
Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

AKUTNI ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR

Nacionalni vodič

Novembar, 2004.



Projekat izrade Vodiča za kliničku praksu
Finansira Evropska unija i rukovodi
Evropska agencija za rekonstrukciju

AKUTNI ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR

Nacionalni vodič

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Izdavač: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

CIBID – Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost

Za izdavača: Dragan Pantelić, Direktor CIBID-a

Tehnička priprema: Aleksandar Mandić

Štampa: Valjevo print

Tiraž: 1000, I izdanje

© Copyright Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ISBN – 86–7117–120–5

CIP – Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616. 1:616.831–005.1 (083.1)

AKUTNI ishemijski moždani udar / (priredila) Radna grupa za izradu vodiča,
rukovodilac Nadežda Covičković–Šternić).

– 1. izd. – Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta, CIBID,
2004 (Valjevo: Valjevo print). – VIII, 59 str.; tabele; 29 cm.

– (Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj praksi /Ministarstvo zdravlja
Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u
kliničkoj praksi)

Tiraž 3.500. – Bibliografija: str. 55–59.

ISBN 86–7117–120–5

1. Srbija. Ministarstvo zdravlja.

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju

a) Moždani udar – Uputstva

COBISS. SR-ID 118968588

UVODNA REČ

"Medicina koja se zasniva na dokazima je ona koja koristi najbolje dokaze koji su nam na raspolaganju, u zdravstvenoj zaštiti celokupnog stanovništva ili pojedinih njegovih grupa."

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije je, u želji da stvori jedan moderan sistem zdravstvene zaštite u kome bi pacijenti bili lečeni na jednak i za sada najbolji dokazani način, pokrenuo pisanje vodiča sa ciljem da standardizuje dijagnostičko–terapijske procedure.

Tim povodom je imenovana Republička stručna komisija za razvoj i implementaciju vodiča kliničke prakse. U njenom sastavu su profesori Medicinskog i Farmaceutskog fakulteta, predstavnici zdravstvenih ustanova (Domova zdravlja, bolnica i Kliničkih centara), medicinskih udruženja i drugih institucija sistema zdravstvene zaštite u Srbiji.

Da bi definisala način svog rada ova komisija je izradila dokument – Poslovnik o radu RSK za vodiče.

Teme su birane u skladu sa rezultatima studije "Opterećenje bolestima u Srbiji" i iz oblasti u kojima postoje velike varijacije u lečenju, sve u cilju smanjenja stope morbiditeta i mortaliteta.

Rukovodioci radnih grupa za izradu vodiča su eksperti za određenu oblast, poznati široj stručnoj javnosti i predloženi od strane RSK. Oni su bili u obavezi da formiraju multidisciplinarni tim.

Svaki vodič je u svojoj radnoj verziji bio testiran u DZ Voždovac i DZ Zemun, a zatim u završnoj formi prezentovan ispred odgovarajuće sekcije SLD ili Udruženja, koji su zatim dali svoje stručno mišljenje u pismenoj formi. Tek nakon ovoga RSK je bila u mogućnosti da ozvaniči Nacionalni vodič.

Za tehničku pomoć u realizaciji ovog projekta, Evropska unija je preko Evropske agencije za rekonstrukciju, angažovala Crown Agents.

Želim da se zahvalim svima koji su učestvovali u ovom procesu, na entuzijazmu i velikom trudu, i da sve korisnike ohrabrim u primeni vodiča.

Beograd, Novembar 2004.

*Predsednik RSK za izradu i
implementaciju vodiča u kliničkoj praksi*

*Prof. dr Vera Popović
Profesor Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu*

Radna grupa za izradu vodiča

Rukovodilac:

Prof. dr Nadežda Čovičković – Šternić,
Institut za neurologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Medicinski fakultet u Beogradu

Sekretar:

Doc. dr Ljiljana Beslač – Bumbaširević,
Institut za neurologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Medicinski fakultet u Beogradu

Članovi:

Acad. Prof. dr Vladimir S. Kostić,
Institut za neurologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Medicinski fakultet u Beogradu

Prof. dr Đorđe Radak,
Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Beograd, Medicinski fakultet u Beogradu

Prof. dr Petar Slankamenac,
Klinika za neurologiju, KBC Novi Sad, Medicinski fakultet u Novom Sadu

Prof. dr Miroslava Živković,
Klinika za neurologiju, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet u Nišu

Doc. dr Ranko Raičević
Klinika za neurologiju, VMA

Doc. dr Gordana Tončev,
Klinika za neurologiju, Klinički centar Kragujevac, Medicinski fakultet u Kragujevcu

Asist. dr Dejana Jovanović,
Institut za neurologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Medicinski fakultet u Beogradu

KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Ovaj vodič je zasnovan na dokazima sa ciljem da pomogne lekarima u donošenju odluke o odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti.

Svaka preporuka, data u vodiču, je stepenovana rimskim brojevima (I, IIa, IIb, III) u zavisnosti od toga koji nivo dokaza je poslužio za klasifikaciju:

Nivo dokaza

A Dokazi iz meta analiza multicentričnih, dobro dizajniranih kontrolisanih studija. Randomizirane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija)

B Dokazi iz, najmanje jedne, dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizirane studije sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije)

C Konsenzus eksperata

Stepen preporuke

I Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna

II Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni

IIa Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti

IIb Primenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza

III Stanja za koje postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna

Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je sačinila vodič

SADRŽAJ

1. CILJEVI NACIONALNOG VODIČA ZA AIMU	2
2. UVOD	3
2.1. Definicija	3
2.2. Klasifikacija	3
2.3. Tranzitorni ishemijski atak	3
2.4. Epidemiologija	4
2.5. Faktori rizika	4
2.6. Etiologija	6
2.7. Patofiziologija	7
2.8. Klinička simptomatologija	7
3. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK	10
3.1. Anamneza	10
3.2. Neurološki pregled	11
3.3. Neuroradiološke metode	11
3.3.1. Kompjuterizovana tomografija glavei	11
3.3.2. Magnetna rezonanca glave	12
3.4. Kardiološki pregled	12
3.5. Laboratorijske analize krvi	12
3.6. Radiografski pregled pluća	13
3.7. Ispitivanje krvnih sudova	13
4. PRIMARNA PREVENCIJA	13
4.1. Arterijska hipertenzija	13
4.2. Diabetes mellitus	14
4.3. Hiperlipidemija	14
4.4. Pušenje cigareta	14
4.5. Konzumiranje alkohola	14
4.6. Modifikacija stila života	14
4.7. Supstituciona estrogenska terapija u postmenopauzi	14
4.8. Antitrombotička terapija	16
4.9. Karotidna i endovaskularna hirurgija za asimptomatsku karotidnu stenožu	17

5.	LEČENJE U AKUTNOJ FAZI AIMU	18
5.1.B	Urgentni koncept lečenja i prehospitalne terapijske mere	18
5.2.	Bolničko lečenje	23
5.2.1.	Neophodna oprema i uslovi za lečenje	23
5.2.2.	Terapijski pritup AIMU	25
5.2.2.1.	Rana primena opštih terapijskih mera	25
5.2.2.2.	Pokušaj rekanalizacije okludiranog krvnog suda i neuroprotektivna terapija	30
5.2.2.3.	Sprečavanje lečenja komplikacija od strane nervnog sistema	33
5.2.2.4.	Sprečavanje lečenja komplikacija od strane ostalih sistema	36
5.2.2.5.	Rana fizikalna terapija	38
6.	SEKUNDARNA PREVENCIJA	39
6.1.	Učestalost i posledice ponavljanja AIMU	39
6.2.	Antiagregaciona terapija	39
6.2.1.	Aspirin	39
6.2.2.	Tienopiridini	40
6.2.3.	Dipiridamol plus aspirin	40
6.3.	Antikoagulantna terapija	41
6.3.1.	Antikoagulantna terapija u ranoj fazi AIMU	41
6.3.2.	Antikoagulantna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU	42
6.4.	Terapija arterijske hipertenzije u sekundarnoj prevenciji AIMU	44
6.5.	Terapija hiperlipoproteinemije u sekundarnoj prevenciji AIMU	44
6.6.	Hormonska supstitucionna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU	45
6.7.	Prestanak pušenja u sekundarnoj prevenciji AIMU	45
6.8.	Hirurške metode u sekundarnoj prevenciji AIMU	46
6.8.1.	Karotidna endarterektomija u sekundarnoj prevenciji AIMU	46
6.8.2.	Ekstrakranijalno – intrakranijalne anastomoze	47
6.8.3.	Karotidna angioplastika i stentovanje	47
7.	LITERATURA	49

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.

Akutni moždani udar može biti ishemijski (u 75%–80%) ili hemoragijski (u 25% do 20%).

Predmet ovog Vodiča biće 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 (fibrinolize) 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 ("medicina zasnovana na dokazima").

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

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

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 trombom ili embolusom, koji je značajno češći i javlja se u oko 75–80% bolesnika, i
- ◆ Akutni hemoragijski moždani udar koji može biti po tipu intracerebralne (ICH) ili subarahnoidalne hemoragije (SAH), a koji se javlja u preostalih 20–25% bolesnika.

2.3. TRANZITORNI ISHEMIJSKI ATAK

Tranzitorni ishemijski atak (TIA) je kratka epizoda neurološke disfunkcije koja traje *maksimalno do 60 minuta*, prouzrokovana je ishemijom pojedinih delove mozga ili retine, pri čemu se neurovizuelizacionim (*neuroimaging*) procedurama ne registruje prisustvo akutnog infarkta mozga. Naime, savremenim neurovizuelizacionim procedurama (DWI–MR) je pokazano prisustvo infarkt–nih 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 nastanka TIA su hipoperfuzija i mikroembolija. TIA nastaje naglo, uglavnom bez provokacija i često prethodi ishemijskom moždanom udaru (2–5% bolesnika sa TIA dobija AIMU u periodu od narednih mesec dana).

Za vreme TIA naglo nastaje kompletan 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).

Pacijente 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 kardijalno poreklo embolusa i značajne kardijalne faktore rizika (atrijalnu fibrilaciju, veštačku valvulu, intrakardijalni tromb..)
- ◆ imaju izražen neurološki deficit (hemiplegija, afazija)
- ◆ imaju krešcendo TIA

2.4. EPIDEMIOLOGIJA

Autni moždani udar 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 700.000 obolelih svake godine, da se svakih 45 sekundi jedna osoba razboli od moždanog udara, a svaka tri minuta jedna umre od iste bolesti (Demaerschalk 2003).

Incidenca 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.

Prevalenca AMU se kreće od oko 600 obolelih na 100.000 stanovnika u razvijenim zemljama do čak 900 u nerazvijenim zemljama.

Mortalitet varira od 63,5 do 273,4 smrtnih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje. Najveći stepen mortaliteta je prisutan u prvih mesec dana bolesti i iznosi čak do 22,9% (Feigin i sar. 2003).

Interesantno 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).

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).

2.5. 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

A. FAKTORI RIZIKA NA KOJE SE NE MOŽE UTICATI	
<ul style="list-style-type: none">▪ pol▪ starost▪ rasa i etnička pripadnost▪ hereditet	
B. FAKTORI RIZIKA NA KOJE SE MOŽE UTICATI	
<i>a) dobro dokumentovani faktori rizika</i> <ul style="list-style-type: none">▪ hipertenzija▪ dijabetes melitus i poremećaji glikoregulacije (hiperinsulinemija i insulin rezistencija)▪ pušenje cigareta▪ dislipidemija▪ fibrilacija pretkomora▪ drugi kardiološki poremećaji	<i>b) potencijalni faktori rizika koji su manje dokumentovani</i> <ul style="list-style-type: none">▪ gojaznost▪ fizička inaktivnost▪ način ishrane▪ zloupotreba alkohola▪ hiperhomocitemija▪ supstitucionalna terapija hormonima▪ upotreba oralnih kontraceptiva

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 glikoregulacije** (hiperinsulinemija i insulinorezistencija) – 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 kardioembolijski moždani udari; 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 30kg/m², 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 B12 i folne kiseline i takvi bolesnici su u povećanom riziku od AIMU.
- ◆ **supstituciona 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.

2.6. ETIOLOGIJA

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

Tabela 2. Etiologija AIMU

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

2.7. PATOFIZIOLOGIJA AIMU

Smanjeno snabdevanje 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 infarktnu 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 (European Stroke Executive Committee 2003).

2.8. 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 basilaris 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.

Glavobolju ima oko 25% bolesnika, a povraćanje i mučnina mogu da se 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

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

Da bi mogao da se prati razvoj neurološke simptomatologije, kao i da se donose odluke o primeni fibrinolitičke 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 izmenjenim stanjem svesti, kod kojih je neophodno odrediti Glazgov koma skor (GKS) (*Tabela 5*).

