style-type: none"><li>-24h dostupnost CT-a</li><li>-Utvrđeni vodiči za lečenje MU i operativne procedure uključujući i i.v. rtPA protokol 24/7</li><li>-Bliska kooperativnost neurologa, internista i stručnjaka za rehabilitaciju</li><li>-Specijalno edukovan srednji medicinski kadar</li><li>-Rana multidisciplinarna jedinica za rehabilitaciju pacijenata sa MU koja obuhvata terapiju govora, okupacionu terapiju i fizikalnu terapiju</li><li>-Obezbeđena neurosonološka dijagnostika u roku od 24h (ekstrakranijalna doppler sonografija)</li><li>-Transtorakalna ehokardiografija</li><li>-Laboratorijske analize (uključujući parametre koagulacije)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-MRI / MRA / CTA</li><li>-Transezofagealna ehokardiografija</li><li>-Cerebralna angiografija</li><li>-Transkranijalna doppler sonografija</li><li>-Ekstrakranijalna i intrakranijalna color-kodirana dupleks sonografija</li><li>-Konsultacije specijaliste neuroradiologije, neurohirurgije i vaskularne hirurgije (uključujući i telemedicinu)</li><li>-Karotidna hirurgija</li><li>-Angioplastika i stentiranje</li><li>-Automatizovani monitoring pulsa, oksigenacije, krvnog pritiska</li></ul>

<p>-Monitoring krvnog pritiska, EKG-a, saturacije kiseonikom, glukoze u krvi i telesne temperature</p> <p>-Automatizovani EKG monitoring pored bolesničke postelje</p>	<p>-Uspostavljena mreža rehabilitacionih ustanova koje pružaju kontinuiran proces nege, uključujući i kolaboraciju mimo rehabilitacionog centra</p>
--	---

Bolesnik koji je primljen u JMU ima veću šansu da preživi i da samostalno napusti bolnicu (ne ostane nepokretan), nego onaj koji je zbrinut na nekom drugom odeljenju. Dokazi za ovakav stav, prikazani u opsežnom pregledu još 1997. godine, bili su pokretači korenitih izmena u organizovanju prijema obolelih od MU. Rezultati opsežnih studija skorijeg datuma su potvrdili značajno smanjenje smrtnosti (3% apsolutnog smanjenja), zavisnosti (uvećanje od 5% samostalnih pacijenata nakon MU) i potreba za institucijalizovanom negom (2% smanjenja) kod pacijenata lečenih u JMU u odnosu na bolesnike lečene na opštim odeljenjima (Stroke Unit Trialists' Collaboration 2007) Svi tipovi pacijenata nevezano za pol, starost, vrstu MU i njegovu težinu imaju benefite od lečenja u JMU. Ovi podaci su potvrđeni na velikom broju observacionih studija svakodnevne prakse (5,6).

Iako tretman u JMU košta više od lečenja na opštim neurološkim ili medicinskim odeljenjima, on smanjuje troškove nakon akutne faze MU, što čini ovakav tretman isplativijim (Epifanov i sar. 2007). Cochrane systematic review je identifikovao i uporedio jedinice za prijem bolesnika sa AIMU sa alternativnim vidovima prijema ovakvih bolesnika. Kada se poredi svi bolesnici sa AIMU, studije pokazuju značajne razlike u korist JMU u pogledu ishoda, kombinovane zavisnosti od drugih lica i smrt. (Stroke Unit Trialists' Collaboration 2007).

The Cochrane review je, takodje, pokazala da postoji značajno skraćenje trajanja bolničkog lečenja kod pacijenata smeštenih u JMU, u odnosu na one koji su smešteni na druga odeljenja. (Stroke Unit Trialists' Collaboration 2007)

Odlike JMU su:

- kontinuirano praćenje fizioloških funkcija,
- visok nivo odnosa bolesnik-ordinirajući medicinski radnik,
- brzi pristup dijagnostičkim analizama i medicinskim intervencijama.

JMU predstavlja deo medicinske ustanove u kome je angažovan visoko specijalizovan multi-disciplinarni tim koji se isključivo, ili skoro isključivo bavi lečenjem pacijenata sa MU. Ovaj tim mora da pokriva nekoliko osnovnih disciplina: medicinu, medicinsku negu, fizikalnu terapiju, okupacionu terapiju, terapiju govora i jezika i socijalni rad. Multidisciplinarni tim mora biti dobro koordinisan što se postiže redovnim sastancima na kojima se pravi plan lečenja bolesnika. Timu koji radi u JMU treba obezbediti i redovne edukativne programe i treninge (Adams i sar. 2007, Eso 2008, NICE guidelines 2008).

Definicija JMU

- posebno hospitalno odeljenje
- služba sačinjena od zaposlenih koji čine multidisciplinarni tim
- prioritetni pristup opremi za praćenje i rehabilitaciju pacijenata
- redovni multidisciplinarni sastanci radi postavljanja ciljeva tretmana

Tipične komponente JMU su (Langhorne i sar. 2002):

- Medicinsko sagledavanje i dijagnostika (videti u **4. Dijagnostički postupak**).
- Rano praćenje bolesnika, koje obuhvata ranu mobilizaciju, prevenciju komplikacija i lečenje hipoksije, hiperglikemije, pireksije i dehidracije.
- Dalju rehabilitaciju, koja uključuje koordinisanu negu multidisciplinarnog tima i rano sagledavanje potreba bolesnika nakon otpuštanja.

I primarne i kompletne JMU odmah primaju bolesnike i pružaju negu i lečenje u trajanju od nekoliko dana. Jedinice za rehabilitaciju MU primaju bolesnike nakon 1-2 nedelje i nastavljaju tretman i rehabilitaciju u trajanju od nekoliko nedelja ukoliko je to neophodno. U našim uslovima rehabilitacija se započinje odmah po prijemu u JMU s tim da po završetku lečenja u JMU bolesnici se šalje u regionalne centre za rehabilitaciju.

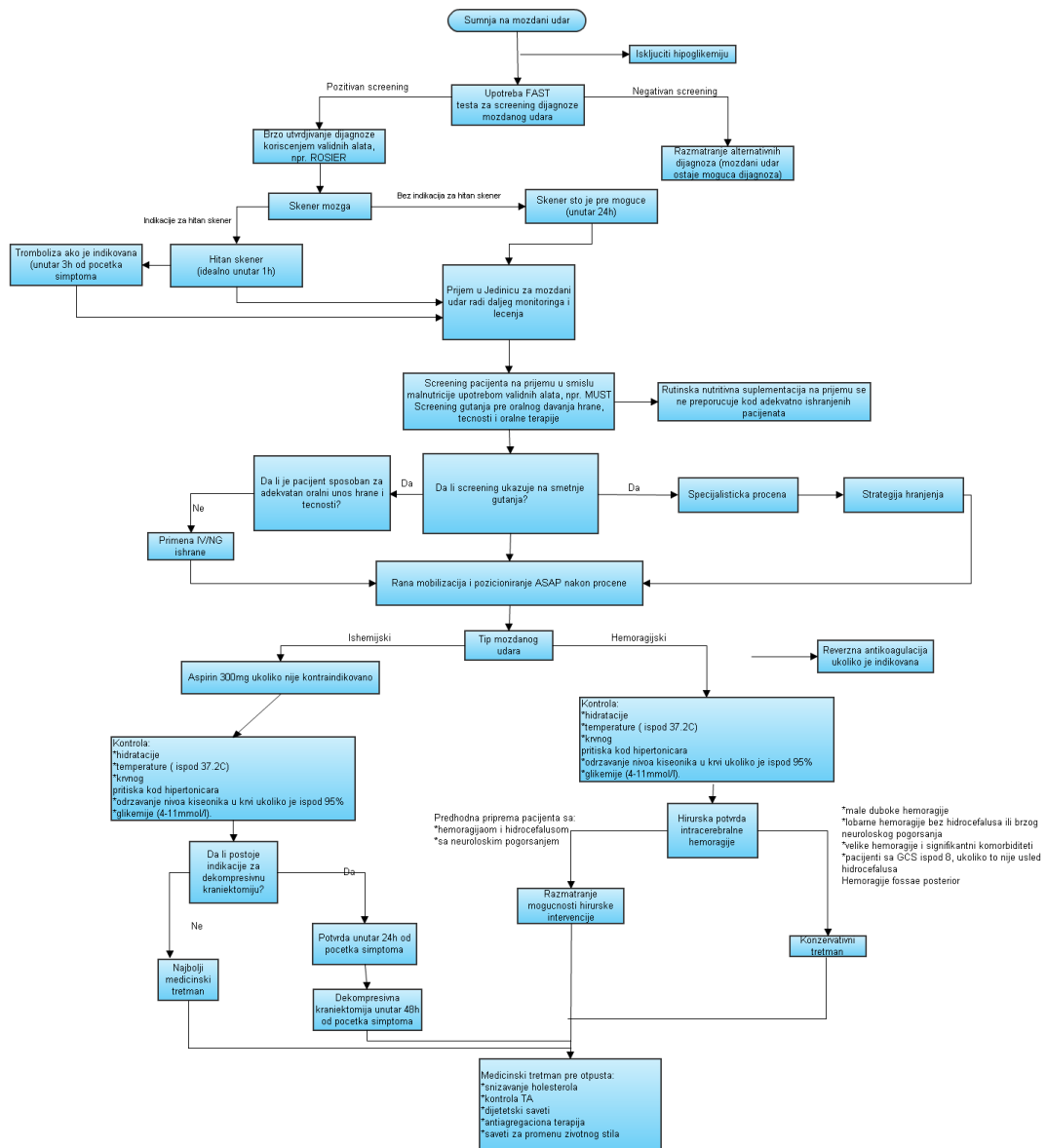
**Mobilni tim** za lečenje MU, koji pruža negu i lečenje na brojnim bolničkim odeljenjima, verovatno ne utiče značajno na ishod bolesti tako da nije preporučiv. (Langhorne i sar. 2005). Ovakvi timovi su obično organizovani u bolnicama koje nemaju pristup JMU. Za sada u našim uslovima institucija mobilnog tima nije zaživela.

Zdravstveni sistem koji brine o obolelima od MU treba da razvije mrežu koja povezuje velike specijlizovane centre sa manjim regionalnim i lokalnim centrima.

Ova mreža može pomoći da se organizuju JMU u skladu sa protokolom koji predviđa brzo zbrinjavanje i načine komunikacije sa referentnim centrima.

Uvrdjeno je da standardi, algoritmi i protokoli zbrinjavanja imaju značajnu korist u efikasnosti hospitalnog postupka. Protokoli odgovora na MU se obično sprovode radi povećanja efikasnosti hitnih medicinskih usluga i urgentnih odeljenja koja primaju bolesnike sa MU. Ovo takođe obuhvata alate kao što su setovi naloga i kodovi protokola.

Svi bolesnici oboleli od MU moraju se tretirati uz korišćenje vodiča dobre kliničke prakse i bolničkih puteva za urgentno zbrinjavanje MU (III,C)



### Algoritam zbrinjavanja obolelih od MU (80)

### Ilustracija za sajt

Nivo dokaza	Preporuke za zbrinjavanje bolesnika sa AIMU (ESO Executive Writing Committee 2008, Update 2009)	Stepen preporuke
A	Preporučuje se da svi bolesnici sa MU budu lečeni u JMU	I
	JMU je specijalizovana, geografski definisana, hospitalna jedinica koja zbrinjava obolele od MU i koja ima visoko specijalizovani interprofesionalni tim	
DKP*	Kliničari treba da koriste standardizovane, validne protokole u zbrinjavanju i praćenju funkcionalnog statusa i	III

	oporavka bolesnika	
B	Preporučuje se da sistem zdravstvene zaštite obezbedi bolesnicima sa AMU pristup savremenoj, tehnički naprednoj medicinskoj i hiruškoj nezi kada je to neophodno	III
B	Preporučuje se razvoj mreže ustanova, uključujući i telemedicinu u cilju poboljšanja dostupnosti tehnički napredne specijalističke nege MU	II

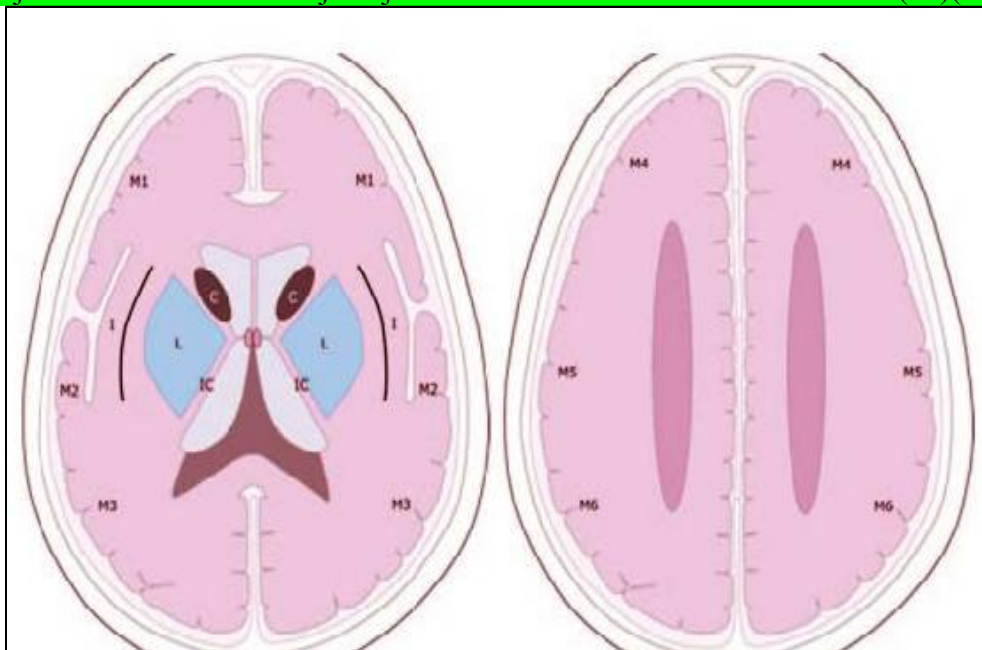
DKP – dobra klinička praksa

Cilj urgentnog zbrinjavanja pacijenata obolelih od MU je brza procena stanja i trijaža sa ciljem da se na vreme započne reperfuziona terapija. Postavljanje ispravne dijagnoze na osnovu patofiziološkog supstrata koji je u osnovi MU može u značajnoj meri da poboljša tok i ishod bolesti i smanji komplikacije. zbog čega je potrebna je efikasna i fokusirana procena da bi se razumele kompleksne potrebe svakog bolesnika. Bolesnici sa suspektnim MU bi trebalo da budu direktno upućeni kod neurologa posle početne procene, ili od lekara opšte prakse ,ili u HMP.

Početna procena pacijenata za koje se sumnja na MU je od kritične važnosti da olakša brz pristup terapijama koji su vremenski osetljive i da minimizira potencijalne negativne posledice MU. Nakon kliničkog sagledavanja neophodno je uraditi urgentne dijagnostičke testove sa ciljem da se, na osnovu patofiziološkog supstrata, započne adekvatan tretman obolelog. Neurovaskularno snimanje se smatra jednim od najvažnijih dijagnostičkih testova koje treba odmah izvršiti nakon dolaska bolesnika u bolnicu, jer mnoge terpijske odluke proističu iz ovih rezultata.