Tabela 4. NIHSS skala

<p>1.a Stanje svesti (skorovati "3" kada ne postoji reakcije na bol osim automatizama)</p>	<p>0 – budan 1 – somnolentan, budi se na laku stimulaciju 2 – sopor 3 – koma</p>
<p>1.b Stanje svesti – Pitanja (koji je mesec; koliko je star. Ne pružati verbalnu ili neverbalnu pomoć) (kod kome, sopora ili afazije bez razumevanja skorovati "2"; kod intubacije, teške dizatrije, govor. barijere, ali bez afazije skorovati "1")</p>	<p>0 – tačno odgovara 1 – na 1 tačno odgovara 2 – netačna oba odgovora</p>
<p>1.c Stanje svesti – Nalozi (otvaranje/zatv. očiju, otvaranje/zatv. šake) (ukoliko postoji amputacija, drugi razlozi fizičke nemogućnosti izvođenja naloga, dati drugu jednostavnu radnju; kod kome skorovati "3")</p>	<p>0 – tačno izvršava 1 – jedan tačno izvršava 2 – netačno izvršava oba naloga</p>
<p>2. Pokreti bulbusa (kod besvesnog stanja uočiti refleksne pokrete očiju; (kod izolovanih lezija III,IV,VI skorovati "1")</p>	<p>0 – normalni 1 – paraliza pogleda 2 – paraliza i devijacija pogleda</p>
<p>3. Širina vidnog polja (kada nema saradnje proveriti sa naglim up adom prsta u vidno polje; kod kome skorovati "3"; kod postojanja nglekta skorovati "1")</p>	<p>0 – normalno 1 – parcijalna hemianopsija 2 – potpuna hemianopsija 3 – slepilo</p>
<p>4. Mimična motorika (kod potpune unilateralne centralne lezije skorovati "2"; kod kome, bilateralne centralne lezije, kod uni ili bilat. periferne paralize skorovati "3")</p>	<p>0 – normalna 1 – minimalna pareza 2 – parcijalna pareza 3 – kompletna paraliza</p>
<p>5a. Motorika – počinje se sa neparetičnom stranom – leva ruka (test tonjenja – kod sedećih bolesnika podići eksteniranu ruku za 90⁰, a kod ležećih bolesnika za 45⁰ od kreveta; glasno ili prstima brojati sekunde) (kod kome skorovati "4"; kod amputacije i slično skorovati "0")</p>	<p>0 – bez tonjenja posle 10s 1 – pronacija i tonjenje u 10s, ali ne dotiče krevet 2 – ruka tone do kreveta, ali moguć otpor 3 – ruka pada, nema otpora, minimalan pokret 4 – bez pokreta</p>
<p>5b. Motorika – desna ruka (test tonjenja – kao kod leve ruke)</p>	<p>0 – bez tonjenja posle 10s 1 – pronacija i tonjenje u 10s, ali ne dotiče krevet 2 – ruka tone do kreveta, ali moguć otpor 3 – ruka pada, nema otpora, minimalan pokret 4 – bez pokreta</p>

<p>6a. Motorika – počinje se sa neparetičnom stranom – leva noga (test tonjenja – podignuti ekstenđiranu nogu za 30⁰ od kreveta; glasno ili prstima brojati sekunde) (kod kome skorovati “4”; kod amputacije i slično skorovati “0”)</p>	<p>0 – bez tonjenja posle 5s 1 – tonjenje unutar 5–10 s, noga ne dotiče krevet 2 – noga tone, ali moguć otpor 3 – noga pada, nema otpora, minimalan pokret 4 – bez pokreta</p>
<p>6b. Motorika – desna noga (test tonjenja – kao kod leve noge)</p>	<p>0 – bez tonjenja posle 5s 1 – tonjenje unutar 5–10 s, noga ne dotiče krevet 2 – noga tone, ali moguć otpor 3 – noga pada, nema otpora, minimalan pokret 4 – bez pokreta</p>
<p>7. Ataksija ekstremiteta (Test prst–nos–prst i peta–koleno, skoriju se obe strane) (kod hemipareze postojanje ataksije se ocenjuje kada je o na izraženija nego što je postojeća slabost; kod amputacije, hemiplegije i kome skorovati “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>8. Senzibilitet (ako bolesnik ne saraduje ocenjuje se reakcija na bol; ako postoji senzitivna polineuropatija ne ocenjuje se) (kod sopora ili afazije skoruje se “0” ili “1”, kod lezija moždanog stabla, kvadriplegije i kome skorovati “2”)</p>	<p>0 – normalan 1 – lakši ispad, spontan a utrnulost 2 – teži ispad, postoji hipestezija</p>
<p>9. Govor (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>10. Dizartrija (kod intubacije ili slično skorovati “0”, kod mutizma ili kome skorovati “2”)</p>	<p>0 – ne postoji 1 – blaga do umerena 2 – teška (govor nerazumljiv)</p>
<p>11. Fenomen neglekt (istovremena vizuelna, auditivna ili taktilna stimulacija sa obe strane) (kod kome skorovati 2)</p>	<p>0 – ne postoji 1 – parcijalni neglekt (audit.vizuel. taktil. ili telesni) 2 – potpuni neglekt za sve modalitete</p>

Tabela 5. Glazgov koma skala (GKS)

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

3. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

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

- ◆ Da li se kod bolesnika radi o vaskularnoj bolesti mozga (AMU ili TIA)?
- ◆ Da li se radi o ishemijskoj ili hemoragijskoj bolesti?
- ◆ Da li je bolesnik u indikacionom području za primenu fibrinolitičke terapije?
- ◆ Da li su kod bolesnika prisutne druge neurološke ili somatske komplikacije koje mogu uticati na terapijski pristup?

3.1 ANAMNEZA

Odgovore na ova pitanja započinjemo prvo uzimanjem auto ili heteroanamnestičkih podataka.

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

Bolesnici kod kojih su tegobe:

- nastale noću,
- koji su afazični,
- mentalno retardirani ili dementni

ne dolaze u grupu onih kod kojih se primenjuje fibrinolitička terapija, upravo zbog nemogućnosti preciznog definisanja trenutka nastanka simptoma.

3.2. NEUROLOŠKI PREGLED

Sledeći korak u dijagnostičkom postupku podrazumeva kompletan neurološki pregled sa skrovanjem stanja svesti GKS i neurološkog deficita NIHSS.

Inicijalni NIHSS skor ima prognostičku važnost: oko 60%–70% bolesnika sa početnim NIHSS skorom manjim od 10 imaće zadovoljavajući oporavak nakon godinu dana, dok je procenat bolesnika sa tako dobrim ishodom u grupi onih koji su imali početni NIHSS skor veći od 20, samo 4%–16%. Osim toga NIHSS skor može pomoći i u identifikovanju bolesnika koji su u velikom riziku od moždanog krvavljenja, udruženim sa fibrinolitičkom terapijom:

- ◆ bolesnici sa NIHSS skorom većim od 20 imaju 17% izgleda za intrakranijalno krvavljenje,
- ◆ bolesnici sa NIHSS skorom manjim od 10 imaju 3% izgleda za intrakranijalno krvavljenje (Adams i sar. 2003).

Postoje brojni klinički parametri koji mogu imati diferencijalno dijagnostički značaj između ishemijskog i hemoragijskog AMU (Adams i sar. 2003).

U prilog hemoragijskog AMU idu:

- ◆ koma na početku bolesti
- ◆ povraćanje
- ◆ teška glavobolja
- ◆ uzimanje antikoagulantne terapije
- ◆ sistolni pritisak preko 220mmHg
- ◆ glikemija preko 17mmol/l

3.3. NEURORADIOLOŠKE METODE

3.3.1. Kompjuterizovana tomografija mozga (CT)



Navedeni klinički, dijagnostički parametri nisu dovoljno pouzdani za postavljanje diferencijalne dijagnoze AMU, već je neophodna primena neuroradioloških metoda. U tom smislu CT mozga:

- ◆ je zlatni standard za pregled mozga kod bolesnika sa sumnjom na AMU,
- ◆ je važan test u hitnom dijagnostičkom postupku,
- ◆ omogućava jasnu diferencijalnu dijagnozu između ishemijskog i hemoragijskog AMU,
- ◆ omogućava selekciju bolesnika pogodnih za različite urgentne terapijske procedure (primenu fibrinolitičke terapije, urgentne endarterektomije).

Tako, prisustvo *ranih znakova infarkta* mozga koji mogu da se vide u prvih šest sati bolesti kod 82% bolesnika, a koji su:

- gubitak granice između sive i bele mase,
- edematozni girusi sa zaravnjenim sulkusima,
- hiperdenzni znak arterije cerebri medije,
- gubitak insularne trake.



označavaju infarkt u predelu vaskularizacije arterije cerebri medije i znak su loše prognoze kod bolesnika kod kojih se primeni fibrinolitička terapija (Adams i sar. 2003).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA CT GLAVE KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	Randomizirane studije za procenu senzitivnosti CT dijagnostike u bolesnika sa AMU nisu rađene, ali postoji klinički konsenzus da je CT mozga osnovna dijagnostička procedura u bolesnika sa AMU.	

3.3.2. Magnetna rezonanca glave (MR)

Standardni MR glave je relativno nesenzitivan za promene kod akutne ishemije u toku prvih nekoliko sati (abnormalnosti se otkrivaju u manje od 50% bolesnika. Takođe, MR pregled nije dijagnostički postupak izbora za ranu detekciju intrakranijalne hemoragije.

Diffusion – weighted imaging (DWI MR) registruje rane promene u sniženoj difuziji vode u ishemijskoj zoni već nakon nekoliko minuta od početka bolesti, te samim tim primena ove procedure ima najveću moguću senzitivnost (Adams i sar. 2003, European Stroke Executive Committee 2003, Inatomi i sar. 2004). Postoje i druge MR tehnike kojima se može vršiti specifična evaluacija AIMU (Perfusion-weighted imaging – PWI MR, FLAIR, ADC).

Nivo dokaza	PREPORUKA ZA MR GLAVE KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	Primena DWI MR glave daje bolje informacije o prisustvu relativno malih kortikalnih i subkortikalnih infarkta, infarkta u predelu moždanog stabla i malog mozga, tj. regijama koje se slabije vizuelizuju CT pregledom. Ova procedura ima senzitivnost od 88% – 100% i specifičnost 95%–100% za otkrivanje akutne ishemije, čak u njenom početnom stadijumu.	

3.4. KARDIOLOŠKI PREGLEDI

Kod svih bolesnika sa suspektim AIMU neophodno je uraditi kliničko i elektrokardiografsko ispitivanje srca. Bolesti srca vrlo često mogu biti u osnovi etiologije AIMU (atrijalna fibrilacija, veštačka valvula i sl.), ali i sam moždani udar može prouzrokovati poremećaj, pre svega srčanog ritma (Adams i sar. 2003).

Kod bolesnika, naročito mlađe životne dobi, može biti neophodno i ehokardiografsko ispitivanje srca – transtorakalno ili transezofagealno.



3.5. LABORATORIJSKE ANALIZE KRVI

Svakom bolesniku je neophodno uraditi glikemiju, elektrolite, kompletnu krvnu sliku sa trombocitima, protrombinsko (INR) i parcijalno tromboplastinsko vreme kao i testove bubrežne i jetrine funkcije.

Kod etiološki nerazjašnjenih bolesnika u zavisnosti od dijagnostičke sumnje potrebno je uraditi i brojne druge laboratorijske testove (ispitivanje koagulacije, imunoserološki testovi, testove na trudnoću, toksikološka ispitivanja, alkoholemija, gasovi u krvi i sl.).

3.6. RADIOGRAFIJA PLUĆA

Ovaj pregled je ranije bio preporučen kao obavezan kod svih bolesnika sa AIMU na početku bolesti, međutim kliničkim ispitivanjem je pokazano da je nalaz bio patološki samo u 3,8% te da stoga nema opravdanja za rutinsko radiografisanje pluća na početku bolesti, a u odsustvu kliničkih simptoma (Adams i sar. 2003).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA RADIOGRAFSKI PREGLED PLUĆA	Stepen preporuke
	Rutinski radiografski pregled pluća na samom početku AIMU, a u odsustvu kliničkih simptoma plućne bolesti, nema kliničkog opravdanja.	

3.7. ISPITIVANJE KRVNIH SUDOVA

Postoji veliki broj dijagnostičkih postupaka za ispitivanje krvnih sudova vrata i mozga. Izbor procedure zavisi od tehnološke opremljenosti zdravstvene ustanove, ali i dijagnostičkih zahteva.

Ultrazvučni pregled krvnih sudova vrata, transkranijalni dopler, magnetna angiografija, CT angiografija i digitalna subtraktivna angiografija koriste se za otkrivanje intrakranijalne ili ekstrakranijalne arterijske okluzije.

Transkranijalna dopler sonografija može da se koristi i kod praćenja efekta trombolitičke terapije i može imati i prognostički značaj (Adams i sar. 2003).

4. PRIMARNA PREVENCIJA

Cilj primarne prevencije je smanjenje rizika od AIMU među asimptomatskim osobama, delovanjem na faktore rizika.

Preporuke koje se odnose na bolesnike sa TIA biće razmatrene u poglavlju o sekundarnoj prevenciji.

4.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Povišen krvni pritisak je izrazito i direktno povezan sa vaskularnim i ukupnim mortalitetom, a da pri tom nije poznat rizični prag vrednosti pritiska (Levington i sar. 2002). Sniženje visokog pritiska značajno smanjuje ovaj rizik, zavisno od stepena smanjenja (Neal i sar. 2000, Staessen i sar. 2001). Većina studija koje su upoređivale efekat različitih lekova ne ističu superiornost ni jedne klase lekova.

4.2. DIABETES MELLITUS

Bolesnike sa šećernom bolešću treba adekvatno lečiti, a posebno one koji su u povećanom riziku od razvoja AIMU. Kod njih treba agresivno snižavati arterijski pritisak, tako da vrednosti budu niže od 135/80 mmHg (Turner i sar. 1999).

Američka asocijacija za dijabetes preporučuje aspirin za primarnu prevenciju svakog bolesnika sa ovom bolešću starijeg od 30 godina, a da nije poznato da postoje kontraindikacije za primenu ovog leka (American Diabetes Association 2000).

4.3. HIPERLIPIDEMIJA

Velika studija HPS (Heart Protection Study Collaborative Group 2002) je pokazala značajno smanjenje stope vaskularnih događaja (AIMU) pod dejstvom simvastatina, čak i u osoba čiji je lipoprotein male gustine, LDL bio ispod 3,0 mmol/l, odnosno, ukupni holesterol ispod 5 mmol/l. Pri tome je godišnja incidenca miopatije bila 1 na 10.000 lečenih bolesnika (Heart Protection Study Collaborative Group 2002).

4.4. PUŠENJE CIGARETA

Pušenje je nezavisan faktor rizika za AIMU (Wolf i sar. 1988, Colditz i sar. 1988). Meta-analiza od 22 studije pokazala je da pušenje udvostručava rizik od AIMU (Shinton i sar.1989). Osobe koje prestanu sa pušenjem, smanjuju taj rizik za 50% (Colditz i sar. 1988).

4.5. KONZUMIRANJE ALKOHOLA

Prekomerno uzimanje alkohola (više od 60 g/dnevno) povećava rizik od AIMU, dok malo ili umereno konzumiranje može imati zaštitnu ulogu u odnosu na sve AMU i AIMU. Pijenje do 12g alkohola dnevno udruženo je sa relativnim smanjenjem rizika od svih moždanih udara (RR:0,83) i od AIMU (RR:0,80). Umereno pijenje (12–24 g dnevno) je udruženo sa smanjenjem relativnog rizika od AIMU (RR:0,72) (Reynolds i sar. 2003).

4.6. MODIFIKACIJA STILA ŽIVOTA (FIZIČKA AKTIVNOST I ISHRANA)

Aktivno vežbanje je udruženo sa smanjenjem rizika od AMU (Lee i sar.1999). Izgleda da se ovaj učinak postiže kroz efekat na telesnu masu, krvni pritisak, serumski holesterol i toleranciju na glukozu, a da osim ovog indirektnog dejstva, fizička aktivnost ne utiče na incidencu AMU.

Brojne činjenice podržavaju primenu dijeta bogate nehidrogenizovanim nezasićenim mastima, integralnim žitaricama, voćem i povrćem, ribom jednom mesečno i n–3 masnim kiselinama, u cilju smanjenja rizika od ishemijske bolesti srca, ali i AMU (Hu i Willet. 2002, He i sar. 2002).

4.7. SUPSTITUCIONA ESTROGENSKA TERAPIJA U POSTMENOPAUIZI

Stopa AMU ubrzano raste kod ženske populacije nakon menopauze. Jedna 16–godišnja studija (Grodsten i sar. 2001) pokazala je slabu povezanost između AMU i estrogenske supstitucione terapije. Prema HERS II studiji, supstituciona hormonska terapija u zdravih žena je udružena sa povećanim rizikom od AIMU (Grady i sar. 2002).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMARNU PREVENCIJU AIMU	Stepen preporuke
A	Merenje krvnog pritiska je suštinska komponenta regularnih poseta lekaru. Krvni pritisak treba da bude snižen do normalnih vrednosti (<140/<90 mmHg, ili <135/80 mmHg kod dijabetičara) pom oću izmene načina života. Pored toga većina hipertenzivnih bolesnika takođe zahteva farmakološko lečenje da bi postigli normalne vrednosti krvnog pritiska.	I
B	Iako nije dokazano da je striktna kontrola glikemije kod dijabetičara povezana sa smanjenjem rizi ka od AIMU, na njoj ipak treba insistirati da bi se izbegle druge komplikacije dijabeta.	IIa
A	Lekovi za sniženje holesterola (simvastatin) se preporučuju kod bolesnika u visokom riziku.	I
B	Pušenje cigareta treba obustaviti.	IIa
A	Obustaviti prekomerno uzimanje alkohola, dok lako do umereno pijeње može imati protektivni efekat na AIMU.	I
B	Savetuje se redovna fizička aktivnost.	IIa
B	Savetuje se dijeta sa malo soli, bogata nezasićenim mastima, voćem, povrćem i vlaknima.	IIa
B	Osobe sa povećanim telesnim indeksom (<i>body mass index</i>) treba da uvedu dijetu za mršavljenje	IIa
A	Hormonsku substitucionu terapiju (estrogen/progesterol) ne bi trebalo primenjivati u primarnoj prevenciji AMU.	I

4.8. ANTITROMBOTIČKA TERAPIJA











Velika meta-analiza (Hart i sar. 2000) pet studija (Peto i sar. 1988, Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group 1989, EDTRS Investigators 1992, Hansson i sar. 1998, Meade 1998) koje su upoređivale rizik od AIMU tokom 4,6 godina kod osoba koje su primale, odnosno, nisu primale aspirin, pokazala je da uzimanje aspirina ne utiče na stopu javljanja AIMU. Jedno kasnije istraživanje (de Gaetano i sar. 2001) je ukazalo da primena aspirina, 100mg dnevno, dovodi do beznačajnog smanjenja stope AIMU.











Za sada nema validnih podataka o efikasnosti primene ostalih antiagregacionih lekova u primarnoj prevenciji AIMU (European Stroke Executive Committee 2003).

Nema dokaza o efikasnosti aspirina kod osoba sa asimptomatskom karotidnom stenozom, ali kako su oni u povećanom riziku od infarkta miokarda, primena aspirina je konsenzus.

Varfarin smanjuje stopu AIMU za 70% u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF), sa optimalnim opsegom INR između 2 i 3 (European Atrial Fibrillation Study Group 1995). Kod ovih bolesnika aspirin u dnevnoj dozi od 300mg smanjuje stopu AIMU za 21%, što je značajno manje u odnosu na varfarin (Hart i sar. 1998). Oralna antikoagulantna terapija je efikasnija kod bolesnika sa AF koji imaju jedan ili više faktora rizika, kao što su: raniji AIMU, TIA, ili sistemska embolija, starost preko 75 godina, arterijska hipertenzija ili oslabljena funkcija leve komore (Fuster i sar. 2001).

Bolesnici sa AF koji imaju prostetičke srčane valvule treba da primaju dugotrajnu antikoagulantnu terapiju sa INR ne manjim od 2–3.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA ANTITROMBOTIČKU TERAPIJU U PRIMARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
	Iako aspirin ne smanjuje rizik od AIMU kod asimptomatskih ispitanika, on smanjuje rizik od infarkta miokarda i može se preporučiti osobama sa jednim ili više vaskularnih faktora rizika.	
	Preventivni efekat klopidogrela, tiklopidina i dipiridamola nije proučavan kod asimptomatskih osoba i stoga se za sada ovi lekovi ne mogu preporučiti za primarnu prevenciju AIMU.	
	Asimptomatske osobe sa karotidnom stenozom većom od 50% treba da primaju aspirin da bi smanjile rizik od infarkta miokarda.	
	Dugotrajnu antikoagulantnu terapiju (INR 2–3) treba razmatrati kod svih bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom koji su u visokom riziku od kardioembolizacije: starijih od 75 godina, ili starijih od 60 godina ukoliko imaju dodatne faktore rizika (arterijsku hipertenziju, disfunkciju leve komore, diabetes mellitus).	
	Dugotrajna terapija aspirinom (325mg dnevno) ili varfarinom preporučuje se kod svih bolesnika sa nevalvularnom fibrilacijom u umerenom riziku od embolizma: starosti od 60–75 godina, bez dodatnih faktora rizika.	

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA ANTITROMBOTIČKU TERAPIJU U PRIMARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
	Varafarin se preporučuje kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom koji imaju 60–75 godina i dijabetes ili koronarnu bolest.	
	Iako ova preporuka još uvek ni je potvrđena randomiziranim studijama, preporučuje se da se bolesnicima starijim od 75 godina varfarin može davati u dozama koje odgovaraju manjem INR (1,6–2,5) da bi se smanjio rizik od hemoragije.	
	Kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom kod kojih je kontraindikovana primena antikoagulanasa, treba uvesti aspirin.	
	Dugotrajna terapija aspirinom (325mg dnevno) ili nikakva terapija se savetuje bolesnicima sa atrijalnom fibrilacijom koji su u niskom riziku od embolizma: onima, mlađim od 60 godina, bez dodatnih faktora.	
	Bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom i prostetičkim srčanim valvulama treba da primaju dugotrajnu antikoagulantnu terapiju sa INR zavisnim od vrste valvule, ali ne manjim od 2–3.	

4.9. KAROTIDNA I ENDOVASKULARNA HIRURGIJA ZA ASIMPTOMATSKU KAROTIDNU STENOZU

Rezultati ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) studije su pokazali da kod osoba sa asimptomatskom karotidnom stenozom većom od 60%, karotidna endarterektomija dovodi do smanjenja petogodišnjeg relativnog rizika od ipsilateralnog AIMU za 53% (Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study 1995). Međutim, smanjenje apsolutnog rizika je malo (5,9% za 5 godina). Dok je ista tolika stopa AIMU bila u medikamentozno lečenoj grupi (11% za 5 godina, ili 2,3% godišnje). Osim toga, treba istaći da su ovi rezultati postignuti uz veoma malu učestalost perioperativnih komplikacija (smrt ili AIMU samo 2,3%). Meta-analiza 5 velikih studija o efektu endarterektomije kod asimptomatske karotidne stenozе je zaključila da je, iako hirurška intervencija smanjuje incidencu ipsilateralnog AIMU, apsolutni učinak karotidne hirurgije mali, pošto je i stopa AIMU kod medikamentozno lečenih osoba mala (Benavente i sar. 1998). Dakle, medikamentozna terapija je najbolja strategija za osobe sa asimptomatskom karotidnom stenozom.



Posebne napomene

- ◆ Osobe sa okluzijom unutrašnje karotidne arterije, kontralateralnom od operisane arterije, nemaju koristi od endarterektomije (Straus i sar. 2002).
- ◆ Rizik od ipsilateralnog AIMU raste sa stepenom stenozе (European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group 1995, Inzitari i sar. 2000).

- ◆ Rezultati ACAS studije ukazuju da je među endarterektomisanim ispitanicima sa asimptomatskom karotidnom stenozom, korist od operacije bila značajno manja nego među ispitanicima.
- ◆ Još uvek nema prospektivnih istraživanja koja bi ispitala korisnost antiagregacione terapije kod osoba sa asimptomatskom karotidnom stenozom (Chambers i sar. 2002).

Karotidna angioplastika i primena stentova u asimptomatskoj karotidnoj stenozu

Nema rezultata randomiziranih studija o upoređivanju koristi i rizika između karotidne angioplastike i endarterektomije kod asimptomatskih osoba (Roubin i sar. 2001).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA HIRURŠKO LEČENJEM KOD ASIMPTOMATSKIH KAROTIDNIH STENOZA	Stepen preporuke
	Karotidna endarterektomija može biti indikovana kod nekih asimptomatskih osoba sa stepenom stenozu unutrašnje karotidne arterije 60–99%. Korist od hirurškog lečenja postoji samo ako je perioperativni rizik od smrti ili AIMU manji od 3% i ukoliko su operisane osobe sa očekivanom dužinom života od najmanje 5 godina (odnosno, mlađi od 80 godina).	
	Karotidna angioplastika, sa ili bez stentovanja, ne preporučuje se rutinski kod osoba sa asimptomatskom karotidnom stenozom. Za to su potrebne potvrde randomiziranih kliničkih studija.	

5. LEČENJE U AKUTNOJ FAZI AIMU

5.1. URGENTNI KONCEPT LEČENJA I PREHOSPITALNE TERAPIJSKE MERE

Već je rečeno da novi koncept lečenja AIMU podrazumeva urgentni pristup, gde faktor vreme postaje praktično najvažniji element uspešnosti tretmana tj. sprečavanja prelaska reverzibilnog oštećenja neurona (penumbre) u ireverzibilno oštećenje. Naime, konstatovano je da su sa terapijskog aspekta najdragocenija prva tri sata bolesti (tzv. "terapijski prozor"), kada je moguća primena trombolitičke terapije koja doprinosi povoljnijem ishodu AIMU. Međutim, činjenica je, da najveći broj bolesnika ne dobija adekvatnu terapiju, jer ne stiže na lečenje u pravo vreme (Barber et al., 2001).

Kompletna strategija lečenja AIMU je napravljena na osnovu koncepta koji se već godinama primenjuje u lečenju akutnog infarkta miokarda, koji je široko prepoznat kao medicinska urgencija od strane stanovništva.

Koncipirano je da hitan postupak u lečenju AIMU podrazumeva (European Ad Hoc Consensus Group 1996 i 1997):

- Prepoznavanje simptoma bolesti i brzo traženje hitne medicinske pomoći
- Brz transport i rano prehospitalno ispitivanje bolesnika
- Prehospitalne opšte i potporne terapijske mere
- Lečenje u specijalizovanim jedinicama za moždani udar (*Stroke unit*)

A. Prepoznavanje simptoma bolesti i brzo traženje hitne medicinske pomoći

- i) Da bi se obezbedila što jasnija komunikacija i razumevanje osnovno je da se ujednači terminologija i da se umesto obilja različitih naziva (apopleksija, insult, šlog, udar, kap) koji dovode do utiska da je reč o različitim bolestima, uvede samo jedan (ili najviše dva). U našoj sredini napravljen je konsenzus da se koristi isključivo termin **moždani udar ili moždani infarkt** (po uzoru na srčani udar ili infarkt).
- ii) Da bi se postiglo ranije javljanje bolesnika sa AIMU na lečenje u odgovarajuće hospitalne ustanove neophodno je obaviti edukaciju stanovništva, ali i profesionalnu edukaciju osoblja koje učestvuje u lečenju.

Osnovni cilj edukativne kampanje stanovništva je:

- ◆ upoznavanje sa simptomima akutnog moždanog udara (slabost polovine lica, tela, smetnje govora, gubitak ravnoteže i sl. *Tabela 3*), kako bi se oni što pre prepoznali;
- ◆ upoznavanje sa činjenicom da je reč 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 sa drugim faktorima rizika.

Sledeći podjednako značajan korak je i profesionalna edukacija. U visoko razvijenim zemljama postavljanje dijagnoze AIMU je u celini zadovoljavajuće. U jednoj studiji lekari urgentne medicine su korektno postavili dijagnozu u 152 od 176 bolesnika (senzitivnost 86,4%) (Adams i sar. 2003). U drugoj studiji 13% bolesnika je pogrešno dobilo dijagnozu AIMU iako se radilo o drugim neurološkim bolestima. Najčešće pogrešne dijagnoze se postavljaju kod neprepoznatih kriza svesti, konfuznih stanja, sinkopa i toksičnih ili metaboličkih bolesti (hipoglikemija), ali i kod tumora mozga i subduralnih hematoma. Međutim, primenom osnovnih dijagnostičkih postupaka ovakva stanja se veoma brzo dijagnostikuju.

Posebna pažnja se obraća na *edukaciju dispečera* koji na osnovu najkraćih podataka (dobijenih telefonom) 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 viđen 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 viđenje?
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 i onda kada 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 takođe 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,
- ◆ prepoznavanja TIA,
- ◆ identifikacije tačnog vremena početka bolesti – trenutka kada je bolesnik poslednji put viđen bez simptoma (zdrav),
- ◆ registrovanja vitalnih znakova i njihova korekcija po najsavremenijim medicinskim načelima (kada se radi o AIMU),
- ◆ elementarnog neurološkog pregleda koji podrazumeva registrovanje oduzete strane, smetnji govora, patološkog nalaza na bulbomotorima, meningealnih znakova.

Osoblje je takođe 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 sprovesti kolima službe hitne medicinske pomoći (SHP), jer ovo obezbeđuje 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 fibrinolitičku terapiju, u prva tri sata imaju **apsolutni prioritet u transportu SHP** u odnosu na sve druge bolesnike.

ii) Ekipa 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 akutnog moždanog udara)

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** (pacijent 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 – pacijent ponavlja rečenicu jasno i razgovetno
- ◆ Nenormalno – pacijent ponavlja rečenicu nerazgovetno, koristi pogrešne reči, ili nije u stanju da govori

iii) Sugerise se formiranje specijalizovanih ekipa SHP za moždani udar, 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. obezbeđuju prolaznost respiratornih puteva, ventilaciju i cirkulaciju.