Videti detaljnije dijagnostičke postupke u **4. Dijagnostički postupak**

Edukacije vezane za identifikaciju ranih ishemijskih lezija na CT-u i upotreba scoring sistema umnogome poboljšava detekciju ranih ishemijskih promena. od posebnog značaja je uočavanje ranih znakova ishemije koji su kvantifikovani ASPECTS skorom (52)(slika 1)





## Slika 1. ASPECTS skor (52)

M1: "anteriorni MCA korteks" - frontalni operculum  
M2: "MCA korteks lateralno od insularnog korteksa" - anteriori temporalni lobus  
M3: "posteriorni MCA korteks" - posteriorni temporalni lobus  
M4: "anteriorna MCA teritorija superiorno od M1"  
M5: "lateralna MCA teritorija superiorno od M2"  
M6: "posteriorna MCA teritorija superiorno od M3"  
C: caput nuclei caudati  
L: nukleus lentiformis  
IC: capsula interna  
I: insularni korteks

## Slika ide na sajt

### 6.2.1. Terapijski pristup AIMU

#### 6.2.2.1. Opšte mere lečenja moždanog udara

Pod terminom „opšte lečenje“ podrazumevaju se terapijske strategije za stabilizaciju kritičnih pacijenata koje se sprovode u cilju kontrolisanja sistemskih poremećaja koji mogu da utiču na oporavak od MU. **Lečenje takvih poremećaja je centralni deo terapije MU.**

Opšti tretman obuhvata kardiopulmonalno praćenje i negu, regulaciju balansa vode i elektrolita, kontrolu krvnog pritiska, prevenciju i lečenje stanja kao što su konvulzije, venski tromboembolizam, disfagija, aspiraciona pneumonija, infekcije ili kompresione ulceracije i u nekim slučajevima lečenje povišenog intrakranijalnog pritiska. **Međutim, mnogi aspekti opšteg tretmana MU još uvek nisu adekvatno sagledani randomiziranim kliničkim studijama. Uobičajeno je da se aktivno prati neurološki status bolesnika i fiziološke funkcije kao što su KP, puls, saturacija kiseonikom, glikemija i telesna temperatura. Neurološki status se može pratiti neurološkim skalama kao što su NIHSS (NIH skala MU).**

Kod svih pacijenata obolelih od MU na prijemu je potrebno uraditi:

- neurološki status (uključujući NIHSS i Glasgow koma skalu),
- vitalne parametre uključujući puls, KP, temperaturu, saturaciju kiseonikom, glukozu,
- praćenje respiratorne funkcije.
- **Frekvencija praćenja ovih parametara zavisi od bolesnikovog statusa (C,II)**

**Postoji relativno malo podataka dobijenih randomiziranim kliničkim trajalima o tome koliko intenzivno ocenjivanje treba raditi ali u JMU je uobičajena praksa da se ocenjivanje minimalno radi na svaka 4h unutar prvih 72h od MU. Izvesni klinički trajali sugerišu da bi mogla postojati neka korist od intenzivnijeg kontinuiranog praćenja bolesnika u smislu bolje detekcije komplikacija i smanjenja dužine hospitalizacije bolesnika, ali uticaj na klinički ishod bolesti nije upotpunosti razjašnjen. (85) U praksi, samo određena podgrupa pacijenata se intenzivnije nadgleda, kao što je slučaj sa bolesnicima sa redukovanim stanjem svesti, progresivnim neurološkim defektima ili sa podacima o kardiorespiratornim oboljenjima u anamnezi. Intenzivno praćenje bolesnika je neophodno unutar prvih 24h od trombolize. Invazivnije metode praćenja bolesnika kao što su plasiranje centralnog venskog katetera ili praćenje intrakranijalnog pritiska se koriste samo kod određene grupe pacijenata.**

## Početna procena

- Bolesnici sa sumnjom na AMU bi trebalo da imaju brzu početnu procenu disajnih puteva, disanja i cirkulacije (Dokaz Nivo B)
- Neurološki pregled bi trebalo da bude izveden kako bi odredio fokalne neurološke deficite i procenio težinu MU (Dokaz Nivo B). Treba koristiti standardizovanu skalu MU.
- Monitoring u akutnoj fazi treba da obuhvati puls i KP, temperaturu, saturaciju kiseonikom, hidrataciju, sposobnost gutanja, kao i prisustvo epi napada (Dokaz Nivo B).
- Laboratorijska ispitivanja uključujući i rutinske bihemijske analize, elektrolite, hematologiju i koagulacone parametre treba spovesti kao deo početne procene (Dokaz Nivo B).
- Elektrokardiogram i rentgen pluća treba da budu uradjeni posebno kada bolesnik ima kliničku sliku kardiološkog ili pulmološkog oboljenja.(Dokaz Nivo B).

Rana primena oštih terapijskih mera podrazumeva kontrolu i korekciju:

- disanja,
- telesne temperature,
- hipertenzije i hipotenzije,
- srčane radnje,
- hiperglikemije i hipoglikemije,
- elektrolita i nadoknade tečnosti.

## Respiratorna funkcija i zaštita disajnih puteva

Normalna respiratorna funkcija sa adekvatnom oksigenacijom krvi važna u akutnoj fazi MU je važna jer deluje protektivno na ishemično tkivo mozga. Međutim, ne postoji ubedljiv dokaz koji ukazuje da je standardno dopremanje kiseonika pri slabijem protoku efektivno kod svih pacijenata sa AMU. (ESO 2008)

Smatra se da je otkrivanje i tretman hipoksije bitan kod pacijenata sa ekstenzivnim MU u predelu moždanog stabla ili hemisfera, kod pacijenata sa konvulzijama ili komplikacijama kao što su pneumonija, srčana insuficijencija, plućni embolizam ili pogoršanje hronične opstruktivne bolesti pluća.

Stepen oksigenacije krvi se obično popravlja nakon administracije 2-4 l kiseonika putem nazalne sonde. Asistirana ventilacija može biti neophodna kod pacijenata sa teško kompromitovanom respiratornom funkcijom. Međutim, pre uvođenja asistirane ventilacije treba razmotriti opštu prognozu, postojeće opšte stanje bolesnika i njegove petpostavljene želje.

Rutinska primena oksigenoterapije se ne preporučuje.

Preporučuje se oksigenoterapija ukoliko saturacija kiseonikom padne ispod 95% (IV, DKP)

## Nadoknada tečnosti

Mnogi bolesnici sa MU su dehidrirani na prijemu u bolnicu, i ovakvo stanje je povezano sa lošim kliničkim ishodom bolesti. Iako su dokazi dobijeni kliničkim trajalima ograničani, intravenska nadoknata tečnosti se smatra delom opšteg tretmana akutnog MU, posebno kod pacijenata sa redukovanim stanjem svesti ili otocima zbog povećanog rizika za razvoj dehidracije.(87) Iskustva u terapiji hiperglikemije sugerišu izbegavanje upotrebe dekstroze u ranoj fazi MU. Još uvek nije dokazano da specifičnija terapija nadoknade tečnosti sa hemodilucijom poboljšava klinički ishod MU (88).

- Preporučuje se redovni monitoring balansa tečnosti i elektrolita kod pacijenata sa smetnjama gutanja i težim MU (IV)
- Fiziološki rastvor je preporučljiv u prvih 24h posle MU (IV)

## Regulacija krvnog pritiska

Krvni pritisak je najčešće povišen tokom razvoja MU, a zatim se unutar nekoliko dana vraća na vrednosti kakve su postajale pre razvoja cerebralnog događaja. Postoji tzv. „U-veza” između akutno povišenog krvnog pritiska i ishoda nakon MU. Hipertenzija je jedan od faktora rizika za razvoj intrakranijalne hemoragije kod pacijenata sa akutnim ishemijskom događajem, kojima je intravenozno data alteplaza. Povišen pritisak takođe može da poveća rizik od razvoja hematoma kod pacijenata sa akutnim intracerebralnim krvarenjem. Praćenje krvnog pritiska i njegovo lečenje je kontraverzna oblast kada je u pitanju MU. Mnogi bolesnici imaju već postojeću hipertenziju koja može, ali i ne mora biti lečena pre MU. Postoji nedoumica da li su bolesnici koji su imali MU kandidati za uobičajenu antihipertenzivnu terapiju, naročito oni, koji kod kojih je, nakon MU, došlo do poremećaja gutanja, nisu u mogućnosti da oralno uzimaju terapiju, čak ni ukoliko im je terapija regularno propisana. Variranja krvnog pritiska mogu da nastanu kao posledica poremećaja autonomne regulacije kardiovaskularnog sistema, što bi rezultovalo promenom nivoa apsolutnih vrednosti krvnog pritiska, kao i njegovim varijacijama. U svakom slučaju, kod većeg broja pacijenata KP se spontano snižava u prvih 4 do 10 dana nakon MU. Postoji opravdana zabrinutost da obaranje krvnog pritiska odmah nakon MU može da redukuje cerebralnu cirkulaciju i pogorša vijabilnost penumbre, te da tako direktno utiče na konačni ishod.

Bolesnici sa najvišim i najnižim vrednostima krvnog pritiska unutar prvih 24h nakon MU češće razvijaju rano neurološko propadanje i imaju gori ishod bolesti. Nizak KP ili KP na donjim granicama normalnog je neuobičajen za početni stadijum razvoja MU, i može biti posledica velikog cerebralnog infakta, srčane insuficijencije, ishemije, hipovolemije ili sepse. KP se često može podići adekvatnom rehidracijom kristaloidnim rastvorima; kod pacijenata sa lošom srčanom funkcijom ponekad je neophodno davanje inotropnih lekova. Međutim, kliničke studije vezane za aktivno povećanje tenzije u slučaju sniženog krvnog pritiska u AMU, nisu dali jasne rezultate.

Sistematizovano istraživanje koje je obuhvatilo brojne lekove koji utiču na vrednosti krvnog pritiska nije pružilo nikakve ubedljive dokaze da aktivna regulacija krvnog pritiska nakon AMU ima nekog uticaja na konačni ishod bolesti. Dokazano je da različiti farmakološki agensi mogu da dovedu do sniženja krvnog pritiska tokom AMU, od kojih su najznačajniji:  $\beta$  blokatori, blokatori Ca kanala, NO donori i ACE inhibitori. Nijedna od studija nije našla čvrstu vezu između sniženja KP i bolje prognoze.

Manje studije istražujući surogat markere cerebralnog protoka krvi kao što je SPECT ukazale su da ni perindopril ni losartan ne smanjuju cerebralni protok krvi ukoliko se daju unutar 2-7 dana od početka MU. Nekoliko tekućih trajala ispituju da li KP treba snižavati

nakon AMU, i da li antihipertenzivna terapija treba biti nastavljena ili stopirana unutar prvih nekoliko dana od MU. U odsustvu pouzdanih dokaza, mnogi kliničari su razvili protokol za regulaciju ekstremno visokih vrednosti krvnog pritiska.

Korisnost redukcije povišenog krvnog pritiska se ogleda u: smanjenju moždanog edema, smanjenju rizika od hemoragijske transformacije MU i sprečavanju daljeg vaskularnog oštećenja i ranog povratnog MU.

Prema aktuelnim preporukama savetuje se oprezno snižavanje krvnog pritiska ukoliko su njegove vrednosti veće od 220 mmHg za sistolni i 120 mmHg za dijastolni pritisak ili u slučaju **teške srčane insuficijencije, akutne bubrežne insuficijencije, disekcije luka aorte ili maligne hipertenzije (ESO 2008)**. Kod pacijenata na trombolizi, regulacija tenzije tako da sistolni KP ne bude veći od 185 mmHg. Odgovor na određene vrste antihipertenzivnih lekova može biti različit, sa dokazima da ACE inhibitori i sartani mogu biti efikasniji nego diuretici i blokatori kalcijumskih kanala. Treba izbegavati sublingvalnu aplikaciju nifedipina zbog rizika od naglog smanjenja krvnog pritiska. Labetalol ili urapadila intravenski se često primenjuje kod pacijenata sa povišenim KP u akutnoj fazi MU, a spominje se i Natrijum-nitroprusid..

Za one koji dobijaju rt-PA važe znatno strožija ograničenja krvnog pritiska od 185/110 mmHg, u cilju sprečavanja hemoragijske transformacije infarkta. Detaljan pregled tretmana povišenog arterijskog pritiska dat je u **Tabeli 7**.

#### **PREPORUKE ZA LEČENJEM HIPERTENZIJE U RANOJ FAZI AIMU**

- 1. Kod bolesnika sa AIMU ne bi trebalo rutinski sprovoditi antihipertenzivnu terapiju ukoliko sistolni arterijski pritisak nije veći od 220 ili dijastolni veći od 120 mmHg (NIVO DOKAZA A, STEPEN PREPORUKE I).**
- 2. U slučaju postojanja komplikacija na pojedinim organima (hipertenzivna encefalopatija, disekcija aorte, akutna insuficijencija bubrega, akutni edem pluća i akutni infarkt miokarda) neophodno je hitno smanjenje krvnog pritiska ispod navedenih vrednosti (NIVO DOKAZA A, STEPEN PREPORUKE I).**
- 3. Sublingvalno korišćenje kalcijum antagonista kao što je nifedipin treba izbegavati zbog nagle apsorpcije i abruptnog obaranja krvnog pritiska (NIVO DOKAZA B, STEPEN PREPORUKE IIa).**

**Tabela 7. Lečenje hipertenzije kod bolesnika sa AIMU**

Nivo krvnog pritiska	Način lečenja
<p><b>A. Nije indicirana trombolitička terapija</b></p> <p>Sistolni KP &lt; 220 mmHg ili Dijastolni KP &lt; 120 mmHg ili Srednji KP &lt; 130 mmHg</p> <p>Sistolni KP &gt; 220 mmHg ili Dijastolni KP 121 – 140 mmHg</p> <p>Dijastolni KP &gt; 140 mmHg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Praćenje i kontrola AP, osim ako se ne sumnja ili potvrdi postojanje diskecije aorte, akutnog infarkt miokarda, edema pluća, hipertenzivne encefalopatije, akutne bubrežne insuficijencije.</li> <li>▪ Lečenje drugih simptoma AIMU kao što su glavobolja, bol, agitacija, mučnina ili povraćanje</li> <li>▪ Lečenje drugih akutnih komplikacija AIMU uključujući hipoksiju, povišen intrakranijalni pritisak, epi napade ili hipoglikemiju</li> </ul> <p>Cilj: sniženje KPza 10-15%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enalapril 5-10 mg ili lizinopril 5-10 mg ili kaptopril 6,25-12,5 mg per os (sažvakati)</li> <li>▪ Labetalol <sup>1</sup> 5-20 mg iv, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10 min do max 300 mg</li> <li>▪ Metoprolol <sup>1</sup> u nedostatku labetalola – 2-5 mg iv, može se ponavljati na svakih 5 min do max 15 mg</li> <li>▪ Urapidil 10-50 mg iv, potom nastaviti sa 4-8 mg/h u iv.inf., max 30 mg/h</li> <li>▪ Dihidralazin 5 mg iv + metoprolol 10 mg iv</li> </ul> <p>Cilj: sniženje KPza 10-15%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nitroglicerín 5 mg iv, potom 1-4 mg/h iv.</li> <li>▪ Retko Na-nitroprusid 0,5 µgr/kg/min iv.inf. kao početna doza uz kontinuiran monitoring AP</li> </ul>
<p><b>B. Indicirana trombolitička terapija</b></p> <p>Pre trombolize: Sistolni &gt; 185 mmHg Dijastolni &gt; 110 mmHg</p> <p>U toku i posle trombolize: Monitoring AP</p> <p>Dijastolni KP &gt; 140 mmHg</p> <p>Sistolni &gt; 230 mmHg ili dijastolni 121-140 mmHg</p> <p>Sistolni 180-230 mmHg ili dijastolni 105-120 mmHg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Labetalol 10-20 mg iv tokom 1-2 min, može se po potrebi još jednom ponoviti ili</li> <li>▪ Metoprolol u nedostatku labetalola 2-5 mg iv, može se ponavljati na svakih 5 min do max 15 mg</li> </ul> <p>Ako se KPne može sniziti i održavati sitolni AP &lt; 185 mmHg i dijastolni KP &lt; 110 mmHg, ne davati rtPA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meriti KPna svakih 15 min tokom 2 sata, zatim svakih 30 min tokom 6 sati i zatim na svaki čas tokom 16 sati</li> <li>▪ Nitroglicerín 5 mg iv, potom 1-4 mg/h iv ili retko Na-nitroprusid 0,5 µgr/kg/min iv.inf. kao početna doza uz postepeno povećanje doze do željenih vrednosti</li> <li>▪ Labetalol 10 mg iv tokom 1-2 min, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10 min do max 300 mg ili posle početne bolusne doze nastaviti sa iv.inf. 2-8 mg/min</li> <li>▪ Ukoliko se KPne može kontrolisati labetalolom razmatrati davanje Na-nitroprusida</li> <li>▪ Labetalol 10 mg iv tokom 1-2 min, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10-20 min do max 300 mg ili posle početne bolusne doze nastaviti sa iv.inf. 2-8 mg/min</li> </ul>