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 (O₂) u slučajevima hipoksije kada je saturacija O₂ 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 u *Tabeli 7*.

Međutim, 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 fibrinolitiku terapiju
- ◆ ukoliko se u lečenju primenjuje antikoagulantna terapija

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA TRANSPORT I USLOVE LEČENJA BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	Ukoliko se posumnja da bolesnik ima simptome i znake AIMU, neophodno je da se on ili članovi njegove porodice hitno obrate Službi hitne medicinske pomoći.	
	Bolesnici sa AIMU treba da se leče u Jedinicama za moždani udar.	

Zbog toga je neophodno da se bolesnik sa mogućim AIMU transportuje bez odlaganja u najbliži medicinski centar koji ima Jedinicu za moždani udar, ili bolnicu koja može da obezbedi lečenje ovakvih bolesnika (a nema Jedinicu za moždani udar).

D. Lečenje u specijalizovanim Jedinicama za moždani udar

Ove Jedinice se definišu kao bolničke jedinice u kojima se isključivo leče bolesnici sa AMU, u kojima radi specijalno obučeno osoblje, a pristup svakom bolesniku je timski i multidisciplinarni (Kaste i sar. 2000).

Lečenje u ovakvim jedinicama značajno doprinosi boljem ishodu bolesti. Meta analiza (Stroke Unit Trialists Collaboration 2002) je pokazala smanjenje mortaliteta za 18%, redukciju stepena smrtnosti, invaliditeta i potrebe za daljim životom u institucionalnim uslovima kod bolesnika lečenih u Jedinicama za moždani udar u odnosu na one lečene u Opštim bolnicama. Takođe je registrovana redukcija od 3% za sve uzroke mortaliteta (potrebno je lečiti 33 obolela), redukcija od 3% za nastavak lečenja u kućnim uslovima i povećanje broja preživelih bolesnika bez značajnijeg invaliditeta od 6% (potrebno je lečiti 16). Svi bolesnici imaju korist od lečenja u ovakvim jedinicama bez obzira na pol, starosnu dob, uzrok AIMU, težinu bolesti.

Jedinice za moždani udar su organizovane po regionalnom tj. teritorijalnom principu, optimalan broj postelja je izgleda između 6 i 8. Lečenje u ovakvim jedinicama je timsko i multidisciplinarno. Brojne organizacione okolnosti moraju da budu zadovoljene i to su:

- ◆ 24 časovno prisustvo: neurologa, neuroradiologa, kardiologa i neurohirurga,
- ◆ mogućnost kontrole laboratorijskih analiza krvi tokom 24 časa,
- ◆ mogućnost CT pregleda, dopler ultra sonografije i angiografije tokom 24 časa,
- ◆ obezbeđeno kontinuirano prisustvo fizijatra i fizioterapeuta koji započinju ranu fizikalnu terapiju od samog početka bolesti,
- ◆ osoblje koje radi mora da bude specijalno obučeno (iz oblasti AIMU) i da funkcioniše samo po definisanim protokolima,
- ◆ neophodan je poseban psihoterapijski pristup sa favorizovanjem optimističkog ishoda kod bolesnika,
- ◆ svi bolesnici mora da budu na kontinuiranom monitoringu (disanje, EKG, arterijski pritisak, telesna temperatura, oksigenacija krvi) prvih 24 časa bolesti, a nakon toga samo oni koji pokazuju neki poremećaj funkcija koje se prate. Ovo praćenje bolesnika na početku bolesti omogućava u stvari rano registrovanje i hitnu korekciju sekundarnih insulta (porast telesne temperature, porast ili pad arterijskog pritiska, pojava hipoksije i sl.) koji značajno mogu da doprinesu pogoršanju osnovne bolesti (Indredavik i sar. 1997, Cavallini i sar. 2003).

U suštini bi se protokol za funkcionisanje Jedinice za moždani udar moglo svesti na sledeće elemente (Langhorne i sar. 2002):



- ◆ kliničko ispitivanje bolesnika (uključujući i CT pregled) i procena moguće terapije,
- ◆ rana medikamentozna terapija, rana fizikalna terapija, prevencija komplikacija, lečenje hipoksije, hiperglikemije, febrilnog stanja, dehidratacije,
- ◆ nastavak fizikalne terapije i pravljenje plana za dalje lečenje nakon otpusta iz bolnice.

Postoje različiti tipovi Jedinica za moždani udar (Indredavik 2002):

- ◆ *Jedinice intenzivne nege*: postoji mogućnost artifičijalne ventilacije, invazivnog i neinvazivnog monitoringa, leče se najteži bolesnici ali samo u akutnoj fazi. U njima se praktično ne primenjuju, ili minimalno primenjuje fizikalna terapija.
- ◆ *Akutne Jedinice za moždani udar*: primaju se bolesnici na početku bolesti i leče najduže do 7 dana. Takođe se minimalna pažnja poklanja fizikalnoj rehabilitaciji.
- ◆ *Kombinovane Jedinice za moždani udar*: leče se akutni bolesnici od početka bolesti, ali uz intenzivnu fizikalnu terapiju koja se primenjuje od samog prijema bolesnika. Bolesnik boravi najmanje 1–2 nedelje u ovim Jedinicama.

- ◆ *Mešovite akutne Jedinice*: u njima se leče i bolesnici od drugih neuroloških bolesti, ali se oni sa AMU leče po definisanim protokolima.
- ◆ *Rehabilitacione Jedinice za moždani udar*: pacijent se prima posle najmanje nedelju dana od početka bolesti. Osnovni sadržaj lečenja se svodi na fizikalno terapijske postupke.
- ◆ *Tim za moždani udar*: tim lekara, srednjeg medicinskog osoblja, fizikalnih terapeuta koji leči bolesnike sa AMU bez obzira na kom odeljenju bolnice leže. Lečenje se takođe obavlja po definisanim protokolima.

Najuspešnije lečenje sa smanjenjem mortaliteta, invaliditeta i institucionalizma se postiže u Kombinovanim Jedinicama za moždani udar. Dakle, nedvosmisleno je pokazano da lečenje u Jedinicama za moždani udar ima prednost, da se lečenjem u njima postiže manji stepen mortaliteta, invaliditeta, skraćenje hospitalizacije i manja potreba za institucionalizovanjem ovakvih bolesnika (Stroke Unit Trialists Collaboration 2002, Cadilhac i sar. 2004, Launois i sar. 2004, Krespi i sar. 2003).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE U JEDINICAMA ZA MOŽDANI UDAR	Stepen preporuke
	Pacijenti sa AMU treba da se leče u Jedinicama za moždani udar. Jedinice za moždani udar treba da obezbede koordinisani multidisciplinarni pristup (lekara, medicinskih sestara, terapeuta) koji su edukovani iz oblasti AMU.	

5.2. BOLNIČKO LEČENJE

5.2.1. Neophodna oprema i uslovi za lečenje

Da bi jedna bolnička ustanova bila u stanju da pruži bolesniku ispitivanje i lečenje po savremenim kriterijumima, neophodno je da poseduje različite dijagnostičke procedure, koje je moguće primeniti u najkraćem mogućem roku od prijema bolesnika sa suspektnim AIMU (Adams i sar. 2003) (Tabela 6):

U daljem toku ispitivanja bolesnika potrebno je obezbediti mogućnost ultrazvučnog ispitivanja krvnih sudova glave, vrata i srca, kao i magnetnu i CT angiografiju (European Stroke Executive Committee 2003).





Nivo dokaza	PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	Bolesnicima sa AIMU je potreban ograničen broj dijagnostičkih testova u urgentnoj evaluaciji (videti Tabelu 6).	
	Kliničkim ispitivanjem utvrđuje se uzrok neuroloških simptoma i postojanje potencijalnih kontraindikacija za primenu fibrinolitičke terapije.	

Tabela 6. Dijagnostičke procedure neophodne za hitno ispitivanje bolesnika sa suspektnim AIMU

<p>Svim bolesnicima je neophodno uraditi:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kompjuterizovanu tomografiju mozga (CT) • magnetnu rezonancu (MR) u kvalifikovanim centrima • elektrokardiogram • šećer u krvi • elektrolite u krvi • testove bubrežne funkcije (u krvi) • kompletnu krvnu sliku sa trombocitima • protrombinsko vreme (I INR) • aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme
<p>Određenim bolesnicima je neophodno uraditi:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • testove jetrine funkcije u krvi • toksikološka ispitivanja • nivo alkohola u krvi • test na trudnoću • gasove u krvi ukoliko postoji sumnja na hipoksiju • Rtg. pluća ako postoji sumnja na plućnu bolest • lumbalna punkcija (ako se sumnja sa subarahnoidalnu hemoragiju a CT je uredan) • elektroencefalogram (ukoliko je suspektno postojanje epileptičnih kriza svesti)

Osim neophodnih dijagnostičkih procedura potrebno je postojanje i opreme za praćenje bolesnika sa AIMU. Već je napomenuto da se najbolji rezultati lečenja postižu u Jedinicama za moždani udar zbog toga što se kod svih bolesnika vrši redovno praćenje osnovnih vitalnih funkcija (*monitoring*) i njihova brza korekcija. Međutim, najčešće ne postoji mogućnost ovakvog tipa kontinuiranog praćenja svih vitalnih funkcija te se onda savetuje:

- ◆ ponavljanje EKG pregleda,
- ◆ učestalo merenje arterijskog pritiska najmanje na 6h kod stabilnih vrednosti arterijskog pritiska,
- ◆ kliničko praćenje disajne funkcije,
- ◆ kontrola gasova u krvi ukoliko postoji klinička sumnja na hipoksiju,
- ◆ redovno merenje telesne temperature, najmanje na 6h.

Kardiološko praćenje (*monitoring*) u prvih 48 časova treba obezbediti kod svih bolesnika sa (European Stroke Executive Committee 2003):

- ◆ miokardiopatijom od ranije,
- ◆ srčanim aritmijama,
- ◆ nestabilnim arterijskim pritiskom,
- ◆ kliničkim simptomima i znacima popuštanja srca,
- ◆ patološkim EKG-om,
- ◆ infarktom mozga u predelu insularnog korteksa.

Što se neurološkog nalaza tiče potrebno je redovno ga pratiti i skorovati predloženim skalama (NIHSS i GKS) (Tabela 4 i 5).

5.2.2. Terapijski pristup

Lečenje u hospitalnim uslovima se sastoji iz pet neophodnih segmenata (European Stroke Executive Committee 2003):

1. rane primene opštih terapijskih mera,
2. pokušaja rekanalizacije okludiranog krvnog suda ili primene neuroprotektivnih lekova,
3. sprečavanja i lečenja komplikacija od strane nervnog sistema (moždani edem, epileptični napadi, hemoragijska transformacija) ili drugih sistema (aspiracije, febrilnog stanja, infekcija i dr.),
4. uvođenja lekova za sekundranu prevenciju da bi se sprečila pojava ranog recidiva bolesti,
5. rane rehabilitacije.

5.2.2.1. Rana primena opštih terapijskih mera

Ova faza lečenja podrazumeva, s jedne strane, kontrolisanje somatskih problema koji mogu negativno uticati na ishod AIMU i s druge strane, obezbeđivanje optimalnih fizioloških uslova za primenu specifičnih terapijskih procedura (European Ad Hoc Consensus Group 1996, Hacke i sar.1995)

Opšte terapijske mere obuhvataju kontrolu i korekciju :

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



Disanje

Normalna respiratorna funkcija i oksigenacija krvi je neophodan element za očuvanje metaboličkih zahteva u ishemijskoj penumbri. Iz tih razloga mora biti praćena respiratorna funkcija kako bi se verifikovala hipoksija. Hipoksija može biti posledica velikih infarkta u moždanom stablu ili hemisferama, epileptične aktivnosti ili komplikacija kao što su aspiracijska pneumonija, atelektaza pluća, popuštanje srca, plućna embolija ili egzacerbacija hronične opstruktivne plućne bolesti. Disanje može biti veoma iskompromitovano za vreme sna (Iranzo i sar. 2002).

Korekcija disajne funkcije podrazumeva intubaciju, supstituciju kiseonika i po potrebi veštačku ventilaciju.

Intubacija se preporučuje kod bolesnika sa povišenim intrakranijumskim pritiskom, kao i kod svih onih, koji imaju neku formu opstrukcije disajnog puta.

Iako nije verifikovano da je elektivna *primena kiseonika* brzinom od 3l/min od koristi kod svih bolesnika sa akutnim moždanim udarom, ova mera indikovana je kod svih bolesnika sa smanjenjem saturacije krvi kiseonikom ispod 92%. Ima i izveštaja koji govore u prilog primene kiseonika u hiperbaričnim komorama kod odabranih bolesnika sa moždanim udarom, ali se ova terapijska procedura još uvek ne može preporučiti za rutinsku primenu (Bushnell i sar. 1999, Adams 1997).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA OKSIGENACIJU BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	Održavanje adekvatne oksigenacije moždanog parenhima veoma je važno u akutnoj fazi moždane ishemije, jer se tako sprečava ili ublažava hipoksija i prevenira pogoršanje neurološkog deficita. Elektivna primena kiseonika brzinom od 2–4l/min može biti preporučena kod svih bolesnika sa AIMU kod kojih je registrovana hiposaturacija O ₂ ispod 92% (pulsnom oksimetrijom).	





Povišena telesna temperatura

Pojava povišene telesne temperature kod bolesnika sa AIMU je loš prognostički znak. Ovo je verovatno posledica povećanih metaboličkih potreba, pojačanog oslobađanja neurotransmitera i slobodnih radikala (Ronning i sar. 1999, Hajat i sar. 2000, Wang al. 2000, Kammersgaard i sar. 2000).

Febrilno stanje se često javlja u prvih 48 sati bolesti (Corbett and Thornhill 2000) i negativno utiče na klinički ishod (Castillo i sar. 1999, Hajat i sar. 2000).



U slučaju pojave povišene telesne temperature neophodno je uvek tragati za uzrokom moguće infekcije (mesto i uzročnik) kako bi se primenila adekvatna etiološki usmerena terapija. Primena antibiotika, antimikotika i antivirusnih lekova u profilaktičke svrhe kod imunokompetentnih bolesnika se ne savetuje.