KP krvni pritisak, <sup>1</sup> Izbegavati labetalol ili metoprolol kod bolesnika sa astmom, srčanom insuficijencijom, teškim poremećajima srčanog sprovođenja ili bradikardijom

Nivo dokaza	Preporuke za lečenje krvnog pritiska u AIMU (ESO 2008, Canadian Stroke Strategy 2010)	Stepen preporuke
DKP	Ne preporučuje se rutinsko sniženje krvnog pritiska nakon AMU	IV

C	Ne preporučuje se naglo sniženje krvnog pritiska	II
C	Brzo i naglo obaranje krvnog pritiska može da pogorša ishemijsku leziju i stanje bolesnika , naročito u slučaju postojanja intra ili ekstrakranijalne okluzije krvnog suda	
C	Preporučue se postepeno i obazrivo snižavanje krvnog pritiska (15% unutar 24h, ne preko 25%), naročito ukoliko njegove vrednosti premašuju 220/120 mm/Hg	
DKP*	Obazrivo sniženje krvnog pritiska se preporučuje kod pacijenata sa ekstremno visokim KP (>220/120 mmHg) pri ponovljenom merenju ili kod pacijenata sa teškim srčanim manama, disekcijom aorte ili hipertenzivnom encefalopatijom	IV
	Antihipertenzivni tretman kod bolesnika sa AIMU sa preporučuje samo ukoliko postoje konkominatna stanja kao što su: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertenzija encefalopatija</li> <li>• Hipertenzivna nefropatija</li> <li>• Hipertenzivna srčana insuficijencija/AIM</li> <li>• Disekcija aorte</li> <li>• Preeklampsija-eklampsija</li> </ul>	
B	Sniženje krvnog pritiska na 185/110 mm/Hg ili ispod tih vrednosti bi trebalo da se uzme u obzir kod pacijenata koji su kandidati za trombolizu	
	Bolesnici koji su koristili antihipertenzivnu terapiju pre MU bi trebalo da nastave i dalje da je koriste, osim ukoliko razviju značajnu hipotenziju	

## Regulacija glikemije

Hiperglikemija se susreće kod 60% pacijenata sa MU, pri čemu su to bolesnici koji u anamnezi nisu imali dijabetes. Hiperglikemija koja se razvija nakon MU je povezana sa velikim infarktima koji zahvataju korteks, i lošim funkcionalnim ishodom. **Postoje ograničeni dokazi o tome da li redukcija glikemije kod pacijenata sa AIMU poboljšava krajnji ishod bolesti (Gray i sar. 2007).** Za sada najveća randomizirana studija koja je sprovedena na bolesnicima sa blagim ili umerenim povećanjem nivoa glukoze u krvi (mediana 7.6 mmol/l) nije pronašla razliku u mortalitetu ili krajnjem funkcionalnom ishodu između pacijenata kojima je snižavan nivo glukoze insulinskom infuzijom, i onih koji su intravenski primali samo fiziološki rastvor. **Tretiranje hiperglikemije često je povezano sa epizodama hipoglikemije.** Danas se ne preporučuje rutinska upotreba insulinske infuzije kod pacijenata sa umerenom hiperglikemijom. Međutim, u JMU uobičajeno je da se glikemija koriguje ukoliko prevazilazi vrednosti od 10 mmol/l. **Intravenska administracija fiziološkog rastvora i izbegavanje rastvora glukoze unutar prvih 24h nakon MU je česta praksa i ispostavlja se da smanjuje nivo glukoze u krvi.**

Hipoglikemija (<2.8 mmol/l) može da imitira akutni ishemijski infarkt, i koriguje se intravenskim davanjem glukoze u bolusu ili infuzijom 10-20% glukoze.

Bolesnicima sa AMU treba da se održi koncentracija glukoze u krvi između 4 i 11mmol/litar (96,97,98,99,100).

- Kod svih pacijenata sa MU potrebno je odmah na prijemu uraditi analizu šećera u krvi ( Nivo B)
- Analizu je potrebno ponoviti ako je vrednost šećera na prijemu bila veća od 10 mmol/l( Nivo B)
- Bolesnici sa AMU moraju održavati glikemiju od 4-10 mmol/l
- Hipoglikemija se mora korigovati po hitnom postupku ( Nivo B)
- Ako je ponovljen nivo glukoze u krvi veći od 7 mmol/l, a A1c veći od 7% razmotriti uvođenje antihiperglikemijskih lekova ( nivoC), a na duže staze edukaciju o promeni životnog stila i dijabetesu ( nivoA)
- Intenzivno rano obaranje vrednosti glikemije nije preporučljivo (II,B)
- Optimalna terapija intravenskim insulinom i glukozom može biti sprovedena kod dijabetičara koji imaju akutni srčani ili MU. (NICE clinical guideline 15).

Nivo dokaza	Preporuke za praćenje i korekciju glikemije u AIMU (ESO 2008)	Stepen preporuke
DKP	Preporučuje se praćenje nivoa glukoze u serumu	IV
DKP	Lečenje nivoa glukoze >10 mmol/L insulinom se preporučuje	IV
DKP	Preporučuje se lečenje teške hipoglikemije (<2.8 mmol/l)) intravenskim davanjem glukoze u bolusu ili infuzijom 10-20% glukoze	IV

### Regulacija telesne temperature

Na eksperimentalnom modelu hipertermija je udružena sa povećanim infarktnim područjem i lošijim ishodom. Povišena telesna temperatura može biti centralno uslovljena ili kao posledica konkomitantne infekcije i udružena je sa lošim ishodom. Hiperpireksija zahteva hitnu potragu za izvorom infekcije i adekvatan tretman. Studije sa antipiretičkom medikacijom su bile nedorečene, ali tretman povišene telesne temperature ( $\geq 37.5$  °C) paracetamolom je uobičajena klinička praksa. Ne postoje podaci koji ukazuju da smanjenje telesne temperature može poboljšati ishod kod MU.

- Telesna temperatura mora biti praćena na sat vremena unutar 48 sati, potom shodno postojećoj rutini u JMU ( Nivo C)
- Ukoliko je temperatura viša od 37.5° Celsiusa ,uz povišenu srčanu frekvencu na monitoru, potrebno je inicirati postupke za sniženje temperature uz ispitivanje mogućih uzroka infekcija kao pneumonia ili infekcija urinarnog trakta ( nivo C, DKP).
- Inicirati antipiretike i antibiotike ako je neophodno ( nivo B)

Nivo dokaza	Preporuke za praćenje i korekciju glikemije u AIMU (ESO 2008)	Stepen preporuke
DKP	Preporučuje se praćenje nivoa glukoze u serumu	IV
DKP	Lečenje nivoa glukoze >10 mmol/L insulinom se preporučuje	IV
DKP	Preporučuje se lečenje teške hipoglikemije (<2.8 mmol/l)) intravenskim davanjem glukoze u bolusu ili infuzijom 10-20% glukoze	IV

<b>Nivo dokaza</b>	<b>Preporuke za opšte mere lečenja AIMU</b>	<b>Stepen preporuke</b>
DKP	Preporučuje se periodično praćenje neurološkog statusa, pulsa, krvnog pritiska, temperature, sturacije kiseonikom unutar prvih 72h kod pacijenata sa značajnim perzistentim neurološkim defektima	IV
DKP	Preporučuje se oksigenoterapija ukoliko saturacija kiseonikom padne ispod 95%	IV
DKP	Preporučuje se regularno praćenje balansa vode i elektrolita kod pacijenata sa teškim oblikom MU i otocima	IV
DKP	Preporučuje se upotreba fiziološkog rastvora (0.9%) u rehidraciji bolesnika unutar prvih 24h od MU	IV
DKP	Ne preporučuje se rutinsko sniženje krvnog pritiska nakon AMU	IV
DKP	Obazrivo sniženje krvnog pritiska se preporučuje kod pacijenata sa ekstremno visokim krvnim pritiskom (>220/120 mmHg) pri ponovljenom merenju ili kod pacijenata sa teškim srčanim manama, disekcijom aorte ili hipertenzivnom encefalopatijom	IV
C	Ne preporučuje se naglo sniženje krvnog pritiska	II
DKP	Preporučuje se da nizak krvni pritisak koji se javlja kao posledica hipovolemije ili neurološke detorijacije pri AMU bude tretiran plazma ekspanderima	IV
DKP	Preporučuje se praćenje vrednosti glikemije	IV
DKP	Preporučuje se regulacija hiperglikemije insulinom ukoliko vrednosti glikemije budu >180 mg/dl (>10 mmol/l)	IV
DKP	Preporučuje se regulacija hipoglikemije i.v. dekstrozom ili infuzijom 10-20% glukoze ukoliko vrednosti glikemije budu <50 mg/dl (<2.8 mmol/l)	IV
DKP	Preporučuje se da ukoliko postoji pireksija (temperatura >37.5 °C) treba tražiti prateću infekciju	IV
C	Preporučuje se lečenje pireksije (temperatura >37.5 °C) paracetamolom i rashlađivanjem	III
B	Profilaksa antibioticima se ne preporučuje kod imunokompetentnih pacijenata	II

### 6.2.2.2. Rekanalizacija okludiranog krvnog suda i neuropotektivna terapija

#### Rekanalizacija okludiranog krvnog suda – tromboliza

Prvi put je NINDS studija 1995 g. pokazala da tromboliza sa intravenskom primenom rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rtPA) u dozi od 0,9mg/kgTT, data u prva tri sata od nastanka AIMU ima povoljan efekat na tok bolesti. Studija je rađena u 39 centara u Sjedinjenim Američkim Državama, bilo je uključeno ukupno 624 bolesnika, maksimalna doza leka je iznosila 90 mg, i pokazano je da 11% do 13% bolesnika lečenih sa rtPA posle 90 dana ima bolji ishod, da je mortalitet u grupi lečenih nesignifikantno niži, a da se kao komplikacija ove terapije javlja intracerebralna hemoragija u 6,4% bolesnika, od kojih je 3% fatalno. Nakon NINDS studije, 1996 godine FDA u SAD je registrovala lek za lečenje AIMU, a 2002



godine rutinska upotreba leka je odobrena i u Evropskoj uniji. U međuvremenu je urađeno osam kliničkih studija sa upotrebom rtPA kod 2889 bolesnika i dokazano da je u grupi lečenih u prva tri sata značajno smanjen nepovoljan ishod bolesti, ali bez uticaja na stepen smrtnosti (Hacke i sar. 1999, Wardlaw and Warlow 1999, Wardlaw 2001). Od 2002. godine u međunarodnom, multicentričnom SITS-IST registru postoji više od 20000 bolesnika sa AIMU lečenih trombolizom. (Ahmed N i sar. 2010). Retrospektivnom analizom ovog registra ne samo da je potvrđena efikasnost ove terapije u praksi, već postoje pokazatelji da su i neželjeni efekti terapije manji nego u randomizovanim studijama. Primena intravenske trombolize započela je 2006. i u Srbiji. Svi bolesnici sa AIMU lečeni u Srbiji prijavljuju se u SETIS registar (Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke), koji prati bezbednost i efikasnost primene ove terapije. (Jovanović D i sar. 2009) U periodu od pet godina ovom terapijom lečeno je preko 500 bolesnika sa AIMU u 12 centara u Srbiji, sa sličnom učestalošću neželjenih efekata i izuzetno visokim stepenom efikasnosti u poredjenju sa bolesnicima SITS-IST registra.

Meta analiza tri velike studije (ATLANTIS, ECASS II and NINDS) je sugerisala efikasnost trombolitičke terapije i u periodu posle 3 sata od početka bolesti (ATLANTIS, ECASS and NINDS Study Group Investigators 2004). Iz ovih razloga, sprovedena je randomizovana ECASS III studija čiji su rezultati potvrdili efikasnost trombolize u periodu od 3-4,5 sata od početka simptoma (Hacke et al. 2008). Efikasnost intravenske trombolize potvrđena je i analizom bolesnika prijavljenih u SITS-IST registar. Ipak, produženje terapijskog prozora ne bi smelo da odloži primenu terapije, jer je dokazana čvrsta povezanost između brzine lečenja i uspešnog ishoda. (Ahmed N. et al. 2010)

Obzirom da se radi o potencijalno fatalnoj terapiji kriterijumi za njenu primenu su vrlo strogo definisani :

Inkluzioni kriterijumi za i.v. primenu rtPA:

- ishemijski MU sa jasno definisanim vremenom početka simptoma,
- neurološki deficit koji se može meriti sa NIHSS,
- nepostojanje znakova intrakranijalnog krvavljenja na CT endokranijuma,
- manje od 270 minuta od pojave simptoma AIMU do započinjanja rtPA.

Ekskluzioni kriterijumi za i.v. primenu rtPA:

- neizvesno tačno vreme nastanka AIMU
- neurološki simptomi se brzo povlače ili se radi o blagom neurološkom deficitu
- MU ili ozbiljna trauma glave u prethodna tri meseca,
- veća operativna intervencija u prethodnih 14 dana,
- ranija intrakranijalna hemoragija,
- sistolni arterijski pritisak preko 185 mmHg ili dijastolni preko 110 mmHg u trenutku započinjanja rtPA,
- potreba za agresivnom antihipertenzivnom terapijom,
- simptomi koji sugerišu SAH i pored negativnog CT nalaza,
- gastrointestinalno ili urogenitalno krvavljenje u prethodnih 21 dan,
- arterijska punkcija na mestu koje nije dostupno kompresiji u prethodnih sedam dana;
- lumbalna punkcija u prethodnih sedam dana,
- primena heparina u toku prethodnih 48 sati ili produženo PTT,
- protrombinsko vreme sa PT INR većim od 1,7
- broj trombocita ispod 100.000,

- vrednost glikemije ispod 2,7mmol/L ili iznad 22,2mmol/L,
- akutni infarkt miokarda u prethodnih tri meseca.

Protokol primene rtPA po dolasku u bolnicu:

0 - 10 min od dolaska u bolnicu:

- utvrditi vitalne funkcije, kratak neurološki pregled i NIHSS
- ustanoviti tačno vreme početka simptoma
- najava CT kabinetu za hitnim snimanjem
- plasiranje dve venske linije i uzimanje uzorka krvi za KKS, Tr, PV, PTV, rutinsku biohemiju i njihova hitna analiza
- glikemija iz prsta
- isključiti mogućnost trudnoće

10 - 25 min od dolaska u bolnicu:

- izvođenje CT glave
- EKG
- utvrđivanje inkluzionih i ekskluzionih kriterijuma
- ponovno merenje vitalnih funkcija i neurološki pregled
- utvrđivanje dosadašnje terapije
- procena TT

25-60 min od dolaska u bolnicu:

- završen opis CT snimaka
- pregled laboratorijskih rezultata
- ponovno merenje vitalnih funkcija i neurološki pregled
- donošenje odluke o primeni rtPA i započinjanje primene

Posle započinjanja primene i.v. trombolize sa rtPA:

- smeštaj bolesnika u Jedinicu intenzivne nege ili JMU
- merenje vitalnih funkcija i neurološki pregled na svakih 15 min prva dva sata, potom na 30 min narednih 6 sati i dalje na 1h narednih 16h
- proveravanje mesta prethodnih venepunkcija, izgled urina, stolice, ispljuvka i drugih sekreta na prisustvo krvi
- u slučaju pojave jake glavobolje, akutne hipertenzije, muke ili povraćanja obustaviti infuziju rtPA i tražiti hitan CT glave
- ukoliko se registruje SisKP>180 mmHg ili DijKP>105 mmHg dati antihipertenzive tako da vrednosti budu ispod ovih granica
- ništa per os sem lekova u prvih 24 sata
- odložiti plasiranje urinarnog katetera za najmanje 30 minuta od završetka infuzije rtPA
- odložiti plasiranje nazogastrične sonde, centralnog venskog katetera ili intraarterijskih kanila za 24h
- odlaganje davanja antiagregacionih ili antikoagulantnih lekova prvih 24 sata
- Acetaminofen (paracetamol) za bol na svakih 4-6h, ranija medikamentozna terapija

<b>Nivo dokaza</b>	<b>Preporuke za primenu trombolize u AIMU</b> (ESO Executive Writing Committee 2008, Update 2009)	<b>Stepen preporuke</b>
A	Preporučuje se intravenska primena rtPA (0,9 mg/kg TT,	I

	max 90 mg, 10% u i.v. bolusu, ostatak u i.v. infuziji tokom 60 min) kod bolesnika sa AIMU u prvih 4,5 sata od nastanka simptoma	
C	Primena multimodalnih neurovizuelazicionih metoda (CT ili MR) može biti od koristi za selekciju bolesnika za trombolizu, ali se ne preporučuje njihova primena u rutinskoj praksi	III
DKP*	Intravenska tromboliza se može primeniti i kod bolesnika sa inicijalnim epileptičnim napadom, kada je neurološki deficit posledica AIMU	IV
C	Intravenska tromboliza se može primeniti kod selektovanih bolesnika mlađih od 18 i starijih od 80 godina	III
B	Intra-arterijska terapija se može preporučiti kod akutne okluzije a. cerebri medije u prvih 6 sati	II
B	Intra-arterijska tromboliza se preporučuje kod selektovanih bolesnika sa akutnom okluzijom bazilarne arterije. Intravenska tromboliza kod okluzije bazilarne arterije može biti prihvatljiva alternativa, čak i posle 3 sata od početka simptoma.	III

\*DKP-dobra klinička praksa

### Neuroprotektivna terapija

Veliki broj kliničkih studija se bavio testiranjem neuroprotektivnog dejstva različitih lekova, ali njihovo terapijsko dejstvo nije dokazano, čak je u nekim slučajevima dolazilo do pogoršanja kliničkih simptoma ili velikog broja ozbiljnih sporednih dejstava (Adams i sar. 2007, ESO Executive Writing Committee 2008).

Nivo dokaza	Preporuke za primenu trombolize u AIMU (ESO Executive Writing Committee 2008, Update 2009)	Stepen preporuke
A	Za sada se ne može preporučiti lečenje bolesnika sa AIMU neuroprotektivnim supstancama	I

#### 6.2.2.3. Sprečavanje i lečenje komplikacija od strane nervnog sistema

##### *Edem mozga i povećan intrakranijalni pritisak (IKP)*

Edem mozga i povećan IKP su često udruženi sa okluzijom velikih intrakranijalnih arterija. Edem mozga počinje da se razvija u toku prvih 24-48 sati, a dostiže maksimalnu izraženost 3-5 dana od nastanka AIMU. On najčešće ne predstavlja veći problem u toku prva 24 sata, osim u slučaju velikih cerebelarnih infarkta. Manje od 10-20% bolesnika razvijeklinički značajan edem mozga, koji zahteva medicinsku intervenciju. Povećan IKP može takođe biti posledica akutnog hidrocefalusa koji nastaje zbog opstrukcije likvorskih puteva velikim cerebralnim infarktom.

Ciljevi lečenja edema mozga su:

1. smanjenje IKP,

2. održavanje adekvatne moždane perfuzije i sprečavanje produbljivanja moždane ishemije,
3. sprečavanje sekundarnih komplikacija, kao što je hernijacija mozga.

Inicijalno lečenje podrazumeva blagu restrikciju tečnosti, a rastvori, ako što je npr. 5% glukoza, mogu pogoršati edem mozga. Terapijom se mora delovati i na faktore koji favorizuju povećanje IPK (hipoksija, hiperkarbija, hipertermija).

Glava treba da bud u blago eleviranom položaju, 20-30 stepeni, sa ciljem da se potpomogne venska drenaža. kod bolesnika koji ima značano povećan IKP; porast arterijskog krvnog pritiska može biti kompenzatorna mera za održanje odgovarajućeg moždanog perfuzionog pritiska. Zbog toga treba izbegavati antihipertenzivne lekove koji izazivaju vazodilataciju krvnih sudova mozga (Ropper i sar. 1984).

Bolesnici sa edemom mozga čije se neurološko stanje pogoršava mogu biti lečeni hiperventilacijom, osmotskim diureticima, drenažom cerebrospinalne tečnosti ili hirurškom intervencijom. Za sada nema kontrolisanih kliničkih ispitivanja za procenu terapijske efikasnosti ovih mera (Adams i sar 2003).

- *Hiperventilacija* je urgentna terapijska mera koja odmah deluje. Smanjenje pCO<sub>2</sub> za 5 do 10 mmHg, dovodi do sniženja IKP za 25-30% (Adams i sar. 2003). Treba imati na umu da je hiperventilacija samo privremena mera.
- Konvencionalne *velike doze kortikosteroida* su ispitane u velikim studijama, ali nisu izazvale poboljšanje ishoda (Quizilbash i sar. 2002). Osim toga, bolesnici lečeni kortikosteroidima su imali češće infekcije.
- Iako se furosemid i manitol veoma često daju bolesnicima sa moždanim edemom nakon AIMU, ni jedna studija do sada nije potvrdila uticaj *osmotske terapije* na poboljšanje ishoda.

*Furosemid* u bolusu do 40 mg i.v. se može primeniti kao dodatna terapija kod bolesnika čije se stanje brzo pogoršava, ali ovo ne može biti dugotrajna terapija.

*Manitol* administriran u toku 20 minuta u dozi od 0.25 do 0.50g/kg TT i.v. snižava IKP i treba ga davati na svakih 4-6 sati (Adams i sar. 2003). Maksimalna dnevna doza ne treba da pređe 2g/kg.

*Glicerol 10%* (intravenski 250 ml u toku 30-60 minuta, 4 puta dnevno) može smanjiti smrtnost među bolesnicima sa velikim moždanim infarktom (Adams i sar. 2003). Međutim, intravenska primena može izazvati hemolizu.

- *Barbiturati* mogu sniziti IKP, ali nije dokazana njihova korisnost. Koriste se barbiturati kratkog dejstva (tiopental ili pentobarbital) koji dovode do brzog smanjenja IKP i koriste se u slučaju krize kada pred operaciju treba dobiti malo vremena.
- *Značaj hipotermije* u snižavanju povećanog IKP ne može biti preporučen kod bolesnika sa specifičnim infarktima (ESO 2008)
- *Hirurške mere*. Ukoliko postoji hidrocefalus drenaža cerebrospinalne tečnosti kroz intraventrikularni kateter može brzo sniziti IKP. Hemikraniotomija i resekcija temporalnog režnja može da smanji povećani IKP i spreči hernijaciju kod bolesnika sa velikim infarktom velikomozdanih hemisfera. Ventrikulostoma i subokcipitalna kraniotomija može biti korisna u smanjenju hidrocefalusa i kompresije na moždano stablo kod malomozdanih infarkta. Hirurška dekompresija smanjuje smrtnost od 80 na 30 %, a da pri tom preživeli bolesnici nisu teško onesposobljeni (Mori i sar. 2001).
- *Dekompresivna hirurgija za maligni edem kod cerebralnih hemisferičnog infarkta može biti life-saving metoda*, ali njen impakt na morbiditet je nepoznat. Odluka može biti donesena i na osnovu životnog doba i lokalizacije. Rodbina bolesnika mora biti

obaveštena o potencijalno lošem ishodu, uključujući preživljavanje i ozbiljnu invalidnost nakon intervencije. (IIa, B). (Adams i sar. 2007)

- Zato što mnoge ustanove nemaju mogućnost hirurške evaluacije i procjene, transfer ovih bolesnika može imati značajan rizik u smislu povećanja IKP. (Adams i sar. 2007)
- U malignom infarktu srednje moždane arterije rana dekompresivna hirurgija (<48h) kod pacijenata mlađih od 60 godina daje bolje šanse za preživljavanje uz bolji funkcionalni ishod. (Biller i Ferro 2011).
- Kasna dekompresivna hemikraniotomija (<99 h) obezbjeđuje bolji ishod u smislu preživljavanja ali neznačajno boljeg funkcionalnog ishoda. (Biller i Ferro, 2011)
- Dekompresivna hirurgija može biti life-saving procedura u spaciokompresivnim cerebelarnim infarktima sa edemom. (Biller i Ferro 2011)

<b>Nivo dokaza</b>	<b>PREPORUKE ZA LEČENJE MOŽDANOG EDEMA I POVEĆANOG INTRAKRANIJALNOG PRITISKA KAO KOMPLIKACIJA AIMU</b>	<b>Stepen preporuke</b>
<b>A</b>	Kortikosteroidi se ne preporučuju za lečenje moždanog edema i povećanog IKP nakon AIMU	<b>I</b>
<b>B</b>	Osmoterapija i hiperventilacija se preporučuju za lečenje bolesnika čije se stanje pogoršava zbog povećanja IKP (računajući i hernijaciju).	<b>IIa</b>
<b>C</b>	Hirurške intervencije, uključujući i drenažu cerebrospinalne tečnosti mogu se primeniti za lečenje povećanja IKP nastalog zbog hidrocefalusa.	<b>Ib/ IIb</b>
<b>C</b>	Hirurška dekompresija se preporučuje kod velikog malomoždanog infarkta koji prouzrokuje kompresiju moždanog stabla i hidrocefalus.	<b>I</b>
<b>B</b>	Hirurška dekompresija i evakuacija velikog hemisfernog infarkta je mera koja spasava život, a preživeli bolesnici imaju stepen funkcionalne nesposobnosti koji može biti značajan	<b>IIa/ IIb</b>

#### *Hemoragijska transformacija infarkta mozga*

Prema nekim procenama, skoro uvek infarkt mozga ima elemente petehijalnog krvavljenja (Adams i sar. 2007). Primenom CT endokranijuma, jedna prospektivna studija je utvrdila da će približno 5% infarkta razviti spontanu hemoragijsku transformaciju, odnosno, hematom (Adams i sar. 2003).

Primena antitrombotičnih lekova, naročito antikoagulantna i fibrionolitičkih agensa, povećava mogućnost ozbiljne hemoragijske transformacije (Adams i sar. 2003).

Rana primena aspirina takođe je udružena sa malim povećanjem rizika od klinički jasne hemoragije (Adams i sar. 2003).

Postupak sa bolesnikom koji ima hemoragijski infarkt zavisi od obimnosti krvavljenja i njegovih simptoma.

Nema specifičnih preporuka za tretman pacijenata sa asimptomatskom hemoragijskom transformacijom posle AIMU. IIB.Nivo preporuke C.

Tretman simptomatskih hemoragijskih transformacija treba sprovoditi po preporukama za intracerebralnu hemoragiju (Adams i sar. 2007)

### *Epileptički napadi*

Parcijalni ili sekundarno generalizovani epileptički napadi se mogu razviti u akutnoj fazi AIMU.

U slučaju ponavljanih konvulzija ili epileptičnog statusa za prekidanje napada se preporučuju Lorazepam 2 - 4 mg intravenski ili Diazepam 10 – 20 mg intravenski ili Midazolam 5 – 15 mg intraveski (Kraus i sar. 2002). Odmah po prekidanju napada uvodi se neki od specifičnih antiepileptika čiji se izbor oslanja na tip prethodnih napada i ne razlikuje se od principa lečenja drugih simptomatskih epilepsija.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA TERAPIJU EPILEPTIČNIH NAPADA KAO KOMPLIKACIJE AIMU	Stepen preporuke
A	Primena antikonvulzivne terapije kod bolesnika sa AIMU preporučuje se nakon višekratnog ponavljanja epileptičnih napada (2 i više), u akutnoj fazi.	Ia
GCP	Profilatička primena antikonvulzivna bolesnica sa skorašnjim AIMU, a koji nisu imali epileptičkih napade, ne preporučuje se.	IV

### *Psihomotorna agitiranost*

Psihomotorna agitiranost je retko prouzrokovana samim AIMU i mnogo je češće posledica drugih komplikacija, kao što su groznica, dehidracija i infekcija. Adekvatno lečenje osnovog uzroka mora da prthodi bilo kom obliku sedacije ili antipsihotične terapije (European Stroke Executive Committee 2003).

Za sedaciju bolesnika sa AIMU treba dati kratko-dejstvujuće seative da bi se brzo po njihovom obustavljanju moglo procenjivati originaln stanje svesti uslovljeno samim MU (Kraus i sar. 2002). Mogu se koristiti propofol (1-2mg/kg TT intravenski bolus i potom kontinuirana iv infuzija) ili midazolam (0.2mg/kg TT i potom fracionirano ili kontinuiranoj infuziji) za sedacije koje traju preko 48 sati. Kod delirantnih bolesnika (nealkoholnog porekla) može se dati haloperidol 1-10 mg intravenski na svakih 4-12 sati. (ESO 2008)

#### 6.2.2.4. Sprečavanje i lečenje komplikacija od strane ostalih sistema

AIMU je bolest koja je veoma često komplikovana različitim somatskim bolestima kao što su pneumonija, urinarne infekcije, duboke venske tromboze i sl. (Langhorne i sar. 2000).

Dobra nega, i rana fizikalna terapija uz primenu antiagregacionih i antikoagulantih lekova u preventivne svrhe (plućna embolija, duboke venske tromboze) predstavljaju najbolji put za sprečavanje pojava ovakvih komplikacija, a redovno praćenje bolesnika omogućava registrovanje patoloških pojava na samom početku, kada primena kauzalne terapije ima maksimalan efekat (što se sve najuspešnije obavlja u JMU i predstavlja osnovu njihove uspešnosti u lečenju).

##### *Kardiološke komplikacije*

Pored aritmija, najčešće izazvanih fibriliranjem pretkomora, koje ima od 15 do 40% bolesnika sa AIMU, kongestivno oštećenje srca i ishemija miokarda su takđe povezani sa AIMU (Broderick i sar. 1992, Di Angelantonio i 2002). Klinički asimptomatski infarkt miokarda može biti izvor embolusa, pa tako nastao AIMU može biti inicijalni simptom koji se javlja monog pre kardioloških simptoma. Akutni infarkt miokarda i sekundarne aritmije su potencijalni uzroci iznenadne smrti kod bolesnika sa AIMU (Di Angelantonio i sar. 2002).

Kardiološke komplikacije mogu biti povezane sa lokalizacijom AIMU, odnosno sa infarktima korteksa insule. Zato su EKG monitoring i praćenje promena enzimskog profila esencijalni sastavni deo inicijalne opservacije (u prvih 48 sati) svakog bolesnika sa AIMU koji ima izmenjen EKG, ranije dijagnostikovanu kardiopatiju, poremećaje ritma, kliničke simptome i znake oštećenja srca, nestabilan krvni pritisak ili infarkt koji zahvata regiju korteksa insule. Svi kardiološki poremećaji moraju se tretirati adekvatnom kardiološkom terapijom. (Clasa I, nivo dokaza B). Ova preporuka nije promenjena. (Adams i sar. 2007)

##### *Urinarne infekcije i inkontinencija*

Urinarne infekcije i inkontinencija su čest problem kod bolesnika koji su vezani za krevet usled AIMU, posebno kod onih koji imaju poremećeno stanje svesti, kognitivni poremećaj ili nemogućnost govora. Plasiranje urinarnog katetera je nužna mera da olakša negu bolesnika i najčešća infektivna komplikacija bolesnika sa AIMU i ona može biti uzrok sepse u oko 15% bolesnika što značajno povećava smrtnost (Gerberding 2002).

Acidifikacija urina (amp. vitamina C u izotoničnom rastvoru NaCl na 12 i.v.), primena adekvatne količine tečnosti i intermitentna kateterizacija mogu smanjiti rizik infekcije, ali se profilatička upotreba antibiotika ne preporučuje. Klasa III, Nivo dokaza B. (Adams i sar. 2007).

Infekcije urinarnog trakta se tretiraju antibioticima i uroantisepticima prema nalazu antibiograma. (Clasa I, Nivo dokaza B). (Adams i sar. 2007)

Do 37% bolesnika sa AIMU ima disfunkciju mokraćne bešike (Chan 1997). Intermitentna kateterizacija je najbolji metod za tretman inkontinentnog bolesnika, ali antiholinergični lekovi mogu biti jako korisni za oporavak funkcije mokraćne bešike. (Klasa III, Nivo dokaza C). (Adams i sar. 2007)

##### *Pneumonija*

Pneumonija je jedna od najčešćih komplikacija kod bolesnika sa AIMU (odmah iza urinarnih infekcija) i uglavnom je izazvana aspiracijom. Pneumonija je uzrok smrti 20% do

50% bolesnika (Gerberding 2002). Obično se javlja kod starijih bolesnika koji su nepokretni, imaju hroničnu opstruktivnu bolest, ili ne mogu da iskašljavaju (Nakagawa 1997). Česta je kod bolesnika koji imaju poremećen nivo svesti.