Male randomizirane studije sa visokim dozama preventivno danih antipiretika nisu pokazale prednost u ishodu bolesnika, ali je dokazana činjenica da je neophodno snižavati telesnu temperaturu već ukoliko iznosi 37°C i više (Dippel i sar. 2001, Kasner i sar. 2002).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE POVIŠENE TELESNE TEMPERATURE I INFEKCIJE KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	Snižavanje povišene telesne temperature smatra se važnim delom lečenja bolesnika sa akutnim ishemičnim moždanim udarom. U tom smislu preporučuje se snižavanje temperature već ukoliko je ona 37,5°C, ili iznad. Savetuje se upotreba antipiretika (paracetamol) i fricije, ali i kontrolisana hipotermija	
	U slučaju pojave febrilnog stanja neophodno je sprovesti detaljno ispitivanje, kako bi se otkrio uzrok infekcije i primenila adekvatna terapija. Profilaktično davanje antibiotika, antimikotika i antivirusnih lekova nema opravdanja kod imunokompetentnih bolesnika	

Arterijska hipertenzija

Povišen krvni pritisak se javlja kod značajnog broja bolesnika sa AIMU. On može da bude ključni etiopatogenetski činilac, ali i posledica stresa zbog samog moždanog udara, pune mokraćne bešike, bola, fiziološkog odgovora na hipoksiju ili zbog povišenog intrakranijumskog pritiska.

Nivo dokaza	KORISNOST LEČENJA HIPERTENZIJE KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	<p>Korisnost redukcije povišenog krvnog pritiska:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ smanjenje moždanog edema, ▪ smanjenje rizika od hemoragijske transformacije moždanog udara i ▪ sprečavanje daljeg vaskularnog oštećenja i ranog povratnog moždanog udara. 	

Agresivna antihipertenzivna terapija može da smanji perfuziju ishemičnog područja i tako poveća zonu nekroze u moždanom tkivu. Važno je napomenuti da se u velikom broju slučajeva krvni pritisak snizi spontano te nema potrebe za specifičnim farmakoterapijskim intervencijama (Adams 1997, Kaste i sar. 2000, Adams i sar. 2003).

Poseban problem predstavlja određivanje vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska, iznad kojih je primena antihipertenzivnih lekova obavezna. Tako se za opšte granice uzima krvni pritisak od 220 mmHg sistolni ili 120 mmHg dijastolni, ali samo kod bolesnika koji ne primaju trombolitičku terapiju (rt-PA). 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*.







Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE HIPERTENZIJE U RANOJ FAZI AIMU	Stepen preporuke
	Kod bolesnika sa AIMU ne bi trebalo rutinski sprovoditi antihipertenzivnu terapiju ukoliko sistolni arterijski pritisak nije veći od 220 mmHg ili dijastolni veći od 120 mmHg.	
	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 i.	
	Sublingvalno korišćenje kalcijum antagonista kao što je nifedipin treba izbegavati zbog nagle apsorpcije i abruptnog obaranja krvnog pritiska.	



Tabela 7. Lečenje hipertenzije kod bolesnika sa AIMU

LEČENJE HIPERTENZIJE KOD BOLESNIKA SA AIMU	
Nivo krvnog pritiska	Način lečenja
<p>A. Nije indikovana trombolitička terapija</p> <p>Sistolni AP < 220 mmHg ili Dijastolni AP < 120 mmHg ili Srednji AP < 130 mmHg</p> <p>Sistolni AP > 220 mmHg ili Dijastolni AP 121–140 mmHg</p> <p>Dijastolni AP > 140 mmHg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Praćenje i kontrola AP, osim ako se ne sumnja ili potvrdi postojanje disekcije aorte, akutnog infarkt miokarda, edema pluća, hipertenzivne encefalopatije, akutne bubrežne insuficijencije. • Lečenje drugih simptoma AIMU kao što su glavobolja, bol, agitacija, mučnina ili povraćanje. • Lečenje drugih akutnih komplikacija AIMU uključujući hipoksiju, povišen intrakranijalni pritisak, epi napade ili hipoglikemiju. <p>Cilj: sniženje AP za 10–15%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enalapril 5–10mg ili lizinopril 5–10mg ili kaptopril 6,25–12,5mg per os (sažvakati) • Labetalol¹ 5–20mg iv, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10 min do max 300mg • Metoprolol¹ u nedostatku labetalola 2–5mg iv, može se ponavljati na svakih 5 min do max 15mg • Urapidil 10–50mg iv, potom nastaviti sa 4–8mg/h u iv.inf., max 30mg/h • Dihidralazin 5mg iv + metoprolol 10mg iv <p>Cilj: sniženje AP za 10–15%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitroglicerol 5mg iv, potom 1–4mg/h iv. • Retko Na–nitroprusid 0,5µg/kg/min iv.inf. kao početna doza uz kontinuiran monitoring AP
<p>B. Indikovana trombolitička terapija</p> <p>Pre trombolize: Sistolni AP > 185 mmHg Dijastolni AP > 110 mmHg</p> <p>U toku i posle trombolize: Monitoring AP</p> <p>Dijastolni AP > 140 mmHg</p> <p>Sistolni AP > 230 mmHg ili Dijastolni AP 121–140 mmHg</p> <p>Sistolni AP 180–230 mmHg ili Dijastolni AP 105–120 mmHg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Labetalol 10–20mg iv tokom 1–2 min, može se po potrebi još jednom ponoviti ili • Metoprolol u nedostatku labetalola 2–5mg iv, može se ponavljati na svakih 5 min do max 15mg <p>Ako se AP ne može sniziti i održavati sistolni AP < 185 mmHg i dijastolni AP < 110 mmHg, ne davati rtPA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meriti AP na svakih 15 min tokom 2 sata, zatim svakih 30 min tokom 6 sati i zatim na svaki čas tokom 16 sati • Nitroglicerol 5mg iv, potom 1–4mg/h iv ili retko Na–nitroprusid 0,5µg/kg/min iv.inf. kao početna doza uz postepeno povećanje doze do željenih vrednosti • Labetalol 10mg iv tokom 1–2 min, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10 min do max 300mg ili posle početne bolusne doze nastaviti sa iv.inf. 2–8mg/min • Ukoliko se AP ne može kontrolisati labetalolom razmatrati davanje Na–nitroprusida • Labetalol 10mg iv tokom 1–2 min, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10–20 min do max 300mg ili posle početne bolusne doze nastaviti sa iv.inf. 2–8mg/min

Napomena: AP = arterijski pritisak, ¹ Izbegavati kod bolesnika sa astmom, srčanom insuficijencijom, teškim poremećajima srčanog sprovođenja ili bradikardijom

Arterijska hipotenzija





Retko se javlja tokom moždanog udara i zbog toga joj mora biti nađen uzrok, a on može da bude: disekcija aorte, nedostatak cirkulišućeg volumena i smanjen minutni volumen srca usled ishemije miokarda ili srčanih aritmija (Adams 1997, Kaste i sar. 2000, Hacke i sar. 2000, Adams i sar. 2003).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE ARTERIJSKE HIPOTENZIJE KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	Kod bolesnika sa AIMU i arterijskom hipotenzijom je veoma bitno da se nadoknadi cirkulišući volumen, izvrši korekcija srčanih aritmija i minutnog volumena srca i to već tokom prvih sati posle nastanka moždanog udara.	

Hipoglikemija i hiperglikemija







Šećerna bolest je snažan patogenetski faktor ateroskleroze i ishemije mozga. Istovremeno, hiperglikemija se često susreće i kod nedijabetičnih bolesnika, kao refleksni mehanizam, odnosno stresni odgovor organizma na ishemijsku travmu. Takođe, ustanovljeno je da je hiperglikemija tokom moždanog udara udružena sa lošim ishodom. Smatra se da je ovaj fenomen posledica povećane propustljivosti krvno-moždane barijere, do koje dolazi usled anaerobne glikolize i porasta kiselosti u moždanom tkivu (Bruno i sar. 1999, Scott i sar. 1999, European Stroke Executive Committee 2003).

Poremećaj elektrolita i balans tečnosti

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE POREMEĆAJA GLIKEMIJE KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	Merenje glikemija i brza korekcija eventualne hipoglikemije su važni, jer hipoglikemija može simptomatološki da imitira AIMU i da pogorša neurološko oštećenje i izazvano pravom cerebralnom ishemijom. Savetuje se brza korekcija hipoglikemije sa i.v. bolusom ili infuzijom 10% –20% glukoze.	
	Suzbijati hiperglikemijske epizode pri vrednostima glikemija većim od 10mmol/L uz upotrebu i titriranje insulina.	

Značajan broj pacijenata sa AIMU već u momentu prijema imaju poremećaj elektrolitnog statusa pre svega u smislu dehidracije i povećane osmolalnosti plazme što neposredno ugrožava mozak, ali i bubrežnu funkciju. Poznato je da dehidracija dovodi do sniženja perfuzije u zoni penumbre, a preterani unos može provocirati moždani edem (Lyden i sar. 1999.).

Savetuje se primena izotoničnih rastvora natrijum hlorida ili ringera, a izbegavanje hipotoničnih rastvora i rastvora glukoze bilo koje koncentracije (koja može doprineti pojavi hiperglikemije). Količina rehidracije bi trebalo da iznosi 25–40ml/kg TT, ali se mora voditi računa o količini peroralno unete tečnosti, diurezi, eventualnom febrilnom stanju, dijarejama i sl.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE ELEKTROLITNIH POREMEĆAJA KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	Potrebna je kontinuirana evaluacija hidroeletrolitnog statusa uz pažljivu supstituciju uočenih poremećaja.	
	Izbegavati rastvore glukoze zbog mogućeg nastanka hiperglikemije.	
	Ne treba davati hipotone rastvore (0,45% NaCl) kao ni 5% glukozu zbog mogućeg potenciranja moždanog edema.	

5.2.2.2. Pokušaj rekanalizacije okludiranog krvnog suda i neuroprotektivna terapija

Rekanalizacija okludiranog krvnog suda – fibrinoliza

Prvi put je NINDS studija 1995 g. pokazala da fibrinoliza 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 90mg, i pokazano je da 11% do 13% bolesnika lečenih sa rtPA posle 90 dana ima bolji ishod, da je mortalitet u grupi lečenih nesigifikantno 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 prva tri sata značajno smanjen nepovoljan ishod bolesti, bez uticaja na stepen smrtnosti (kao posledicu terapije) (Hacke i sar. 1999, Wardlaw and Warlow 1999, Wardlaw 2001). Izgleda da primena ove terapije i posle 3h (4,5–6h) može imati povoljan efekat, ali je veoma čvrsta povezanost između brzine lečenja (po principu "što ranije to bolje") i uspešnog ishoda (*Tabela 8*) (ATLANTIS, ECASS and NINDS Study Group Investigators 2004). Intravenska primena rtPA posle trećeg sata od početka bolesti se može davati samo u okviru multicentričnog ispitivanja ili kao eksperimentalna terapija (European Stroke Executive Committee 2003).

Tabela 8. Kombinovana analiza NINDS, ECASS I i II, ATLANTIS

Kombinovana analiza NINDS, ECASS I i II, ATLANTIS N = 2776; Ishod: dostignuće mRS 0–1 posle 90 dana				
Vremenski prozor (min)	N	OR	(95% CI)	p
0 – 90	311	2,83	(1,77; 4,53)	p < 0,01
91 – 180	618	1,53	(1,11; 2,11)	p < 0,05
181 – 270	801	1,40	(1,06; 1,85)	p < 0,05
271 – 360	1046	1,16	(0,91; 1,49)	NS

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

Inkluzioni kriterijumi za i.v. primenu rtPA:

- ◆ ishemijski moždani udar sa jasno definisanim početkom simptoma,
- ◆ neurološki deficit koji se može meriti sa NIHSS,
- ◆ nepostojanje znakova intrakranijalnog krvavljenja na CT endokranijuma,
- ◆ da je prošlo manje od 180 minuta od pojave simptoma AIMU do započinjanja rtPA.

Ekskluzioni kriterijumi za i.v. primenu rtPA:

- ◆ neurološki simptomi se brzo povlače ili se radi o blagom neurološkom deficitu,
- ◆ moždani udar ili ozbiljna trauma glave u prethodna tri meseca,
- ◆ veća operativna intervencija u prethodnih 14 dana,
- ◆ ranija intracerebralna 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 takođe u prethodnih sedam dana,
- ◆ konvulzivni napad kao inicijalni simptom,
- ◆ primena heparina u toku prethodnih 48 sati ili produženo PTT,
- ◆ protrombinsko vreme veće od 15 sekundi, broj trombocita ispod 100.000,
- ◆ vrednost glikemije ispod 2,7mmol/L ili iznad 22,2mmol/L,
- ◆ preležani akutni infarkt miokarda u prethodnih tri meseca.

Protokol primene rtPA po dolasku u bolnicu (Rapp et Bratina 2001):

0 – 10 min od dolaska u bolnicu:

- ◆ Staviti bolesnika u krevet sa obezbeđenim monitoringom TA, EKG, sat O₂
- ◆ Utvrditi vitalne funkcije, kratak neurološki pregled i NIHSS
- ◆ Ustanoviti tačno vreme početka simptoma
- ◆ Najava CT kabinetu za hitnim snimanjem
- ◆ Plasiranje dve venske linije i davanje 0,9% ili 0,45% NaCl 50ml/h
- ◆ Uzimanje uzorka krvi za KKS, Tr, PV, PTV, rutinska biohemija i njihova hitna analiza
- ◆ Glikemija iz prsta
- ◆ Isključiti mogućnost trudnoće
- ◆ Ustanoviti zabranu uzimanja hrane i vode per os

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 primene i.v. fibrinolize sa rtPA:

- ◆ Prevođenje bolesnika u Jedinicu intenzivne nege ili Jedinicu za moždani udar
- ◆ 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
- ◆ Proveriti 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 SisAP >180 mmHg ili DijAP >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

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA DAVANJE FIBRINOLITIČKE TERAPIJE U AIMU (EUROPEAN STROKE EXECUTIVE COMMITTEE 2003)	Stepen preporuke
A	Intravensko davanje rtPA u dozi od 0,9mg/kg TT (max 90mg), sa 10% doze date u bolusu, a ostalo u i.v. infuziji tokom 60 minuta, se preporučuje u lečenju AIMU unutar prva tri sata bolesti.	I
A	Korist od i.v. davanja rtPA za lečenje AIMU posle 3 sata je manja, ali prisutna do 4,5h od početka bolesti.	I
C	i.v. primena rtPA se ne preporučuje kada je nepoznato tačno vreme početka bolesti, što se odnosi i na bolesnike kod kojih je bolest počela u snu.	III
A	i.v. administracija streptokinaze je rizična i nije indikovana za lečenje bolesnika sa AIMU.	I
	Ne postoje dokazi o efikasnosti i sigurnoj primeni nekog drugog trombolitičnog leka za lečenje bolesnika sa AIMU.	

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA DAVANJE FIBRINOLITIČKE TERAPIJE U AIMU (EUROPEAN STROKE EXECUTIVE COMMITTEE 2003)	Stepen preporuke
	Intraarterijsko lečenje pro–urokinazom akutne okluzije arterije cerebri medije unutar 6 sati dovodi do signifikantno povoljnijeg ishoda.	
	Akutna okluzija arterije bazilaris može da se leči intraarterijskom trombolitičnom terapijom samo u specijalizovanim centrima u okviru eksperimentalnih terapijskih protokola ili multicentričnih kliničkih studija.	
	Ankrod ne može da se preporuči u lečenju AIMU, osim u okviru kliničkih studija.	

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. 2003).

Nimodipin je lek za koji je dokazano da sprečava ishemijsko oštećenje posle subarahnoidalne hemoragije (Mayberg 1994), pa se očekivalo da će isti lek biti koristan i u lečenju bolesnika sa AIMU, ali su rezultati ovakvih ispitivanja bili negativni (Infeld i sar. 1999, Mohr i sar. 1999).

Nepostojanje terapijskog efekta je dokazano i za brojne druge potencijalno neuroprotektivne lekove kao što su lubeluzol, selfotel, aptiganel, gangliozidi i sl. (Adams i sar. 2003).

Klinička ispitivanja sugerišu da magnezijum možda ima neuroprotektivno dejstvo i da je relativno siguran lek (Muir i Lees 1998, Muir 1998).

Neuroprotektivno dejstvo hipotermije još nije dokazano kod bolesnika sa AIMU (Adams i sar. 2003).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA DAVANJE NEUROPROTEKTIVNE TERAPIJE AIMU	Stepen preporuke
	Još uvek ne postoji neuroprotektivni lek koji bi se mogao preporučiti za lečenje bolesnika sa AIMU.	

5.2.2.3. 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 razvije klinički 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 produblivanja moždane ishemije,
3. sprečavanje sekundarnih komplikacija, kao što je hernijacija mozga.

Inicijalno lečenje podrazumeva blagu restrikciju tečnosti, a ratsvori, kao 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 bude u blago eleviranom položaju, 20–30 stepeni, sa ciljem da se potpomogne venska drenaža. Kod bolesnika koji ima značajno 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). Takođe, još uvek nije ustanovljena vrednost kontinuiranog monitoringa IKP, pomoću koga bi mogao da se odredi izbor terapije, kao i da se predvidi ishod kod ovih bolesnika (Adams i sar. 2003).

- ◆ *Hiperventilacija* je urgentna terapijska mera koja odmah deluje. Smanjenje $p\text{CO}_2$ za 5 do 10 mmHg, dovodi 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 od 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 IPK još uvek se proučava kliničkim studijama (Adams i sar. 2003).
- ◆ *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 velikomoždanih hemisfera. Ventrikulostoma i subokcipitalna kraniotomija može biti korisna u smanjenju hidrocefalusa i kompresije na moždano stablo kod malomoždanih infarkta. Hirurška dekompresija smanjuje smrtnost od 80% na 30%, a da pri tom preživeli bolesnici nisu teško onesposobljeni (Mori i sar. 2001).

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

Hemoragijska transformacija infarkta mozga

Prema nekim procenama, skoro uvek infarkt mozga ima elemente petehijalnog krvavljenja (Adams i sar. 2003). 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 antikoagulanata i fibrinolitičkih agenasa, 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.

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 2–4mg intravenski ili diazepam 10–20mg intravenski ili midazolam 5–15mg intravenski (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 EPILEPTIČKIH NAPADA KAO KOMPLIKACIJE AIMU	Stepen preporuke
	Primena antikonvulzivne terapije kod bolesnika sa AIMU preporučuje se nakon višekratnog ponavljanja epileptičkih napada (2 i više), u akutnoj fazi.	
	Profilaktička primena antikonvulziva bolesnicima sa skorašnjim AIMU, a koji nisu imali epileptičkih napada, ne preporučuje se.	

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 osnovnog uzroka mora da prethodi bilo kom obliku sedacije ili antipsihotične terapije (European Stroke Executive Committee 2003).

Za sedaciju bolesnika sa AIMU treba dati kratko-dejstvujuće sedative da bi se brzo po njihovom obustavljanju moglo procenjivati originalno stanje svesti uslovljeno samim moždanim udarom (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 kontinuirana iv. infuzija) za sedacije do oko 48 sati ili lorazepam (1–4mg intravenski i potom frakcionirano ili u kontinuiranoj infuziji) za sedacije koje traju preko 48 sati. Kod delirantnih bolesnika (ne alkoholnog porekla) može se dati haloperidol 1–10mg intravenski na svakih 4–12 sati.

5.2.2.4. 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 antikoagulantnih lekova u preventivne svrhe (plućna embolija, duboke venske tromboze) predstavljaju najbolji put za sprečavanje pojava ovih komplikacija, a redovno praćenje bolesnika omogućava registrovanje patoloških pojave na samom početku, kada primena kauzalne terapije ima maksimalan efekat (što se sve najupešnije obavlja u Jedinicama za moždani udar 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 takođe povezani sa AIMU (Broderick i sar. 1992, Di Angelantonio i sar. 2002). Klinički asimptomatski infarkt miokarda može biti izvor embolusa, pa tako nastao AIMU može biti inicijalni simptom koji se javlja mnogo 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.

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 merenje dnevne diureze. Na žalost, urinarni kateter je često izvor infekcije urinarnog trakta. To je 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 sati i.v.), primena adekvatne količine tečnosti i intermitentna kateterizacija mogu smanjiti rizik infekcije, ali se profilaktička upotreba antibiotika ne preporučuje. Infekcije urinarnog trakta se tretiraju antibioticima i uroantisepticima prema nalazu antibiograma.

Do 37% bolesnika sa AMU 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.

Pneumonija

Pneumonija je česta infektivna komplikacija bolesnika sa AIMU (odmah iza urinarnih infekcija) i uzrok je 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. Svaka povišena temperatura kod bolesnika sa AIMU zahteva rendgen pluća i ranu terapiju antibioticima.

Duboke venske tromboze

Duboke venske tromboze donjih ekstremiteta se javljaju kod 20% do 70% bolesnika sa AIMU i najčešće zahvataju hemiparetični ekstremitet (Davenport 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 AMU (Davenport 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 fibrinolitičke 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.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PREVENCIJU I LEČENJE SOMATSKIH KOMPLIKACIJA KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	Male doze heparina ili niskomolekularnog heparina subkutano treba davati samo bolesnicima u visokom riziku od plućne embolije i duboke venske tromboze.	
	Incidenca venske tromboembolizacije može biti smanjena ranom rehidracijom i pokretima ekstremiteta uz kompresiju čarapama.	
	Infekcija koja se javi tokom bolesti kod bolesnika sa AIMU treba da se leči odgovarajućim antibioticima.	
	Aspiraciona pneumonija ne može da se prevenira plasiranjem nazogastrične sonde.	
	Rana mobilizacija bolesnika je od velike pomoći u preveniranju brojnih komplikacija kao što su aspiraciona pneumonija, duboka venska tromboza i pojava dekubitalnih rana.	

5.2.2.5. Rana fizikalna terapija

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

Program vežbi, intenzitet i učestalost se određuju 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.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA RANOM FIZIKALNOM TERAPIJOM KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
	Rehabilitacija treba da počne odmah na početku AIMU i da se sprovodi pod kontrolom multidisciplinarnog tima u Jedinicama za moždani udar.	
	Pacijenti sa invaliditetom treba da se leče u ustanovama za rehabilitaciju.	

6. SEKUNDARNA PREVENCIJA

6.1. UČESTALOST I POSLEDICE PONAVLJANJA AIMU

Medicinski značaj AIMU leži, između ostalog, i u činjenici da ima tendenciju ka ponavljanju (Sacco i sar. 1997). Stopa ponavljanja AIMU varira od 4%–14% godišnje. U Framingamskoj studiji (Sacco i sar. 1982) kumulativna petogodišnja stopa ponavljanja za aterotrombotični moždani infarkt, bila je 42% za muškarce i 24% za žene. U Ročesteru petogodišnja kumulativna stopa ponavljanja AIMU JE bila 29%, bez obzira na pol (Petty i sar. 1998). Tip ponovljenog AIMU je isti kao i kod prethodnog. Prema rezultatima Northern Manhattan Stroke Study (Sacco i sar. 1994), petogodišnja stopa povratnog AIMU iznosi 25%. Generalno posmatrano, ponovljeni AIMU je najčešći u toku prvih 30 dana od inicijalnog događaja i u tom periodu se odigra 30% ponovljenih ishemičkih događaja (Hier i sar. 1991). Međutim, različiti tipovi AIMU imaju različitu stopu ponavljanja: lakunarni infarkti se ponavljaju najređe, aterotrombotički najčešće, dok kardioembolijski imaju srednju stopu ponovnog javljanja.

Faktori rizika kao što su: arterijska hipertenzija, kardiološka oboljenja, intolerancija glukoze i prekomerno pijenje alkoholnih pića, predstavljaju faktore rizika za ponovno javljanje AIMU na koje se može delovati (Sacco i sar. 1994). Više od 50% preživelih od AIMU ima određeni stepen invaliditeta i funkcionalne nesposobnosti. Ponovljeni AIMU ne samo da produbljuje invaliditet, već povećava smrtnost, kao i dužinu hospitalnog lečenja (Sacco i sar. 1997). Osim toga, ponavljanje AIMU može voditi u vaskularnu demenciju ili može biti važan triger demencije kod starijih osoba (Gorelick 1997). Dakle, sekundarna prevencija AIMU je od ogromnog značaja.

Bolesnici sa AIMU i TIA su takođe u riziku su od infarkta miokarda i kardiovaskularne smrti. Oni najčešće imaju generalizovanu aterosklerozu i u riziku su od tromboze u različitim vaskularnim teritorijama. Posebno se podvlači značaj lečenja faktora rizika za aterosklerozu u prevenciji AIMU, tj. prestanak pušenja, smanjenje krvnog pritiska, kontrola telesne težine i glikemije, kao i primena antitrombotičkih lekova. Ovo su istovremeno i mere za smanjenje rizika od koronarnih ishemijskih događaja.









6.2. ANTIAGREGACIONA TERAPIJA

6.2.1 Aspirin

Aspirin je najbolje proučen lek koji se koristi u sekundarnoj prevenciji AIMU. Jedna velika meta-analiza 145 studija, sa ukupno 51.144 bolesnika koji su bili na antiagregacionoj terapiji, je pokazala smanjenje rizika od AIMU za 25% kod bolesnika koji su primali aspirin (Antiplatelet Trialists Collaboration 1994). Optimalna doza aspirina je još uvek predmet diskusije. Prema Antiplatelet Trialist Collaboration, doze od 160–325mg su bile najčešće testirani dozni režim, te su prihvaćene kao najpodesnije. Međutim, postoje činjenice koje ukazuju da su i doze aspirina od 50mg dnevno podjednako efikasne (Diener i sar. 1996).

Rezultati dve velike studije (International Trial Stroke Collaborative Group 1997, Chinese Acute Stroke Trial 1997) su pokazali da aspirin uveden u terapiju u periodu od 24–48 sati po razvoju AIMU smanjuje smrtnost i stopu ponavljanja ishemijskog događaja, što je dostiglo statističku značajnost. Još uvek nije jasno da li se ovaj efekat ostvaruje zahvaljujući dejstvu aspirina na sam moždani infarkt, ili je samo reč o smanjenju stope ponovnog javljanja AIMU.

Što se tiče ranog uvođenja drugih antiagregacionih lekova nakon doživljenog AIMU, rezultati studija koje su do sada rađene, ne omogućavaju izvođenje validnih zaključaka (Adams i sar. 2003).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA RANO UVOĐENJE ASPIRINA NAKON DOŽIVLJENOG AIMU	Stepen preporuke
	Kod većine bolesnika aspirin treba uvesti u terapiju od 24 – 48 sati od nastanka AIMU.	
	Ne savetuje se uvođenje aspirina unutar 24 sata od primene fibrinolize.	
	Aspirin ne treba da bude zamena umesto druge urgentne terapije AIMU (npr. intravenske fibrinolize).	
	Ne preporučuje se rano uvođenje u terapiju nakon AIMU drugih antiagregacionih lekova.	

6.2.2. Tienopiridini

Klopidogrel je novi tienopiridinski derivat, hemijski sličan tiklopidinu. CAPRIE studija koja je upoređivala efekte 75mg klopidogrela i 325mg aspirina dnevno, u redukciji kombinovanog ishoda (AIMU, infarkt miokarda, vaskularna smrt) kod 19.185 bolesnika, je pokazala značajno smanjenje apsolutnog rizika od 0,5% i smanjenje relativnog rizika od 8,7% u grupi bolesnika koji su lečeni klopidogrelom, u odnosu na one koji su primali aspirin (CAPRIE Steering Committee 1996), što je dostiglo nivo značajnosti. Klopidogrel je lek izbora kod bolesnika sa kontraindikacijama ili naglašenim neželjenim efektima aspirina, a posebno je efikasan kod visoko rizičnih bolesnika (sa ranijim AIMU, perifernom arterijskom bolešću, simptomatskom koronarnom bolešću i dijabetom), kao i bolesnika nakon operacije zbog koronarne ishemijske bolesti (Bhatt i sar. 2000).

U poređenju sa tiklopidinom koji daje više neželjenih efekata, posebno neutropeniju u toku prva tri meseca primene, klopidogrel se znatno lakše toleriše.

6.2.3. Dipiridamol plus aspirin

The European Stroke Prevention Study (ESPS II) je upoređivala efikasnost aspirina 50mg dnevno, dipiridamola 400mg dnevno, kombinacije aspirina i dipiridamola i placeba u sekundarnoj prevenciji AIMU (Diener i sar. 1996). Smanjenje rizika u grupi bolesnika koja je primala kombinovanu terapiju (aspirin plus dipiridamol) od 37% je bilo značajno veće nego u "aspirinskoj" (18,1%), odnosno, "dipiridamolskoj" grupi (16,3%).