Preventivne mere su neophodne jer je terapija često kompleksna i neuspešna. Primenjuje se rana mobilizacija bolesnika, monitoring i kada je to neophodno vežbe gutanja, da bi se izbegla aspiracija za vreme uzimanja hrane i mogućnost aspiracione pneumonije.

Većina pacijenata sa AIMU ne zahtijevaju radiografiju grudnog koša kao dela inicijalne evaluacije. Klasa III, Nivo dokaza B). (Adams i sar. 2007)

Bolesnici sa suspektom pneumonijom trebali bi biti tretirani antibioticima. Klasa I, Nivo dokaza B). (Adams i sar. 2007)

### *Duboke venske tromboze*

Duboke venske tromboze donjih ekstermiteta se javljaju kod 20% do 70% bolesnika sa AIMU i najčešće zahvataju hemiparetični ekstremitet (Davenport i sar. 1996). Nepokretni bolesnici sa oduzetim donjim ekstremitetom su u velikom riziku od nastanka duboke venske tromboze koja može da bude izvor embolusa za plućnu emboliju.

Rana fizikalna terapija, elevacija, noge i pasivne vežbe su efektivna nemedikamentozna terapija za smanjenje rizika od nastanka ove komplikacije. Kao medikamentna preventiva koristi se heparin subkutano u dozi od 5.000 jedinica na 12 sati. niskomolekularni heparin je takođe efikasan, a ima i manji rizik od krvavljenja koje se može javiti kao posledica primene heparina. Aspirin može da se primenjuje kod bolesnika koji imaju kontraindikacije za antikoagulantnu terapiju. U slučaju da se ipak razvije duboka venska tromboza antikoagulantna terapija se primenjuje intravenozno u kontinuiranoj infuziji.

### *Plućna embolija*

Plućna embolija je veoma ozbiljna komplikacija koja je odgovorna za čak 10% smrtnih ishoda kod bolesnika sa AIMU (Davenport i sar. 1996). Najčešće nastaje kao posledica duboke venske tromboze pa je neophodno sprovesti ranije pomenute preventivne mere. Ako se plućna embolija ipak razvije, neophodna je primena antikoagulantne terapije u kontinuiranoj intravenskoj infuziji uz napomenu da se puna doza heparina ne primenjuje unutar 24 sata od trombolitičku terapije.

### *Dekubiti*

Dekubitalne ulceracije mogu komplikovati klinički tok čak jedne petine bolesnika sa AIMU. Gojaznost, hiperglikemija i hipoproteinemija su faktori rizika koji predisponiraju razvoj dekubita.

Kao preventivne mere koristi se menjanje položaja i okretanje bolesnika, upotreba antidekubitnih dušeka i jastuka, pažljiva nega kože. Ako se dekubitalne ulceracije ipak razviju pa dođe do fokalne infekcija neophodna je terapija antibioticima da bi se sprečio razvoj sepse. Kod velikih nekrotičnih ulceracija neophodna je hirurška terapija.

<b>Nivo dokaza</b>	<b>PREPORUKE ZA PREVENCIJU I LEČENJE SOMATSKIH KOMPLIKACIJA KOD BOLESNIKA SA AIMU</b>	<b>Stepen preporuke</b>
<b>A</b>	Male doze heparina ili niskomolekularnog heparina	<b>I</b>



	subkutano treba davati bolesnicima u visokom riziku od plućne embolije i duboke venske tromboze.	
<b>DKP</b>	Incidenca venske tromboembolizacije može biti smanjena ranom rehidracijom i pokretima ekstremiteta uz kompresiju čarapama.	<b>IV</b>
<b>DKP</b>	Infekcija koja se javi tokom bolesti kod bolesnika sa AIMU treba da se leči ogovarajućim antibioticima.	<b>IV</b>
<b>C</b>	Aspiraciona pneumonija ne može da se prevenira plasiranjem nazogastrične sonde.	<b>III</b>
<b>C</b>	Rana mobilizacija bolesnika je od velike pomoći u preveniranju brojnih komplikacija kao što su aspiraciona pneumonija, duboka venska tromboza i pojava dekubitalnih rana.	<b>III</b>

### *Disfagija*

Orofaringealna disfagija se događa u do 50% bolesnika sa AIMU. Prevalencija disfagija je najveća u akutnim stadijumima MU i opada na oko 15% u naredna 3 meseca (Mann i sar. 1999). Disfagija je udružena sa većom incidencijom komplikacija i povećanom ukupnom smrtnošću (Martino i sar. 2005). Ograničavanje oralnog unosa hrane može da pogorša katabolizam koji može biti udružen sa AIMU. Procene incidencije pothranjenosti variraju od 7-15% do 22-35% u toku naredne dve nedelje (Axelsson i sar. 1989). Pothranjenost je prediktor lošeg funkcionalnog ishoda i povećane smrtnost (Food Trial Collaboration 2003). Za bolesnike sa produženom disfagijom mogućnosti za enteralnu ishranu uključuju plasiranje nazogastrične sonde ili perkutane endoskopske gastrostome (PEG).

#### 6.2.2.5. Rana fizikalna terapija

Fizikalna terapija tj. rehabilitacija bolesnika sa AMIU treba da počne što jemuže ranije, jer ona može značajno da doprinese oporavku. kako je već rečeno ova vrsta terapije se primenjuje od samog početka bolesti u JMU i izgleda da je upravo ona jedan od bitnih elemenata uspešnijeg lečenja u ovim Jedinicama.

Program vežbi, intenzitet i učestalost se dređuju prema svakom bolesniku i zavisi od njegovog stanja. Ukoliko ne postoji mogućnost za aktivno vežbanje (bolesnik bez svesti, ozbiljni kardiološki problemi i sl.) rade se pasivne vežbe (ekstremiteta), vežbe disanja i sl. što smanjuje rizik od dubokih venskih tromboza, pneumonija, kontraktura, bolova u zglobovima i sl.

<b>Nivo dokaza</b>	<b>PREPORUKE ZA RANOM FIZIKALNOM TERAPIJOM KOD BOLESNIKA SA AIMU</b>	<b>Stepen preporuke</b>
--------------------	--	-------------------------

A	Rehabilitacija treba da počne odmah na početku AIMU i da se sprovedi pod kontrolom multidisciplinarnog tima u JMU.	I
A	Bolesnici sa invaliditetom treba da se leče u ustanovama za rehabilitaciju.	I

## 7. SEKUNDARNA PREVENCIJA

### 7.1. UČESTALOST I POSLEDICE PONAVLJANJA AIMU

Ponavljani MU je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta među bolesnicima koji su preživeli MU (Furie i sar. 2011, ESO 2008). U proseku, jedna četvrtina svih AIMU koji se dogode svake godine predstavlja ponovljeni MU (Furie i sar. 2011). Podaci ukazuju da je posle TIA ili MU prosečan rizik ponavljanog ishemijskog događaja oko 10% (4-14%) u toku prve godine, a potom 5% za svaku sledeću godinu. Kumulativna učestalost ponavljanog MU je 16-41% sa mortalitetom od 35-65% u toku 5 godina (Sacco i sar. 1982, Sacco i sar. 1994). Prema velikim prospektivnim studijama 5-godišnji rizik rekurentnog MU je 25% (Sacco i sar. 1982, Sacco i sar. 1994, Petty i sar. 1998). Ponavljani MU je najčešći u prvih 30 dana od inicijalnog događaja, u kom periodu se odigra 30% ponovljenih ishemijskih događaja (Hier i sar. 1991). Tip ponovljenog AIMU je najčešće isti kao i prvi, mada je moguće istovremeno postojanje više uzroka MU kod jedne osobe pa time i pojava različitih tipova AMU (npr. aterosklerotska bolest velikih arterija u osobe sa atrijskom fibrilacijom). Takođe, različiti tipovi AIMU imaju različitu stopu ponavljanja, pa se lakunarni infarkti ponavljaju ređe a aterotrombotski češće (Adams i sar. 1993).

Značaj sekundarne prevencije MU je od neprocenjivog medicinskog i socijalnog značaja. Hospitalno lečenje osoba koje su doživele ponovljeni MU je produženo, i oni se nalaze u povećanom su riziku od težeg invaliditeta i veće smrtnosti (Sacco i sar. 1994). Ponovljeni MU povećava rizik od kognitivnog pada i funkcionalne zavisnosti (Gorelick 1997). Posle TIA i AIMU, rizik od infarkta miokarda i kardiovaskularne smrti je takođe povećan. Dokazi da primena antitrombotskih lekova smanjuje rizik za novi vaskularni događaj, ponavljani nefatalni AIMU, nefatalni infarkt srca i vaskularnu smrt su dobro dokumentovani na velikom broju bolesnika (Lazzaro i sar. 2010, Furie i sar. 2011, ESO guidelines, 2009). Glavni dokazani faktori rizika za ponavljani MU su bolesti i navike na koje se može uticati: arterijska hipertenzija, kardiološka oboljenja, intolerancija glukoze i prekomerno uzimanje alkoholnih pića (Sacco i sar. 1994).

Sekundarna prevencija MU ima dva aspekta: 1. primena antitrombotskih lekova, 2. lečenje vaskularnih faktora rizika. Ukoliko nije indikovana primena antikoagulative terapije, bolesnici nakon AIMU ili TIA treba da su na antiagregacionim lekovima (nivo dokaza A, stepen preporuke I) (Furie i sar. 2011, ESO 2008).

### 7.2. ANTIAGREGACIONA TERAPIJA

Aktuelno, za četiri antiagregaciona leka postoje dokazi da smanjuju rizik nakon AIMU ili TIA. Ovi lekovi smanjuju relativni rizik za AIMU, akutni infarkt miokarda ili smrt za oko 22%, ali između njih postoje značajne razlike (Furie i sar. 2011).

#### 7.2.1. Aspirin

Acetilsalicilna kiselina ispoljava antiagregaciono dejstvo mehanizmom ireverzibilne inaktivacije ciklooksigenaze, enzima neophodnog za sintezu prostaglandina i tromboksana. Aspirin je najbolje proučen lek u sekundarnoj prevenciji AIMU. U meta-analizi placebo-kontrolisanih studija sa aspirinom u sekundarnoj prevenciji MU, relativno smanjenje rizika za bilo koji tip MU (ishemijski ili hemoragijski) je procenjen na 15% (95% CI, 6 do 23%) (Johnson i sar. 1999). Pokazano je da postoji ista korist od uzimanja doza u rasponu od 50 mg do 1500 mg, mada sa ograničenim dokazima za dozu <75 mg (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 1994, UK-TIA Study Group 1991, the Dutch TIA Trial Study Group 1991). Toksičnost leka je dozno-zavisna, te je upotreba većih doza povezana i sa većim rizikom (UK-TIA Study Group 1991, the Dutch TIA Trial Study Group 1991).

Iako su rezultati dve velike studije (International Stroke Collaborative Group 1997, Chinese Acute Stroke Trial 1997) pokazali da aspirin uveden u terapiju rano, 24-48 sati od nastanka AIMU smanjuje smrtnost i stopu ponavljanja ishemijskog događaja, aktuelne preporuke ne definišu vreme uvođenja aspirina u cilju sekundarne prevencije MU (Furie i sar. 2011, ESO 2008). Aspirin u dozi 100-300 mg treba rutinski uvoditi bolesnicima odmah po nastanku AIMU osim ako postoje kontraindikacije za primenu ovog leka ili je primenjena trombolitička terapija.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA RANO UVOĐENJE ASPIRINA NAKON DOŽIVLJENOG AIMU	Stepen preporuke
A	Kod većine bolesnika aspirin treba uvesti u terapiju 24-48 sati od nastanka AIMU	I
A	Ne savetuje se uvođenje aspirina unutar 24 sata od primene trombolize.	I
A	Aspirin ne može biti zamena druge urgentne terapije AIMU (intravenske ili intraarterijske trombolize ili interventnog uklanjanja krvnog ugruška)	I

### 7.2.2. Tienopiridini

Tienopiridini su selektivni antagonisti receptora za trombocitni adenozin difosfat (ADP) čime ireverzibilno inhibiraju agregaciju trombocita. Klopidogetrel se lakše toleriše i dovodi do manje neželjenih efekata u odnosu na tiklopidin, koji u <2% bolesnika dovodi do neutropenije, teškog stepena u polovine pogođenih osoba (Sacco i sar. 2008). Klopidogetrel u dnevnoj dozi od 75 mg je u CAPRIE studiji doveo do značajnog smanjenja apsolutnog rizika za kombinovani ishod AIMU definisan kao rizik od AIMU, infarkt miokarda i vaskularnu smrt od 0,5% i značajnog smanjenja relativnog rizika od 8,7%, u odnosu na 325 mg aspirina dnevno (CAPRIE Steering Committee 1996). U subanalizi CAPRIE studije, efekat klopidogetrela nije dostigao statističku značajnost u podgrupi bolesnika koji su doživeli AIMU (CAPRIE Steering Committee 1996). U PRoFESS studiji, koja je uporedila efekat klopidogetrela u istoj dozi sa kombinacijom aspirin + dipiridamol produženog dejstva, nije dokazano da je ova kombinacija antiagregacionih lekova inferiorna u odnosu na klopidogetrel (Sacco i sar. 2008).

Bezbednost primene klopidogetrela je komparabilna sa primenom aspirina, s tim što klopidogetrel ima prednost kod bolesnika sa gastrointestinalnim smetnjama i krvarenjem (CAPRIE Steering Committee 1996). Nedavno su se pojavili dokazi da inhibitori protonске pumpe smanjuju efikasnost klopidogetrela pa ukoliko je indikovana primena antacida kod bolesnika na klopidogetrelu, H<sub>2</sub> blokatori su bolji izbor (Pezalla i sar. 2008). Klopidogetrel je dakle lek izbora kod bolesnika sa kontraindikacijama ili neželjenim efektima aspirina, ali bi mogao biti i posebno efikasan kod visoko rizičnih bolesnika, kao što su oni sa ranijim AIMU,

perifernom arterijskom bolešću, simptomatskom koronarnom bolešću i dijabetesom (Bhatt i sar. 2006).

### 7.2.3. Aspirin/dipiridamol

Dipiridamol inhibira fosfodiesterazu i pojačava inhibiciju agregacije trombocita koja se odvija preko prostaciklina. Četiri velike randomizovane studije su proučavale efekat dipiridamola u kombinaciji sa aspirinom kod bolesnika sa TIA ili MU, i zajedno ukazuju da je ova kombinacija bar isto toliko efikasna kao sam aspirin u sekundarnoj prevenciji MU (Furie i sar. 2011). Međim, bolesnici lošije tolerišu ovu kombinaciju lekova.

Rezultati European Stroke Prevention Study (ESPS-1) su pokazali da kombinacija aspirin 25 mg dva puta dnevno plus dipiridamol sa produženim oslobađanjem u dozi 200 mg dva puta dnevno značajno smanjuje rizik za MU (37%) u odnosu na 2x25 mg aspirina (18%) i 2x200 mg dipiridamola sa produženim oslobađanjem (16%) ( $p < 0.001$ ) (Diener i sar. 1996). PROFESS studija nije pokazala razliku u ponavljanim MU između bolesnika koji su primali klopidogetrel i aspirin/dipiridamol sa produženim oslobađanjem, dok je kod drugih učestalost velikih hemoragijskih događaja bila veća bez dostizanja statističke značajnosti (Sacco i sar. 2008).

Iako je dipiridamol koronarni vazodilatator koji može da provocira ponavljane atake angine pectoris u bolesnika sa teškom koronarnom bolešću, pokazano je da ovo nema klinički značaj.

### 7.2.4. Primena kombinacije klopidogetrel plus aspirin

Efikasnost primene 75 mg klopidogetrela plus 75 mg aspirina u poređenju sa 75 mg klopidogetrela analizirana je u MATCH studiji, u kojoj je u preko 7500 bolesnika u toku 3,5 godine praćena pojava primarnog kompozitnog ishoda (ishemijski MU, infarkt miokarda, vaskularna smrt) ili rehospitalizacija zbog bilo kog centralnog ili perifernog ishemijskog događaja (Diener i sar. 2004). Nije pokazana značajna prednost kombinovane terapije u odnosu na primenu samo klopidogetrela, dok je rizik od obilnog krvarenja bio značajno povećan sa kombinovanom terapijom, sa 1,3% povećanim apsolutnim rizikom za životno-ugrožavajuće krvarenje (Diener i sar. 2004). Iako se ova kombinacija lekova (u odnosu na samo aspirin) preporučuje kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima, rezultati MATCH studije ne pokazuju sličnu korist za bolesnike sa MU i TIA.

Kombinacija klopidogetrel plus aspirin je upoređena i sa monoterapijom aspirinom. Subanaliza CHARISMA studije je pokazala da u sekundarnoj prevenciji nakon MU nije bilo statistički značajnog smanjenja rizika kombinovanom terapijom u odnosu na aspirin ali je rizik krvarenja bio veći (Bhatt i sar. 2006).

### 7.2.5. Izbor antiagregacionog leka

Do sada postojeći dokazi ukazuju da su aspirin, tienopiridini i kombinacija aspirin + dipiridamol efikasni u sekundarnoj prevenciji MU.

Izbor između četiri navedena leka zasniva se na relativnoj efikasnosti, bezbednosti, ceni, osobini bolesnika i preferenci bolesnika. Kombinacija aspirin/dipiridamol je nešto efikasnija nego aspirin u prevenciji ponavljanih MU (Diener i sar. 1996) i kombinovanog ishoda (MU, infarkt miokarda, smrt ili obilno krvarenje) (ESPRIT Study Group 2006). Tiklopidin je nešto efikasniji nego aspirin u sekundarnoj prevenciji, ali problemi sa bezbednošću ovog leka ograničavaju njegovu primenu u kliničkoj praksi. Rizik gastrointestinalnog krvarenja ali i drugih obilnih krvarenja je veći sa aspirinom i

kombinacijom aspirin/dipiridamol u odnosu na klopidogrel; ova komplikacija ne zavisi od doze aspirina (CAPRIE Steering Committee 1996, Sacco i sar. 2008). Kod bolesnika koji ne podnose aspirin zbog alergije, astme ili gastrointestinalnih neželjenih efekata, klopidogrel je adekvatan izbor (Furie i sar. 2011). Kod bolesnika koji ne tolerišu dipiridamol zbog glavobolje, prigodna je primena aspirina ili klopidogrela. Kombinacija aspirin plus klopidogrel može biti primerena kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima ili skorašnjim vaskularnim stentom (Furie i sar. 2011).

Bolesnici sa prvim ili ponavljanim MU su neretko već na antiagregacionoj terapiji. Nažalost, kliničke studije ne pružaju dokaze da prelazak sa jednog na drugi antiagregacioni lek smanjuje rizik sledstvenih ishemijskih događaja. Ukoliko bolesnik doživi ponovni MU i pored antitrombotske terapije, treba ponovo evaluisati patofiziološku osnovu MU i faktore rizika.

### 7.2.6. Novi antiagregacioni lekovi

Efekat tri nova antiagregaciona leka u sekundarnoj prevenciji MU proučava se poslednjih godina: triflusal, cilostazol i sarpogrelat (Shinohara i sar. 2008, Huang i sar. 2008, Culebras i sar. 2004). Ovi lekovi su još u fazi ispitivanja i nisu uvršćeni u preporuke za prevenciju MU.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU ANTIAGREGACIONE TERAPIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
A	Za bolesnike sa nekardioembolijskim ishemijskim MU ili TIA primena oralnih antiagregacionih lekova je preporučena radi smanjenja rizika od ponavljanoog MU i drugih kardiovaskularnih događaja, dok oralna antikoagulantna terapija nije indikovana	I
	Postoje tri terapijske opcije i sve se mogu smatrati PRVIM izborom, zavisno od individualnih osobina bolesnika (profil faktora rizika, tolerancije i dr.)	
A	Aspirin (50-325 mg/dan) u monoterapiji je efikasan u smanjenju rizika od ponovnog AIMU	I
B	Kombinacija aspirin 25 mg + dipiridamol sa produženim oslobađanjem u dozi 200 mg dva puta dnevno, efikasna je u smanjenju rizika od ponovljenog AIMU	I
B	Monoterapija klopidogrelom u dozi od 75 mg je blago efikasnija od monoterapije aspirinom u dozi od 325 mg	IIa
A	Dodavanje aspirina klopidogrelu povećava rizik krvarenja i ne preporučuje se kao rutinska sekundarna prevencija posle AIMU ili TIA	III
	U specifičnim indikacijama (nestabilna angina pectoris, Q talas-negativan infarkt miokarda i skorašnji stent) i samo određeno vreme bolesnici koji su doživeli AIMU ili TIA mogu da se leče kombinacijom klopidogrel 75 mg i aspirin 75 mg	
C	Za bolesnike koji su alergični na aspirin preporučuje se uvođenje klopidogrela	IIa
C	Za bolesnike koji dožive ishemijski MU dok su na terapiji aspirinom nema dokaza da povećanje doze aspirina obezbeđuje dodatno smanjenje rizika. Mada se	I Ib

	alternativni antiagregacioni lekovi često razmatraju, ni jedan lek ili kombinacija lekova nisu proučavani kod bolesnika koji su imali ishemijski događaj u toku primene aspirina	
--	--	--

### 7.3. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA

#### 7.3.1. Antikoagulantna terapija u ranoj fazi nastanka AIMU

Studije koje su analizirale intravensko davanje heparinoida, supkutanog niskomolekularnog heparina ili supkutanog heparina nisu pokazale korist od davanja ovih lekova, bilo u smislu uticaja na ishod AIMU, bilo smanjenja učestalosti ponovljenih AIMU (Hacke i sar. 2000, TOAST Publication Committee 1998, Hommel i sar. 1998, International Stroke Trial Collaborative Group 1997). Izvesni pozitivni efekti bili su nadjačani značajno većim brojem hemoragijskih komplikacija (Hacke i sar. 2000). Podgrupa bolesnika kod koje je zabeležena izvesna korist od parenteralno primenjenog danaparoida (heparinoida) bili su oni sa AIMU usled ateroskleroze velikih arterija (TOAST Publication Committee 1998).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U RANOJ FAZI NASTANKA AIMU	Stepen preporuke
A	Parenteralno primenjeni antikoagulantni lekovi (heparin, niskomolekularni heparini ili heparinoidi) su udruženi sa povećanim rizikom od ozbiljnog krvarenja	I
	Ovi lekovi povećavaju rizik od hemoragijske transformacije ishemijskog infarkta, posebno među bolesnicima sa velikim AIMU, kao i rizik od krvarenja u drugim delovima tela	
A	Rana primena antikoagulanasa ne smanjuje rizik od ranog ponovljenog AIMU, uključujući kardioembolijski AIMU, niti smanjuje rizik od neurološkog pogoršanja	I
B	Podgrupa bolesnika sa AIMU kao posledicom ateroskleroze velikih arterija može imati nešto povoljniji ishod nakon doživljenog AIMU ako se primeni parenteralna terapija heparinoidima	Ia
A	Rana primena antikoagulantne terapije se ne preporučuje kod bolesnika sa velikim infarktombog mozga zbog opasnosti od obimnog intrakranijalnog krvarenja	I
A	Ne preporučuje se započinjenje antikoagulantne terapije u okviru 24 sata od primene intravenske trombolitičke terapije	I
	Parenteralnu antikoagulantnu terapiju ne treba započeti pre nego što se pomoću CT endokranijuma isključi mogućnost primarne intrakranijalne hemoragije, velikog infarkta (> 50% teritorije ACM) i značajne leukoarajoze	

#### 7.3.2. Antikoagulantna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU

Više velikih kliničkih istraživanja pokazalo je efikasnost oralne antikoagulantne terapije u prevenciji tromboembolizma, uključujući i rizik od ponovnog AIMU kod bolesnika sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom i skorašnjim AIMU (European Atrial Fibrillation Study Group 1995, Fuster i sar. 2001). Mehanizam delovanja varfarina zasniva se na inhibiciji sinteze biološki aktivnih formi faktora koagulacije zavisnih od vitamina K (II, VII, IX i X). Optimalni intenzitet terapije se postiže sa ciljnom vrednošću INR od 2,5 i poželjnim rasponom od 2 do 3. Efikasnost oralne antikoagulantne terapije značajno pada ako je INR < 2, dok INR > 4 povećava rizik ozbiljnog krvarenja (Hypek i sar. 1996, EAFT 1993, SPORITF III 1996, Hylek i sar. 2003).

Za bolesnike sa kardioembolizmom koji ne mogu da uzimaju oralne antikoagulantne lekove, indikovana je primena aspirina. Zajednička analiza objavljenih studija pokazala je da je procenjeno relativno smanjenje rizika tromboembolizma kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom pri primeni aspirina u dozi od 65 do 325 mg iznosilo 21% u odnosu na placebo (Singer i sar. 2008). Kombinacija klopidogrela i aspirina nosi veliki rizik od krvarenja i nije preporučena kod bolesnika gde je krvarenje bilo kog tipa kontraindikacija za oralnu antikoagulantnu terapiju (Connolly i sar. 2009, Akins i sar. 2007).

Nema dokaza koji bi podržavali primenu oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AIMU koji nije kardioembolijskog porekla (Mohr i sar. 2001, SPIRIT Study Group 1997, Gorter i sar. 1999).

Za bolesnike sa mehaničkom prostetičkom valvulom, ciljni INR iznosi 3,0, sa poželjnim rasponom od 2,5 do 3,5.

### ***Posebne napomene***

- Ne postoje podaci o tome koje je optimalno vreme za započinjenje oralne antikoagulantne terapije u bolesnika sa atrijskom fibrilacijom nakon AIMU ili TIA.
- Kod bolesnika koji dožive AIMU ili TIA uprkos adekvatnoj primeni oralne antikoagulantne terapije, ne postoje podaci koji ukazuju da povećanje intenziteta terapije ili dodavanje antiagregacionog leka dodatno smanjuju rizik od daljih ishemijskih događaja. Naprotiv, oba postupka značajno povećavaju rizik od krvarenja.
- Bolesnici sa atrijskom fibrilacijom i prethodnom AIMU ili TIA nalaze se pod povećanim rizikom od MU ukoliko se oralna antikoagulantna terapija privremeno prekine (npr. pre planiranih hirurških intervencija). Primena “terapije premošćavanja” (“bridging therapy”) sa intravenskim heparinom ili niskomolekularnim heparinom u ovim situacijama je kompleksna i dalje kontroverzna. Terapija premošćavanja se preporučuje kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom koji su pod posebno velikim rizikom, definisanim kao MU ili TIA u poslednja 3 meseca, CHADS<sub>2</sub> skor 5-6 (videti u 5. *Primarna prevencija*), mehanička valvula ili reumatska bolest zalistaka (Douketis i sar. 2008).
- Starije životno doba per se nije kontraindikacija za primenu oralne antikoagulantne terapije (*nivo dokaza A, stepen preporuke I*)
- Kod starijih bolesnika sa leukoarajozom rizik od intrakranijalnog krvarenja pri primeni oralne antikoagulantne terapije je povećan (Stroke Prevention in Resersible Ischemia Trial Study Group 1997, Gorter i sar. 1999, Smith i sar. 2002)
- Postoje neki dokazi da antikoagulantna terapija osim kod kardioembolijskog AMU može biti korisna i u sledećim specifičnim okolnostima:
  - aterom luka aorte (Dressler i sar. 1998)
  - fuziformna aneurizma bazilarne arterije (Echiberri i sar. 1989)
  - disekcija vratnih arterija (*nivo dokaza B, stepen preporuke IIa*)
  - defisane koagulopatije: deficit proteina S, proteina C, rezistencija aktiviranog proteina C; ako postoji udruženo postojanje duboke venske tromboze *nivo*



**dokaza za primenu oralne antikoagulante terapije je A, stepen preporuke I; bez udružene venske tromboze se primenjuje ili oralna antikoagulantna terapija ili antiagregacioni lekovi, sa nivoom dokaza C, stepenom preporuke IIa**

- cerebralna venska tromboza (nivo dokaza B, stepen preporuke IIa)
- sindrom antifosfolipidnih antitela (nivo dokaza B, stepen preporuke IIa)
- Kod bolesnika sa prolaznim foramenom ovale indikovana je primena antiagregacione terapije (nivo dokaza B, stepen preporuke IIa). Ne postoji dovoljno dokaza da bi se zaključilo da li je efikasnost oralne antikoagulantne terapije jednaka ili veća od aspirina u sekundarnoj prevenciji MU kod ovih bolesnika (nivo dokaza B, stepen preporuke IIb), kao i nedovoljno podataka da bi se doneo zaključak o korisnosti procedura zatvaranja prolaznog foramena ovale u sekundarnoj prevenciji MU (nivo dokaza C, stepen preporuke IIb) (Furie i sar. 2011, ESO 2008).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU ORALNE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
A	Oralna antikoagulantna terapija (INR ciljano 2,5; raspon 2,0-3,0) je indikovana nakon AIMU udruženog sa atrijalnom fibrilacijom, bilo paroksizmalnog ili permanentnog tipa	I
	Postoji povećan rizik od krvarenja kod bolesnika sa izvesnim bolestima i stanjima (padovi, epilepsija, teška demencija, loša komplijansa, gastrointestinalno krvarenje)	
A	Ukoliko postoje kontraindikacije za oralnu antikoagulantnu terapiju, bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom se mogu lečiti aspirinom	I
B	Kombinacija aspirin i klopidogrel nosi rizik od krvarenja koji je sličan varfarinu, te se ne preporučuje bolesnicima koji imaju hemoragijske kontraindikacije za antikoagulantne	III
C	Kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i velikim rizikom za AIMU (prethodni AIMU ili TIA u poslednja 3 meseca, CHADS <sub>2</sub> skor 5 ili 6, mehanička valvula ili reumatska bolest zalistaka) a koji zahtevaju privremeno prekidanje oralne antikoagulantne terapije, ima indikacija za primenu „terapije premošćavanja“ sa supkutanim niskomolekularnim heparinom.	IIa
B	Bolesnike sa ishemijskim MU ili TIA u slučaju razvoja akutnog infarkta miokarda komplikovanog muralnim trombom u levoj komori dokazanog ehokardiografijom ili drugi metodama, treba lečiti oralnom antikoagulantnom terapijom sa ciljnim INR 2,5 (raspon INR 2,0 – 3,0) bar 3 meseca	I
B	Za bolesnike sa prethodnim AIMU ili TIA koji su u sinusnom ritmu ali imaju kardiomiopatiju sa sistolnom disfunkcijom definisanom kao ejekciona frakcija leve komore ≤ 35%, korist od upotrebe varfarina nije utvrđena	IIb
B	Oralna antikoagulantna terapija (INR 2,0-3,0), aspirin (100 mg), klopidogrel (75 mg) ili kombinacija aspirin (25mg dva puta dnevno) sa dipiridamolom produženog dejstva (200 mg dva puta dnevno) može se primeniti u cilju prevencije ponovljenih ishemijskih događaja u bolesnika sa prethodnim	IIb



	ishemijskim MU ili TIA i kardiomiopatijom	
C	Za bolesnike sa ishemijom MU ili TIA koji imaju reumatsku bolest mitralne valvule, sa ili bez atrijalne fibrilacije, indicirana je dugotrajna oralna antikoagulantna terapija sa ciljnim INR od 2,5 (raspon 2,0 – 3,0)	Ia
B	Bolesnici sa ishemijom MU ili TIA i mehaničkom prostetičkom srčanom valvulom treba da primaju doživotnu oralnu antikoagulantnu terapiju sa ciljnim INR od 3,0 (raspon 2,5 do 3,5)	I
	Oralna antikoagulantna terapija ne treba da se primenjuje posle ne-kardioembolijskog AIMU, osim u specifičnim situacijama gde može biti indicirana	

### 7.3.3. Novi antikoagulantni lekovi

Uzak terapijski prozor zajedno sa brojnim interakcijama antagonista vitamina K sa hranom i lekovima zahteva često testiranje INR i korigovanje doze leka. Ovo doprinosi značajno manjoj upotrebi oralnih antikoagulantnih lekova pogotovo kod visoko rizičnih bolesnika. Brojna istraživanja koja evaluišu alternativne antitrombotske lekove kao što su direktni inhibitori trombina i inhibitori faktora Xa su u toku. Aktuelno, najviše dokaza postoji o koristi upotrebe oralnog antitrombinskog leka dabigatrana (Connolly i sar. 2009). RE-LY studija je pokazala da bolesnici koji su primali dabigatran u dozi od 150 mg dva puta dnevno imaju nižu stopu MU ili sistemske embolizacije u odnosu na one lečene varfarinom u terapijskoj dozi, sa manjom stopom obimnih krvarenja (Connolly i sar. 2009). Iako je smanjenje apsolutnog rizika za MU malo, i postoji malo ali značajno povećanje rizika od infarkta miokarda pri primeni ovog leka, on ne stupa u značajne interakcije sa drugim lekovima i hranom i ne zahteva praćenje faktora koagulacije. Dabigatran kao i drugi lekovi u fazi ispitivanja još nisu ušli u aktuelne svetske i evropske vodiče za lečenje i prevenciju MU (Furie i sar. 2011).