Posebne napomene:

- ◆ Incidenca obimnog krvavljenja je nezavisna od doze aspirina;
- ◆ Incidenca gastro-intestinalnih poremećaja, izazvanih aspirinom, dozno je zavisna.
- ◆ Lečenje bolesnika koji su već na antitrombotičnoj terapiji (antiagregacionoj ili antikoagulantnoj), a i dalje imaju ponavljanje ishemijskog vaskularnog događaja, ostaje neizvesno. Tako, bolesnici sa kardijalnim izvorom embolizacije koji su imali ponavljanje ishemijskog događaja dok su bili na terapiji aspirinom, najverovatnije da neće imati koristi ni od varfarina. (European Stroke Executive Committee 2003).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU ANTIAGREGACIONE TERAPIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
A	Odgovarajuća antiagregaciona terapija treba da bude uvedena sa ciljem da se spreči ponovno javljanje AIMU i drugih vaskularnih ishemičkih događaja.	I
	Postoje tri terapijske opcije i sve se mogu smatrati PRVIM izborom, zavisno od individualnih osobina bolesnika.	
A	Aspirin u dnevnoj dozi od 50–325mg treba dati da bi se sprečilo ponavljanje AIMU.	I
A	Kada je dostupno, kombinaciju aspirina (50mg) i dipiridamola sa prolongiranim oslobađanjem (200mg dva puta dnevno) treba dati kao terapiju prvog izbora sa ciljem da se smanji rizik od ponavljanja AIMU.	I
A	Klopidogrel je blago efikasniji nego aspirin u prevenciji narednih vaskularnih ishemijskih događaja.	I
C	Klopidogrel se može davati kao terapija prvog izbora kada bolesnik ne podnosi dobro aspirin i dipiridamol ili visoko rizičnim bolesnicima (sa ranijim AIMU, perifernom arterijskom bolešću, simptomatskom koronarnom bolešću i dijabetom).	IIb
B	Bolesnici sa doživljenim TIA ili AIMU i nestabilnom anginom pectoris, ili non-Q talas infarktom miokarda, treba da budu lečeni kombinacijom klopidogrela 75mg i aspirina 75mg.	IIb
B	Bolesnici koji započinju lečenje tienopiridinskim derivatima treba da primaju klopidogrel u mesto tiklopidina zato što klopidogrel ima manje neželjenih efekata.	IIb















6.3. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA

6.3.1. Antikoagulantna terapija u ranoj fazi nastanka AIMU

Veoma često u terapiju AIMU se rano uvodila antikoagulantna terapija. Nažalost, ni jedno od kliničkih ispitivanja koja su bila rađena prošlih godina nije podržalo pretpostavku da heparin može da utiče na ishod AIMU ili bar da smanji broj ponovljenih AIMU (Hacke i sar. 2000). Nekoliko studija koje su procenjivale intravenski ordinirane heparinoide (TOAST Publication Committee 1998), subkutani heparin niske molekularne težine (Hommel i sar. 1998) ili subkutani heparin (International Stroke Trial Collaborative Group 1997), nisu pokazale korist od lečenja. Čak i ukoliko je bilo izvesnog poboljšanja u ishodu AIMU, kao i izvesnog smanjenja ponavljanja AIMU, ti su efekti bili preplavljeni znatno većim brojem hemoragijskih komplikacija (Hacke i sar. 2000).

Jedina podgrupa bolesnika koja je imala izvesnu korist od parenteralno datog danaparoida (heparinoida), bili su oni sa AIMU, kao posledicom ateroskleroze velikih arterija (TOAST Publication Committee 1998).

Doza heparina se određuje prema aPTT (terapijski opseg treba da je 1,5–1,9). Što se tiče rane parenteralne primene antikoagulantne terapije nakon doživljenog AIMU, može se zaključiti sledeće:

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U RANOJ FAZI NASTANKA AIMU	Stepen preporuke
	Parenteralno primenjeni antikoagulantni lekovi (heparin, heparin niske molekularne težine ili heparinoidi) su udruženi sa povećanim rizikom od ozbiljnog krvavljenja.	
	Ovi lekovi povećavaju rizik od hemoragijske transformacije ishemijskog infarkta, posebno među bolesnicima sa velikim AIMU, a povećavaju rizik od krvavljenja i u drugim delovima tela.	
	Sadašnji podaci ukazuju da rana primena testiranih brzo delujućih antikoagulanasa ne smanjuje rizik od ranog ponovljenog AIMU, uključujući i bolesnike sa kardioembolijskim AIMU.	
	Rana primena antikoagulanasa ne smanjuje rizik od neurološkog pogoršanja.	
	Urgentna primena testiranih antikoagulanasa ne povećava verovatnoću od povoljnog ishoda AIMU.	
	Podgrupa bolesnika sa AIMU kao posledicom ateroskleroze velikih arterija, mogu imati nešto povoljniji ishod nakon doživljenog AIMU.	
	Rana primena (urgentna) antikoagulantne terapije se ne preporučuje bolesnicima sa velikim infarktom mozga zbog mogućnosti obimnog intrakranijalnog krvavljenja.	
	Ne preporučuje se započinjanje antikoagulantne terapije unutar 24 sata od intravenske trombolitičke terapije.	
	Ne preporučuje se parenteralna primena antikoagulantne terapije pre nego što se pomoću CT endokranijuma ne isključi mogućnost primarne intrakranijalne hemoragije, infarkta preko 50% teritorije ACM (znaci rane ishemije), značajna leukoarajoza).	

6.3.2. Antiokogulantna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU

Oralna antikoagulantna terapija (INR 2,0–3,0) smanjuje rizik od ponovljenog AIMU kod bolesnika sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom i skorašnjim AIMU (European Atrial Fibrillation Study Group 1995, Fuster i sar. 2001).

Iako nedostaju činjenice dobijene pomoću randomiziranih kliničkih ispitivanja, dugotrajna antikoagulantna terapija se rutinski primenjuje kod bolesnika sa mehaničkom prostetičkom valvulom, sa ciljnim INR između 3,0 i 4,0 (Cannegieter i sar. 1995).









Nema argumenata koji bi podržavali primenu oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AIMU koji nije kardioembolijskog porekla (Mohr i sar. 2001). Osim toga, utvrđena je izrazito visoka smrtnost i obimno krvavljenje kod bolesnika sa preteranom antikoagulantnom terapijom (INR 3,0–4,5) u the SPIRIT studiji (Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial Study Group 1997).

Posebne napomene

- ◆ Neke retrospektivne studije sugerišu da antikoagulantna terapija može biti korisna u specifičnim okolnostima:
 - aterom aorte (Dressler i sar.1998),
 - fuziformna arterija bazilarne arterije (Echiverri i sar.1989),
 - definisane koagulopatije (deficit proteina S, proteina C, rezistencija aktiviranog proteina C),
 - nema konzistentnih podataka koji se odnose na antikoagulantnu terapiju nakon arterijske desekcije.
- ◆ Oralnu antikoagulantnu terapiju svakako ne treba primenjivati kod starijih osoba sa leukoarajozom (Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial Study Group 1997).
- ◆ Nije jasno da li bolesnici sa prolaznim foramen ovale imaju poboljšanje od oralne antikoagulantne terapije.





Bolesnici bez dokazanih dubokih venskih tromboza ili bez udružene aneurizme atrijsalnog septuma, treba da budu lečeni aspirinom u okviru sekundarene prevencije (European Stroke Executive Committee 2003).

Uloga antikoagulantne terapije i zatvaranje prolaznog foramen ovale ostaje da se rasvetli budućim kliničkim studijama.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU ORALNE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
	Oralna antikoagulantna terapija (INR 2,0 –3,0) je indicovana nakon AIMU udruženog sa atrijsalnom fibrilacijom.	
	Oralna antikoagulantna terapija se ne savetuje bolesnicima sa drugim poremećajima (padovi, epilepsija, teška demencija, gastro–intestinalno krvavljenje).	
	Bolesnici sa prostetičkim srčanim valvulama treba da primaju dugotrajnu antikoagulantnu oralnu terapiju sa ciljnim INR između 2,5 i 3,5.	
	Bolesnici sa dokazanim kardioembolijskim AIMU treba da budu na oralnoj antikoagulantnoj terapiji ukoliko je veliki rizik od ponovnog javljanja visok, sa ciljnim INR između 2,0 i 3,0	
	Antikoagulantna oralna terapija ne treba da se primenjuje nakon ne–kardioembolijskog AIMU, osim u specifičnim situacijama, kao što su aterom aorte, fuziformna aneurizma bazilarne arterije, disekcija vratnih arterija, definisanih koagulopatija (deficit proteina S, proteina C, rezistencija aktiviranog proteina C).	

6.4. TERAPIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Tretman hipertenzije je efikasan način za sekundarnu prevenciju ishemijskog moždanog udara. Dosadašnja istraživanja sa primenom antihipertenzivnih lekova kod pacijenata koji su preživeli moždani udar, pokazuju relativno smanjenje rizika od novog ishemijskog moždanog udara za 29% (INDIANA Project Collaborators Group 1997, PATS Collaborating Group 1995). Utvrđeno je da snižavanje krvnog pritiska i kod normotenzivnih osoba koji pripadaju rizičnim podgrupama (raniji moždani udar ili TIA, koronarna ishemijska bolest), značajno snižava rizik od novog ishemijskog moždanog udara (Yusuf i sar. 2000, PROGRESS Collaborative Group 2001). Po pitanju izbora leka u regulisanju hipertenzije, dosadašnje studije izdvajaju ACE inhibitore i/ili diuretike (Yusuf i sar. 2000, PROGRESS Collaborative Group 2001). Iako nema pouzdanih dokaza, pacijenti sa rizikom od hemodinamski uslovljenog moždanog udara kao posledicom okluzije ili visokostepene stenoze karotidnih ili vertebrobazilarnih arterija, ne treba da budu podvrgnuti izraženom smanjenju krvnog pritiska (Duduer i sar. 2004).



Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
	Lečenje hipertenzije je neophodan deo sekundarne prevencije ishemijskog moždanog udara.	
	U tretmanu hipertenzije prednost treba dati ACE inhibitor u samostalno ili u kombinaciji sa diuretikom, u zavisnosti od toga na koji lek pacijent reaguje.	

6.5. TERAPIJA HIPERLIPOPROTEINEMIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Hipolipemici, prvenstveno statini, značajno smanjuju rizik od novog ishemijskog događaja u sekundarnoj prevenciji ishemijskog moždanog udara. Ova tvrdnja se odnosi prvenstveno na bolesnike sa koronarnom ishemijskom bolešću, odn. perifernom okluzivnom bolešću, dakle one sa klinički ispoljenom aterosklerozom. Prema rezultatima meta-analiza statini smanjuju rizik od AIMU od 24%–31% (Heart Protection Study Collaborative Group 2004).



Rezultati velike prospektivne studije, (Heart Protection Study Collaborative Group 2004) na 3.280 bolesnika sa AIMU i 12.256 bolesnika sa drugom okluzivnom arterijskom bolešću ili dijabetesom koji su u toku 5 godina primali 40mg simvastatina dnevno, pokazali su smanjenje rizika od IMU za 25%, smanjenje incidence TIA (2% v.s. 2,4%), smanjen broj karotidne endarterektomije/angioplastike (0,4% vs. 0,8%). Smanjenje stope IMU je postalo značajno tek druge godine uzimanja simvastatina. Među bolesnicima sa preegzistirajućom kardiovaskularnom bolešću nije bilo očiglednog smanjenja stope IMU, ali je konstatovano visoko značajno smanjenje od 20% stope bilo kog velikog ishemijskog vaskularnog događaja. Rezultati pokazuju da terapija statinima brzo smanjuje incidencu ne samo koronarnih ishemijskih događaja već i AIMU, a bez povećanog rizika od hemoragije, čak i kod onih koji nemaju hiperholesterolemiju. Ovi rezultati pokazuju da terapiju statinima treba rutinski razmatrati kod svih bolesnika u visokom riziku od IMU, bez obzira na inicijalne vrednosti holesterola ili prisustvo koronarne bolesti (Heart Protection Study Collaborative Group 2004).

Statini smanjuju rizik od novog moždanog udara kao i drugih većih vaskularnih događaja za 30 % u sekundarnoj prevenciji AIMU (Di Mascio i sar. 2000). Mehanizam njihovog dejstva nije samo hipolipemijski, već oni smanjuju koncentraciju aterogenih lipidnih frakcija, a povećavaju zaštitni HDL holesterol. Deluju i nelipidnim mehanizmima, u smislu stabilizacije aterosklerotskog plaka, zatim deluju antiinflamatorno i poboljšavaju endotelnu funkciju (Schartz i sar. 2001). Svojim dejstvom oni smanjuju rizik od kardioembolijskog AIMU (smanjujući rizik od infarkta miokarda), aterotrombotičnog AIMU (utičući na tok karotidne okluzivne bolesti) i lakunarnih moždanih udara (utičući na mikroaterome).

Nivo dokaza	PREPORUKA U VEZI SA TERAPIJOM HIPERLIPOPROTEINEMIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
	U sekundarnoj prevenciji ishemijskog moždanog udara, treba sprovesti lečenje statinima.	



6.6. HORMONSKA SUPSTITUCIONA TERAPIJA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Dosadašnje kontrolisane studije sa terapijom nadoknade estrogena u sekundarnoj prevenciji IMU nisu pokazale smanjenje incidence novog AIMU (Viscoli i sar. 2001).

Nivo dokaza	PREPORUKA U VEZI SA HORMONSKOM SUBSTITUCIONOM TERAPIJOM U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
	Nema indikacija za upotrebu hormonske supstitucione terapije u sekundarnoj prevenciji AIMU kod žena u postmenopauzi.	

6.7. PRESTANAK PUŠENJA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Podaci o prestanku pušenja su na raspolaganju zahvaljujući opservacionim studijama i ukazuju da se rizik od novog IMU smanjuje prestankom pušenja (Kawachi i sar. 1993, Wannamethee i sar. 1995, Wolf i sar. 1991).

Nivo dokaza	PREPORUKA U VEZI SA PRESTANKOM PUŠENJA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
	Prestanak pušenja (aktivno, pasivno) je neophodan za sve pacijente koji su imali moždani udar.	



6.8. HIRURŠKE METODE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU











6.8.1. Karotidna endarterektomija (KEA) u sekundarnoj prevenciji AIMU

Rezultati NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991) i ECST studije (European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group 1995) su pokazali da je hirurška intervencija efikasna kod simptomatskih bolesnika sa ipsilateralnom karotidnom stenozom većom od 70%. Analiza rezultata dobijenih NASCET studijom za simptomatske bolesnike sa stenozom manjom od 70%, potvrdila je apsolutno smanjenje rizika za 6,5%, a relativnog rizika od 29% kod bolesnika sa stenozom od 50–69%, podvrgnutih hirurškoj metodi lečenja.

Posebne napomene:

- ◆ Stariji bolesnici (>75 godina) bez organskih oštećenja ili ozbiljne srčane disfunkcije, imaju korist od KEA.
- ◆ Žene sa simptomatskom karotidnom stenozom >70% treba da budu podvrgnute KEA. Bolesnice sa umerenim stepenom stenozе (50–69%) treba lečiti medikamentozno.
- ◆ Bolesnici sa malobrojnim faktorima rizika i koji klinički imaju samo amaurosis fugax, bolje je lečiti medikamentozno. Bolesnike sa teškom karotidnom stenozom i visokim rizičnim profilom treba razmatrati za KEA.
- ◆ Bolesnici sa blagom do umerenom intrakranijalnom stenozom i teškom ekstrakranijalnom stenozom, idealni su kandidati za KEA.
- ◆ Korist od KEA je manja kod bolesnika sa lakunarnim infarktom mozga.
- ◆ Bolesnici sa leukoarajozom moraju biti svesni povećanog perioperativnog rizika.
- ◆ Okluzija kontralateralne unutrašnje karotidne arterije nije kontraindikacija za KEA, ali je povezana sa većim perioperativnim rizikom.
- ◆ Kontinuirana primena aspirina je neophodna do operacije, ali se kod veoma teških stenoza može primeniti heparin.
- ◆ Dobrobit od KEA je zanemarljiva u bolesnika sa karotidnom subokluzijom.
- ◆ Stepеноvanje stenozе treba da bude prema NASCET kriterijumima.

Nivo dokaza	PREPORUKE U VEZI SA HIRURŠKIM METODAMA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
	Konvencionalna angiografija ili jedna (najidealnije više) od sledećih dijagnostičkih procedura □ ultrasonografija, magnetna angiografija, ili kompjuterizovana tomografska angiografija – mogu se primeniti za identifikovanje i kvantifikovanje stenozе karotidne arterije.	
	KEA je indicovana kod bolesnika sa stenozom od 70 –99%, sa skorašnjim ishemijskim događajem (<180 dana), a bez izraženog neurološkog deficita . Ovo se odnosi samo na centre sa stopom perioperativnih komplikacija (svi vaskularni ishemijski događaji i smrtni ishod) manjom od 6%.	







Nivo dokaza	PREPORUKE U VEZI SA HIRURŠKIM METODAMA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
	KEA može biti indikovana kod izvesnih bolesnika sa stenozom od 50–69%, a bez izraženog neurološkog deficita. Ovo se odnosi samo na centre sa stopom perioperativnih komplikacija (svi vaskularni ishemijski događaji i smrtni ishod) manjom od 6%. Bolesnici koji imaju najveću korist od hirurške intervencije jesu muškarci sa skorašnjim hemisfernim simptomima.	
	KEA se ne preporučuje bolesnicima sa stenozom manjom od 50%.	
	KEA ne treba da se izvode u centrima koji nemaju nisku stopu perioperativnih komplikacija, sličnu onoj u NASCET, ili ECST studijama.	
	Bolesnici treba da ostanu na antitrombotičkoj (antiagregacionoj i izuzetno retko, antikoagulantnoj – videti posebne napomene!) terapiji pre, za vreme i posle KEA.	
	Potrebno je da bolesnici budu praćeni od strane nadležnog lekara kao i hirurga.	

6.8.2. Ekstrakranijalno – intrakranijalne anastomoze

Hirurška tehnika anastomoze između površne temporalne i srednje moždane arterije u sekundarnoj prevenciji AIMU, u slučaju stenozе/okluzije jedne ili druge arterije, nije se pokazala zadovoljavajućom, te se više ne primenjuje (EC/IC. Bypass Study Group 1985).

6.8.3. Karotidna angioplastika i stentovanje

Primena karotidne angioplastike i stentovanja treba da bude definisana dobro dizajniranim i dobro vođenim randomiziranim studijama.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU KAROTIDNE ANGIOPLASTIKE I STENTOVANJA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
	Karotidna perkutana transluminalna angioplastika može biti izvedena kod bolesnika sa kontraindikacijama za KEA ili sa stenozom karotidne arterije na hirurški nepristupačnom mestu.	
	Karotidna perkutana transluminalna angioplastika i stentovanje može biti indikovana kod bolesnika sa restenozom nakon inicijalne KEA ili nakon radijacije.	
	Bolesnici treba da primaju kombinaciju klopidogrela i aspirina neposredno pre, za vreme i najmanje jedan mesec nakon stentovanja.	

7. LITERATURA

- 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. Management of patients with acute ischaemic stroke. *Drugs* 1997; 54 Suppl 3:60–9.
- American Diabetes Association. Aspirin treatment in Diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(suppl.1): S61–S62.
- Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86.
- Atansaković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J, i sar. Opterećenje bolesti 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.
- Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patients eligibility. *Neurology* 2001; 56:1015–1020.
- Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: A meta-analysis, *BMJ* 1998; 317:1477–1480.
- Bhatt DL, Kapadia SR, Yadav JS, Topol EJ. Update on clinical trials of antiplatelet therapy for cerebrovascular diseases. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(suppl 5):34–40.
- Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, et al. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992; 23:1250–1256.
- Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999;52:280–4.
- Cadilhac DA, Ibrahim J, Pearce DC, Ogden KJ, McNeil J, Davis SM, Donnan GA for the SCOPES Study Group. Multicenter comparison of processes of care between stroke units and conventional care wards in Australia. *Stroke* 2004; 35:1035–1040.
- Cannegieter S, Rosendaal F, Witzen A, Van Der Meer F, Vandembroucke J, Brijt E: Optimal oral anticoagulation therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11–17.
- CAPRIE Steering Committee. A Randomised Blinded Trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients with Risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329–1339.
- Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S. Trole of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003; 34:2599–2603.
- Chambers BR, You RX, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis (Cochrane review) in: *Cochrane Library*, Issue 4, 2002.
- Chan H. Bladder management in acute care of stroke patients: a quality improvement project. *J Neurosci Nurs* 1997; 29: 187–190.
- 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.
- Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willet VC, Bosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937–941.
- Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 415–420.
- de Gaetano G. Lowdose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk. A randomized trial in general practise. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89–95.
- Demaerschalk BM. Diagnosis and management of stroke (Brain attack). *Semin Neurol* 2003; 23:241–251.
- Di Angelantonio E, Fiorelli M, Falco A, et al. Prospective assessment of myocardial injury in patients admitted to an acute stroke unit. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (Suppl 3): 3.

-
- Di Mascio R, Marchili R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: An overview of randomized clinical trials. *Cerebrovascular Dis* 2000; 10:85–92.
 - 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.
 - Dippel DW, van Breda EJ, van Gemert HM, van der Worp HB, Meijer RJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: A double-blind, randomized phase II clinical trial. *Stroke* 2001;32:1607–1612.
 - 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.
 - EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial–intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomised trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191–2000.
 - Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M. Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741–1747.
 - ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with Diabetes Mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. *JAMA* 1992;268:1292–1300.
 - European Ad Hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:315–324.
 - European Ad Hoc Consensus Group. Optimizing intensive care in stroke: A European perspective. A report of an Ad Hoc Consensus Group meeting. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:113–128.
 - European Atrial Fibrillation Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5–10.
 - 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.
 - Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis. *JAMA*, 1995;273:1421–1428.
 - 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.
 - 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.
 - Gerberding JL. Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Int Med* 2002; 137: 665–670.
 - Gorelick PB. Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke* 1997;28:459–463.
 - Grady D, Herringtonj 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.
 - Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1–8.
 - Hacke W, Brott 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, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, LarrueV, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352:1245–1251.

-
- Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: A meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410–414.
 - Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
 - Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man Son Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events. Meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000;57:326–332.
 - Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Carins J. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology*,1998;51:674–681.
 - He K, Rimm EB, Merchant A, Rosner BA, Stampfer MJ, Willet WC, Ascherio A. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA*,2002;288:3130–3136.
 - 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.
 - Hu FB, Willet WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*,2002;288:2569–2578.
 - Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, Fujioka S, Uchino M. DWI abnormalities and clinical characteristics in TIA patients. *Neurology* 2004; 62:376–380.
 - Inderdavik B. What do stroke units do for recovery? In: Wahlgren NG, Ahmed N, Hardemark HG. (eds.) Update on Stroke therapy 2002–2003. Karolinska Stroke Update, Stockholm, 2002, pp. 207–218.
 - INDIANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials) Project Collaborators: Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: Gathering the evidence. *Stroke* 1997; 28:2557–2562.
 - Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment: Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861–1866.
 - Infeld B, Davis SM, Donnan GA, et al. Nimodipine and perfusion changes after stroke. *Stroke*. 1999;30:1417–1423.
 - 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.
 - Iranzo A, Santamaría J, Berenguer J, Sanchez M, Chamorro A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* 2002;58:911–916.
 - Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: a phase-control study. *Stroke* 2000;31:2251–6.
 - Kasner SE, Wein T, Piriyaawat P, Villar-Cordova CE, Chalela JA, Krieger DW, Morgenstern LB, Kimmel SE, Grotta JC: Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke: A randomized clinical trial. *Stroke* 2002;33:130–134.
 - Kaste M, Olsen TS, Orgogozo JM, Bogousslavski J, Hacke W for the EUSI Executive Committee. Organization of Stroke Care: Education, Stroke Units and Rehabilitation. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (suppl 3):1–11.
 - Kaste M, Olsen TS, Orgogozo JM, Bogousslavsky J. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. *Cerebrovasc Dis* 2000; 335–51.
 - Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hebbeljebs CH. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993; 269:232–236.

-
- Kothari R, Hall K, Brott T, Broderick J. Early stroke recognition: Developing and out-of-hospital NIH Stroke Scale. *Acad Emerg Med* 1997; 4:986–990.
 - Referenca: Kraus JJ, Metzler MD, Coplin WM. Critical care issues in stroke and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2002; 24 (Suppl 1):S47–S57.
 - Krespi Y, Gurol ME, Coban O, Tuncay R, Bahar S. Stroke unit versus neurology ward. A before and after study. *J Neurol* 2003; 250:1363–1369.
 - 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.
 - Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF. Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004; 35:770–775.
 - Lee IM, Hennekens HC, Berger K, Buring JE, Manson JE. Excercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke*,1999;30:1–6.
 - Levington S, Clarke R. Quiyilbash et al. 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, Kwicinski H, Bogousslavsky J, Bath P, Brainin M, Diener HC. Prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:15–29.
 - Lyden PD, Marler JR. Acute medical therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1999;9:139–45.
 - Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 1994; 90:2592–2605.
 - MeadeT. Low dose warfarin and aspirin in preventing IHD.*Practitioner*,1998;242:799–803.
 - Mohr JP, Orgogozo JM, Harrison MJ, et al. Meta-analysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1999;4:197–203.
 - 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.
 - Muir KW, Lees KR. Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke. *Stroke*. 1998;29:918–923.
 - Muir KW. New experimental and clinical data on the efficacy of pharmacological magnesium infusions in cerebral infarcts. *Magnes Res*. 1998;11:43–56.
 - 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.
 - 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.
 - 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 Tretment Trialists Collaboration*. *Lancet* 2000;356:1955–1964.
 - North American Symptomatic Carotid EndarterectomyTrial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–453.
 - PATS Collaborating Group: Post-stroke antihypertensive treatment study. A pleriminary result. *Chin Med J* 1995; 108:710–717.
 - Pepe P. The initial links in the chain of recovery for brain attacks: access, prehospital care, notification and transport. In: Marler JR, Winters PJ, Emr M (ed.) *Proceedings of a national symposium on rapid identification and treatment of acute stroke*. Bethesda, NINDS, NIH, 1996, pp. 17–29.

-
- Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J(Clin Res ed)* 1988;296:313–316.
 - 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.
 - PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6, 105 individual with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041.
 - Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):
 - Rapp K, Bratina P. Identifying and overcoming obstacles to acute stroke treatment with rt-PA, Establishing hospital and EMS protocols. In: Lyden PD, editor. *Thrombolytic therapy for stroke*. Ed. New Jersey: Humana Press Inc; 2001. p. 283–296.
 - 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.
 - Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033–2037.
 - Ropper AH, Shafran B. Brain edema after stroke: clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol*. 1984;41:26–29.
 - Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu MW, Yadav J, Gomez C, Kuntz RE. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. A 5-year prospective analysis. *Circulation* 2001;103:532–537.
 - Sacco RI, Benjamin EJ, Broderick JP, Dzke P, Easton JD, Feinberg WM, et al. American Heart Association Prevention Conference IV: Prevention and Rehabilitation of stroke risk factors. *Stroke* 1997;28:1507–1517.
 - 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.
 - Scharz GG, Olsson AG, Ezekovitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study investigators: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *J am Med Assoc* 2001; 285:1711–1718.
 - Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999;30:793–9.
 - Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*, 1989;298:789–794.
 - Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *Lancet* 2001;358;1305–1315.
 - Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final Report on the aspirin component on the ongoing Physicians Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129–135.
 - Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidences for stroke prevention: Scientific Review. *JAMA* 2002;288:1388–1395.
 - 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.
 - Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK. The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002; 6:210–204.

-
- TOAST Publication Committee. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998;279:1265–1272.
 - Turner RC, Cull LA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 Diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281–2005–2012.
 - van der Worp HB, Kappelle LJ. Complications of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8:124–132.
 - Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarres PM, Suissa S, Horovitz RI. A clinical trial of hormone-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345:1243–1249.
 - Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged man. *JAMA* 1995; 274:155–160.
 - Warach S, Kidwell CS. The redefinition of TIA. The uses and limitations of DWI in acute ischemic cerebrovascular syndromes. *Neurology* 2004; 62:359–360.
 - 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.
 - Wolf PA, D'Agostino Rb, Belanger Aj, Kannel WB. Probability of stroke: A risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:312–318.
 - Wolf PA, d'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study, *JAMA*, 1988;259:1025–1029.
 - Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145–1