## 7.4. TERAPIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Terapija arterijske hipertenzije nakon MU ili TIA značajno redukuje rizik rekurentnog MU što je pokazano meta-analizom sedam randomizovanih kontrolisanih studija (RR 0.76; 95%CI 0.63-0.92) (Rashid i sar. 2003). Međutim, redukcija pojave novog IMU koji je povezan sa hipertenzijom zavisi i od vrste MU (Chobanian i sar.). Arterijski krvni pritisak bi trebalo redukovati i pratiti nakon MU i TIA ali apsolutni nivo redukcije nije jasan i trebalo bi ga određivati individualno. Benefit je povezan sa prosečnom redukcijom pritiska od oko 10/5mmHg, a normalan pritisak je definisan vrednostima jednakim ili nižim od 120/80mmHg (Schrader i sar. 2005). Međutim, krvni pritisak ne bi trebalo obarati intenzivno kod pacijenata sa sumnjivim hemodinamskim MU ili kod onih koji imaju bilateralnu karotidnu stenozu. Antagonista angiotenzinskih receptora (eprosartan) može biti efektivniji od blokatora kalcijumovih kanala (Schrader i sar. 2005).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE HIPERTENZIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
A	Lečenje hipertenzije je obavezan deo sekundarne prevencije IMU. Krvni pritisak treba meriti redovno. Redukcija krvnog	I

	pritiska se preporučuje u akutnoj fazi, uključujući i bolesnike sa normalnim krvnim pritiskom	
--	---	--

#### 7.5. TERAPIJA DIJABETESA MELITUSA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Nedavno sprovedena prospektivna, duplo slepa studija kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa i ranijim velikim vaskularnim događajem, pokazala je trend ka korisnosti u grupi bolesnika koji se ranije imali MU ako su uzimali jednu vrstu antidijabetesne terapije i u pogledu smrtnosti i rizika za veliki vaskularni događaja ( $p=0.067$ ) u odnosu na grupu pacijenata koji su dobijali placebo. U sekundarnoj analizi je pokazano da u grupi bolesnika koji su dobijali antidijabetesnu terapiju postoji smanjenje fatalnog i nefatalnog MU ( $p=0.0085$ ) i smanjenja kombinovanog kardicerebrovaskularnog mortaliteta ( $p=0.0467$ ) (Wilcox i sar. 2007).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE HIPERTENZIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
DKP	Regulacija glikemije bi trebalo biti deo sekundarne prevencije MU. Savetuje se modifikacija stila života i individualna farmakološka terapija.	V
B	Kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa kojima nije potreban insulin preporučuje se terapija pioglitazonom posle MU	III

#### 7.6. TERAPIJA HIPERLIPOPROTEINEMIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) studija je pokazala da terapija atorvastatinom redukuje ponovnu pojavu MU (Amarenco i sar. 2006). Hearth Protection studija je pokazala da simvastatin redukuje vaskularne događaje kod pacijenata sa prethodnim MU i redukuje MU kod pacijenata sa drugim vaskularnim bolestima (Heart Protection Study 2002). Nijedna studija nije procenjivala efikasnost u različitim subtipovima MU a SPARCL nije uključila bolesnike sa kardioemboličnim MU. **Apsolutna redukcija rizika sa terapijom statinima je niska (NNT 112-143 za godinu dana).** Kod bolesnika koji su već na statinu, ukidanje tog leka u akutnoj fazi MU može biti udruženo sa povećanim rizikom smrti i zavisnosti. (Blanco i sar. 2007)

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU STATINA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
B	Terapija statinima sa intenzivnim hipolipemijskim efektom preporučuje se za smanjivanje rizika od AMU i kardiovaskularnih događaja među bolesnicima sa AIMU ili TIA koji imaju znake ateroskleroze (LDL holesterol $>2.6$ mmol/L i bez poznate koronarne bolesti)	I
A	Bolesnici sa AIMU ili TIA sa povišenim nivoom holesterola ili bolešću koronarnih arterija treba da budu lečeni prema NCEP III preporukama koje uključuju modifikaciju stila života, režim ishrane i odgovarajuće lekove (NCEP III, 2001)	I
B	Za bolesnike sa aterosklerotskim AIMU i TIA a bez poznate	Ila

	koronarne bolesti savetuje se ciljno sniženje najmanje 50% LDL holesterola ili ciljno LDL holesterol nivo <1.8 mmol/L da bi se obezbedio najbolji učinak	
B	Bolesnici sa AIMU ili TIA sa niskim HDL-om mogu biti razmatrani za lečenje niacinom ili gemfibrozilom	IIb

#### 7.7. HORMONSKA SUPSTITUCIONA TERAPIJA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA SUPSTITUCIONU HORMONSKU TERAPIJU U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
A	Hormonska supstitucionna terapija se ne preporučuje u sekundarnoj prevenciji MU	I

#### 7.8. PRESTANAK PUŠENJA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRESTANAK PUŠENJA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
C	Savetuje se prestanak pušenja	III

#### 7.9. HIRURŠKE METODE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

##### 7.9.1. Karotidna endarterektomija (KEA) u sekundarnoj prevenciji AIMU

Dokazi o koristi od karotidne endarterektomije kod bolesnika sa simptomatskom ekstrakranijalnom stenozom karotidne arterije zasnovani su na istraživanjima različitog dizajna, gde najbolja medikamentna terapija nije uključivala savremeni pristup (agresivno medikamentno tretiranje ateroskleroze uključujući primenu statina, primena novih antiagregacionih lekova, optimalna kontrola krvnog pritiska, efekat prekida pušenja). U međuvremenu su napredovale i hirurške tehnike sa razvojem karotidne angioplastike i stentinga kao alernativnih metoda lečenja karotidne stenozе.

Tri glavne prospektivne randomizovane kliničke studije koje su uključile > 3000 simptomatskih bolesnika, dokazale su superiornost KEA + medikamentna terapija u odnosu na samo primenjenu medikamentnu terapiju u simptomatskih bolesnika sa visoko-stepenom (> 70% na angiografiji) ipsilateralom aterosklerotskom karotidnom stenozom (NASCET 1991, ECST 1991, VACS 1991). Analiza rezultata NASCET studije potvrdila je u ovih bolesnika apsolutno smanjenje rizika za 6,5 %. Kontroverze ostaju oko koristi operativnog lečenja simptomatskih bolesnika sa stenozom od 50-69%, koje može biti opravdano ako postoji mali operativni i rizik od anestezije, a intervenciju vrši hirurg sa odličnim operativnim sposobnostima i perioperativnim morbiditetom i mortalitetom < 6% (Tu i sar. 2003).

Bolesnici sa simptomatskom karotidnom aterosklerozom koja dovodi ili ne do hemodinamski značajnog suženja treba da se leče antiagragacionom terapijom (aspirin 75-325 mg dnevno, ili klopidogrel 75 mg dnevno, ili kombinacija aspirin/dipiridamol produženog oslobađanja (25+200 mg dva puta dnevno), statinima uz korekciju vaskularnih faktora rizika

(*nivo dokaza B, stepen preporuke I*) (Furie i sar. 2011). Navedeni lekovi imaju prednost u odnosu na kombinaciju aspirin+klopidogrel (*nivo dokaza A, stepen preporuke III*) (Furie i sar. 2011).

### **Posebne napomene**

- Gradiranje stepena stenozе treba vršiti prema NASCET kriterijumima (ESO 2008).
- Aspirin u dozi od 81 do 325 mg dnevno se preporučuje pre KEA i može se nastaviti potom neograničeno.
- Stariji bolesnici (> 75 godina) bez drugih ozbiljnih komorbiditeta imaju korist od KEA (ESO 2008).
- Postoje podaci koji ukazuju na to da je korist od KEA manja kod žena, koje su u većem riziku od komplikacija kao što su mortalitet i neurološki morbiditet posle operacije i rekurentna karotidna stenozа (Hugl i sar. 2006).
- Optimalno vreme za KEA posle neurološkog događaja je kontroverzno pitanje, s tim što je najveća korist od intervencije zabeležena kod bolesnika sa blagim MU ili TIA u okviru dve nedelje od događaja (rana revaskularizacija) (Rothwell i sar. 2004)
- Bolesnike sa malobrojnim faktorima rizika koji se klinički prezentuju samo tranzitornim gubitkom vida (amaurosis fugax) je bolje lečiti medikamentno. Bolesnike sa teškom karotidnom stenozom i visokorizičnim profilom treba razmatrati za KEA (ESO 2008).
- Bolesnici sa blagom do umerenom intrakranijalnom stenozom i teškom ekstrakranijalnom stenozom su idealni kandidati za KEA.
- Bolesnici sa leukoarajozom su pod većim perioperativnim rizikom (Streifler i sar. 2002).
- Korist od KEA je manja kod bolesnika sa lakunarnim MU (Inzitari i sar. 2000).
- Okluzija kontralateralne karotidne arterije je povezana sa većim perioperativnim rizikom.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA KAROTIDNU ENDARTEREKTOMIJU U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
	Konvencionalna angiografija ili jedna od sledećih dijagnostičkih procedura (ultrasonografija, magnetna angiografija ili kompjuterizovana tomografska angiografija) se mogu primeniti radi detektovanja i kvantifikovanja stenozе karotidne arterije	
A	Za bolesnike sa skorašnjom TIA ili ishemijskim MU u okviru 6 meseci i ipsilateralnom teškom (70-99%) karotidnom stenozom, KEA se preporučuje ako je rizik perioperativnog morbiditeta i mortaliteta procenjen na < 6%	I
B	Za bolesnike sa skorašnjom TIA ili ishemijskim MU u okviru 6 meseci i ipsilateralnom umerenom (50-69%) karotidnom stenozom, KEA se preporučuje u zavisnosti od specifičnih osobina bolesnika (uzrast, pol i komorbiditeti), ako je rizik perioperativnog morbiditeta i mortaliteta procenjen na < 6%	I
A	Kada je stepen karotidne stenozе < 50%, nema indikacija za karotidnu revaskularizaciju bilo KEA ili KAS	III
B	Kada je KEA indikovana kod bolesnika sa TIA ili MU, operacija u okviru 2 nedelje je opravdanija nego odlaganje	IIa

	operacije sem ako ne postoje kontraindikacija za ranu revaskularizaciju	
B	Optimalna medikamentna terapija koji treba da uključi antiagregacione lekove, statine i modifikaciju vaskularnih faktora rizika, preporučuje se svim bolesnicima sa karotidnom stenozom i TIA ili MU kao što je navedno u Vodiču	I

### 7.9.2. Ekstrakranijalno-intrakranijalne anastomoze

Ove metode se rutinski ne preporučuju (nivo dokaza A, stepen preporuke III) (The EC/IC Bypass Study Group 1985, Furie i sar. 2011).

),

Kod bolesnika sa simptomatskom ekstrakranijalnom karotidnom bolešću, bilo karotidnom okluzijom ili stenozom karotidne arterije distalno od bifurkacije, nije pokazana korist od ekstrakranijalno/intrakranijalnog hirurškog premošćavanja, te se ova procedura rutinski ne preporučuje (nivo dokaza A, stepen preporuke III) (The EC/IC Bypass Study Group 1985, Furie i sar. 2011).

### 7.9.3. Karotidna angioplastika i stentovanje (KAS)

Karotidni stenting (KAS) je u odnosu na KEA manje invazivna metoda ali se njeni dugotrajni efekti još ne znaju. KAS je indikovano kod osoba koji su u velikom riziku za KEA ili postoje otežavajući tehnički ili anatomske momenti (ozbiljni komorbiditeti, prehodna operacija vrata, restenoza posle KEA, stenoza locirana visoko, iznad nivoa C2, kontralateralna karotidna okluzija, postiradiaciona stenoza) (Wholey i sar. 2000, Phatouros i sar. 2000).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU KAROTIDNE ANGIOPLASTIKE I STENTOVANJA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
B	KAS je indikovano kao alternativa KEA za simptomatske bolesnike sa prosečnim ili niskim rizikom komplikacija udruženim sa endovaskularnom intervencijom kada je dijametar lumena unutrašnje karotidne arterije smanjen > 70% prema neinvazivnom imidžingu (ultrazvuk) ili > 50% prema angiografiji	I
B	Među bolesnicima sa teškom (> 70%) simptomatskom stenozom kod kojih je stenoza nepristupačna za hiruršku intervenciju, a prisutni su komorbiditeti koji značajno povećavaju rizik operacije ili postoje druge specifične okolnosti kao što je zračenjem-indukovana stenoza ili restenoza posle KEA, KAS može biti indikovano	I <b>b</b>
B	U pomenutim okolnostima KAS treba izvoditi ako je periproceduralni morbiditet ili mortalitet operatera 4-6%	II <b>a</b>
C	Pre i minimum 30 dana posle KAS preporučuje se dualna antiagregaciona terapija aspirinom 81-325 mg i klopidogrelom 75 mg	IV

### 7.9.4. Ekstrakranijalna vertebrobazilarna bolest

Bolesnici sa okluzivnom bolešću proksimalnih i cervikalnih segmenata vertebralnih arterija su u relativno visokom riziku za ishemijski događaj u teritoriji zadnje cirkulacije. Rizik rekurentnog MU u prvih 7 dana je veći u odnosu na rizik kod bolesnika sa nedavno dijagnostikovanom simptomatskom karotidnom stenozom (Wityk i sar. 1998, Flossmann i sar. 2003). Optimalno medikamentno lečenje bolesnika sa stenozom vertebralne arterije koji su doživeli TIA ili MU podrazumeva antiagregacionu terapiju, primenu statina i modifikaciju vaskularnih faktora rizika kako je ranije navedeno u Vodiču (*nivo dokaza B, stepen preporuke I*). Endovaskularno i hirurško lečenje bolesnika sa ekstrakranijalnom vertebralnom stenozom se može razmatrati kod bolesnika koji imaju simptome uprkos adekvatne medikamentne terapije (*nivo preporuke C, stepen dokaza IIb*).

#### 7.9.5. Intrakranijalna ateroskleroza

Bolesnici sa simptomatskom intrakranijalnom stenozom su u povećanom riziku od posledičnog MU, koji se za stenozu  $\geq 70\%$  procenjuje na 19% u teritoriji stenozirane arterije u prvih godinu dana praćenja (Kasner i sar. 2006). Bolesnici sa simptomatskom stenozom srednje moždane arterije lečeni aspirinom imali su značajno bolji ishod od bolesnika lečenih hirurškom procedurom intrakranijalnog/ekstrakranijalnog premošćavanja (The EC/IC Bypass Study Group 1985) te je ova procedura napuštena u lečenju bolesnika sa intrakranijalnom stenozom (*nivo dokaza B, stepen preporuke III*). WASID studija, koja je poredila terapiju aspirinom u dozi od 1300 mg dnevno sa terapijom varfarinom kod simptomatskih bolesnika sa stenozom srednje moždane arterije, intrakranijalnog segmenta vertebralne arterije i bazilarne arterije, prevremeno je prekinuta zbog neželjenih efekata oralne antikoagulantne terapije (Chimowitz i sar. 2005). Studija nije pokazala bitnu razliku između grupa u odnosu na primarni ishod: ishemijski MU, moždano krvarenje i vaskularna smrt (Chimowitz i sar. 2005). Za bolesnike sa MU ili TIA usled 50-99% stenoze velikih intrakranijalnih arterija, antiagregaciona terapija aspirinom ima prednost u odnosu na oralnu antikoagulantnu terapiju varfarinom (*nivo dokaza B, stepen preporuke I*). Optimalna doza aspirina za ovu populaciju bolesnika nije utvrđena se te preporučuje da bude u rasponu od 100 mg do 300 mg dnevno (*nivo dokaza B, stepen preporuke I*). Za bolesnike sa MU ili TIA usled 50-99% stenoze velike intrakranijalne arterije, korisno je održavanje krvnog pritiska na  $< 140/90$  mmHg i ukupnog holesterola na nivou ispod 5,2 mmol/L (*nivo dokaza B, stepen preporuke IIb*) (Furie i sar. 2011). Za ove bolesnike korist angioplastike i/ili plasiranja stenta je nepoznata i smatra se istraživačkom metodom (*nivo dokaza C, stepen preporuke IIb*) (Furie i sar. 2011, ESO 2008).

#### 7.10. DIJETSKI REŽIM U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA DIJETETSKI REŽIM U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
C	Osobama sa povećanim BMI preporučuje se dijeta za redukovanje telesne težine	IV
DKP	Redovna fizička aktivnost se preporučuje nakon IMU	IV
DKP	Preporučuje se dijeta sa malo soli i zasićenih masnih kiselina, bogata voćem i povrćem i vlaknima. Obustaviti prekomerni unos alkohola	IV
A	Antioksidantni vitamini se ne savetuju u sekundarnoj prevenciji AIMU	I

DKP – dobra klinička praksa

#### 7.11. POREMEĆAJI DISANJA POVEZANI SA SPAVANJEM U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA TRETIRANJE POREMEĆAJA DISANJA POVEZANIH SA SPAVANJEM U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
DKP	Svi poremećaji disanja u snu (kao opstruktivna apneja u snu) trebalo bi biti tretirani kontinuiranim ubacivanjem vazduha pod povišenim pritiskom	III

#### 7.12. TERAPIJA PATENTNOG FORAMENA OVALE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA TRETIRANJE PATENTNIM FORAMENA OVALE (PFO) U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
B	Za bolesnike sa AIMU ili TIA i PFO savetuje se antiagregaciona terapija	Ila
B	Postoji nedovoljno podataka o tome da li je antikoagulantna terapija ekvivalentna ili superiorna u odnosu na aspirin u sekundarnoj prevenciji bolesnika sa PFO	Iib
C	Postoji nedovoljno podataka da bi se moglo preporučiti hirurško zatvaranje PFO u bolesnika sa AIMU i PFO	Iib

## 8. LITERATURA

- Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40: e573–583.
- ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360: 2066–2078.
- Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34:1056–1083.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-711.
- Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633–638.
- Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D, Ringleb P; 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;9:866-74.
- Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener HC, Albers GW. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874–880.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High -dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack . *N Engl J Med* 2006; 355 : 549 – 59 .
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(5):493-501.
- Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
- Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008;196:489–496.
- Andersen KK, Olsen TS. Reduced poststroke mortality in patients with stroke and atrial fibrillation treated with anticoagulants: results from a Danish quality-control registry of 22,179 patients with ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:259 –263.



- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of anti-platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71– 86.
- Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER 3rd, Conlin PR, Erlinger TP, Rosner BA, Laranjo NM, Charleston J, McCarron P, Bishop LM. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005;294:2455–2464.
- Atansaković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J, i sar. Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji, Sažetak. Beograd, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2003.
- ATLANTIS, ECASS, and 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; 363:768-774.
- Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzzoff I. Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;89:1092-1096.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol- lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
- Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:3863–3870.
- Balucani C, Barlino K, Zivanovic Z, Parnetti L et al. Dual antiplatelet therapy in secondary prevention of ischemic stroke: a ghost from the past or a new frontier? *Stroke research and treatment*. Vol 2010, article ID 427418, 8 pages.
- Barnett HJ, Warlow CP. Carotid endarterectomy and the measurement of stenosis. *Stroke* 1993;24:1281–1284.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
- Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: A meta-analysis, *BMJ* 1998;317:1477-1480.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946 – 952.
- Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med* 1999;341: 1557–1564.
- Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PA, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Steg P, Steinhubl S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol E; CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus

- aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706 – 1717.
- Biffi A, Devan WJ, Anderson CD, Ayres AM, Schwab K, Cortellini L, Viswanathan A, Rost NS, Smith EE, Goldstein JN, Greenberg SM, Rosand J. Statin use and outcome after intracerebral hemorrhage: case-control study and meta-analysis. *Neurology* 2011;76(18):1581-1588.
- Biller J, Ferro J (eds). Evidence based management of stroke. Gutenberg Press Ltd. Malta 2011.
- Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al . Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study . *Neurology* 2007 ; 69 : 904 – 10 .
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry:analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*,1988;19:1083-1092
- Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, et al. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992; 23:1250-1256.
- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11–23.
- Chan H. Bladder management in acute care of stroke patients: a quality improvement project. *J Neurosci Nurs* 1997; 29: 187-190.
- Chan W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164:741–747.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG; for the WASID investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305–1316.
- Chinese Acute Stroke Trial (CAST) Collaborative Group. A randomised trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641-49.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560 –2572.
- 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.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139 –1151.
- Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–1912.
- Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066 –2078.

- Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Dominguez R, Abiusi G, Famulari A, Rey R, Bauso-Tosselli L, Gori H, Ferrari J, Reich E; TAPIRSS investigators. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology* 2004;62:1073–1080.
- Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 415-420.
- Demaerschalk BM. Diagnosis and management of stroke (Brain attack). *Semin Neurol* 2003; 23:241-251.
- Di Angelantonio E, Fiorelli M, Falcou A, et al. .Prospective assessment of myocardial injury in patients admitted to an acute stroke unit.*Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (Suppl 3): 3.
- Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H-J; on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(suppl 6):299S–339S.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134–138.
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A Scientific Statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2009;40:2276-2293
- Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M. Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741–1747.
- Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2006;37:13–19.
- Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421–1428.
- Epifanov Y , Dodel R , Haacke C , et al . Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting . *Health Policy* 2007 ; 81 : 339 – 49 .
- EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–1262.
- European Atrial Fibrillation Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
- European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MCR European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235–1243.

- European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
- European Stroke Executive Committee and the Eusi Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311-337.
- Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002;62(suppl 2):1-9.
- Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2:43-53.
- Flossmann E, Rothwell PM. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126(pt 9):1940 –1954.
- Food Trial Collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
- Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300:2142–2152.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Paresch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Stroke* 2011;42(1):227-76.
- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, CrijnsHJ, Frye RL, Halperin JL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines 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 Guideline and the European Society of the Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop Guidelines for the Management of patients with Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-1266.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864 –2870.
- Gerberding JL. Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Int Med* 2002; 137: 665-670.
- Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72–78.
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hard RG, Hunchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, and Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Stroke* 2011;42:517-584. .
- Gorelick PB. Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke* 1997;28:459-463.

- Gorter JW; Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Neurology* 1999;53:1319–1327.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up. (HERS II). *JAMA*,2002;288:49-57.
- Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE, SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572–1579.
- Hacke W, Brodt T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: Controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999;53(7 suppl 4):S3–S14.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274:1017–1025.
- Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Bogousslavsky J, Orgogozo JM. Acute treatment of ischemic stroke. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis* 2000;10 Suppl 3:22-33.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–1502.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857– 867.
- Hayden M, Pigone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136: 161–172.
- Heart Protection Study Collaborative Group . MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high - risk individuals: a randomized placebo - controlled trial . *Lancet* 2002 ; **360** : 7 – 22 .
- Heart Protection Study Collaborative Group at Oxford University, UK. *Lancet* 2004;363:757-767.
- Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowsky M, Sacco RI, Gorelick PB, Mohr JP, Price TR, Wolf PA. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke* 1991;22:155-161.
- Hommel M, for the FISS bis Investigators group: Fraxiparin in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:63–68.
- Huang Y, Cheng Y, Yansheng L, Xu E, Hong Z, Li Z, Zhang W, Ding M, Gao X, Fan D, Zeng J, Wong K, Lu C, Yao C; on behalf of the Cilostazol Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention (CASISP) Cooperation Investigators. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized, double-blind, pilot study. *Lancet Neurology* 2008;7:494–499.
- Hugl B, Oldenburg WA, Neuhauser B, Hakaim AG. Effect of age and gender on restenosis after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2006; 20:602– 608.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019 –1026.

- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540–546.
- Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, Fujioka S, Uchino M. DWI abnormalities and clinical characteristics in TIA patients. *Neurology* 2004; 62:376-380.
- International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19 435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
- Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RKT, Meldrum HE, Barnett HJM. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *2000;342:1693-1700.*
- Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996;348:498–505.
- John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1969–1974.
- Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999;159:1248–1253.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huyruth MN, Giles MF et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. *Lancet*,2007;369:283-292
- Jovanović DR, Beslač-Bumbaširević Lj, Budimkić T, Pekmezović T, Živković M, Kostić VK. Do women benefit more from systemic thrombolysis in acute ischemic stroke? A Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke (SETIS) study. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111:729-732.
- Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92:17– 40, ix.
- Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ; for the WASID investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation.* 2006;113:555–563.
- King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, Feldman TE, Kern MJ, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:172–209.
- Kraus JJ, Metzler MD, Coplin WM. Critical care issues in stroke and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2002;Suppl 1:S47-57.
- Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007;68:556–562.
- Langhorne P, Pollock A. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002; 31: 365–71.

- Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G. Medical complications after stroke: A multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223–1229.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
- Lazzaro MA, Malhotra K, Mohammad YM. The role of antithrombotics in secondary stroke prevention. *Semin Neurol* 2010;30(5):492-500.
- Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34:2475–2481.
- Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999;30:2535–2540.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-2191.
- Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W. The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344 – 52 .
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007; 38: 2935–2940.
- Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2009;8(3):235-43.
- Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
- Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O'Leary DH, Price TR. Short-term predictors of incident stroke in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1479 – 1486.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115–1119.
- Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.
- Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010; 41:e11–17.
- Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, Colling C, Eskridge J, Deykin D, Winn HR; Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991;266:3289 –3294.

- Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction* 2001;96:1743–1756.
- Messe SR, Jauch EC. Transient ischemic attack: diagnostic evaluation. *Ann Emerg Med*, 2008;52:517-526.
- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–1451.
- Mori K, Aoki A, Yamamoto T, Maeda M. Aggressive decompressive surgery in patients with massive hemispheric embolic cerebral infarction associated with severe brain swelling. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:483–492.
- Mosca L, Banka C, Benjamin E, Berra K, Bushnell C, Dolor R, Ganiats T, Gomes A, Gornik H, Gracia C, Gulati M, Haan C, Judelson D, Keenan N, Kelepouris E, Michos E, Newby L, Oparil S, Ouyang P, Oz M, Petitti D, Pinn V, Redberg R, Scott R, Sherif K, Smith S, Sopko G, Steinhorn R, Stone N, Taubert K, Todd B, Urbina E, Wenger N. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481–1501.
- Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005;112:1736–1742.
- Nakagawa T, Sekizava K, Arai H, et al. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med* 1997;157:321-324.
- Nakamura K, Barzi F, Lam TH, Huxley R, Feigin VL, Ueshima H, Woo J, Gu D, Ohkubo T, Lawes CM, Suh I, Woodward M. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Stroke* 2008;39:1694–1702.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Stroke: diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. Available: [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG68NICEGuideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG68NICEGuideline.pdf).
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS): Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–1587.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- Neal B, Mac Mahon, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–453.
- O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C, Guyatt G, Gould L, D'Uva C, Kapral M, Silver F. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol* 2006;5:749–754.



- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134–2141.
- Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Whitlock G, Woodward M. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2004;110:2678–2686.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco R, Sallis JF, Smith SC, Stone NJ, Taubert KA. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation* 2002;106:388–391.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O’Fallon WM, Wiehers DO. Survival and recurrences after first cerebral infarction : a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975through 1989. *Neurology* 1998;50:208-216.
- Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1038–1039.
- Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Lempert TE, Dowd CF, Halbach VV. Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique, and current status. *Radiology* 2000;217:26–41.
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; 2008. Available at: <http://www.health.gov/paguidelines/>. Accessed August 14, 2010.
- Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, Tracy RP, Orchard T, Fried LP, Lumley T, Robbins J, Burke G, Newman AB, Furberg CD. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1639–1647.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534–2544.
- Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):
- Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36(2):151-6.
- Rashid P, Leonardi - Bee J , Bath P . Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review . *Stroke* 2003 ; 34 : 2741 – 8 .
- Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke. A meta- analysis. *JAMA*, 2003;289:579-588.
- Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–1304.
- Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1994;120:458–462.
- Rodriguez BL, D’Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, Ross GW, Silbershatz H, Higgins MW, Popper J, Wolf PA, Curb JD. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002;33:230–236.

- Ropper AH, Shafran B. Brain edema after stroke: clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol.* 1984;41:26–29.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915–924.
- Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke* 2004;35: 2425–2427.
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Alexander FC, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z; Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370(9596):1432-42.
- Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001;285:2729 –2735.
- Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, Paik MC, Hauser WA. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:259 –268.
- Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PROFESS Study Group. Aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238 –1251.
- Sacco RI, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44:626-634.
- Sacco RI, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1982;13:290-295.
- Schrader J , Luders S , Kulschewski A , et al . Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005 ; 36 : 1218 – 26 .
- Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220 –1226.
- Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, Hayashi K, Tohgi H, Fukuuchi Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Kobayashi S, Kondo K, Otomo E, Gotoh F; for the S-ACCESS Study Group. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS): a randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke* 2008;39:1827–1833.
- Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004;35:2362–2367.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(suppl 6):546S–592S.
- Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002;59(2):193-7.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-1315.
- Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-1655.
- Streifler JY, Eliasziw The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191–1200.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;.
- The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261–1266.
- The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665–1673.
- The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and The ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
- The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, Update January 2009.
- The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.
- The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;338:1345–1349.
- The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857– 865.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701–1712.
- TOAST Publication Committee. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998;279:1265–1272.
- Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy: observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke* 2003;34:2568 –2573.
- Tuomilehto J, Rastenyte D. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:241–249.

- Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527–1535.
- UK-TIA Study Group. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–1054.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-1309.
- Wardlaw J, Warlow C. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke – The updated cochrane database of systemic reviews metaanalysis. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:124.
- Wardlaw JM: Overview of Cochrane thrombolysis meta-analysis. *Neurology* 2001;57(5 suppl 2): S69–S76.
- Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, Kromhout D. Physical activity and stroke: a meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol.* 2004;33:787–798.
- Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol* 2011;68(5):573-9.
- Wilcox R , Bousser MG , Betteridge DJ , *et al* . Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04) . *Stroke* 2007 ; **38** : 865 – 73 .
- Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 1998;55:470–478.
- Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882–1888.
- Wholey MH, Wholey M, Mathias K, Roubin GS, Diethrich EB, Henry M, Bailey S, Bergeron P, Dorros G, Eles G, Gaines P, Gomez CR, Gray B, Guimaraens J, Higashida R, Ho DS, Katzen B, Kambara A, Kumar V, Laborde JC, Leon M, Lim M, Londero H, Mesa J, Musacchio A, Myla S, Ramee S, Rodriguez A, Rosenfield K, Sakai N, Shawl F, Sievert H, Teitelbaum G, Theron JG, Vaclav P, Vozzi C, Yadav JS, Yoshimura SI. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:160–167.
- Wolf PA, D'Agostino Rb, Belanger Aj, Kannel WB. Probability of stroke: A risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:312-318.
- Woo K, Garg J, Hye RJ, Dilley RB. Contemporary results of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2010;41: 975–979.
- Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001841.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K, the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493–1501.

Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563–572.