

Vodič za akutni ishemijski
moždani udar
2008. godina

I64

MKB – 10

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
- IV** Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je sačinila vodič

UVOD

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.

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.

TRANZITORNI ISHEMIJSKI ATAK

Tranzitorni ishemijski atak (TIA) je kratka epizoda neurološke disfunkcije koja traje maksimalno do 60 minuta, prouzrokovana je ishemijskom 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 infarktne zona u mozgu bolesnika, koji su imali 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. "Krešćendo 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 sugerise pre AIMU nego TIA. 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 ishemijskom 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 trombo..)
 - imaju izražen neurološki deficit (hemiplegija, afazija)
-

- imaju krešćendo TIA

EPIDEMIOLOGIJA

Akutni 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.

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).

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 preživlavanje 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 \$

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	
pol starost rasa i etnička pripadnost hereditet	
B. FAKTORI RIZIKA NA KOJE SE MOŽE UTICATI	
A) dobro dokumentovani faktori rizika hipertenzija dijabetes pušenje dislipidemije fibrilacija pretkomora drugi kardiološki poremećaji	B) potencijalni faktori rizika - manje dokumentovani gojaznost fizička neaktivnost način ishrane hiperhomocisteinemija alkohol upotreba oralnih kontraceptiva

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.

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/m^2 , predisponira pojavu AIMU, ali je ona često povezana sa starijim životnim dobom, hipertenzijom, dijabetesom i dislipidemijom.
- **fizička inaktivnost** - protektivni efekti fizičke aktivnosti pokazani su kod bolesnika sa AIMU, ali oni delom mogu biti i posledica protektivnih efekata fizičke aktivnosti na druge faktore rizika.
- **način ishrane** - povezanost specifične ishrane i rizika od AIMU nije sasvim jasna; ima podataka da pravilna ishrana sa bar 5 obroka koji sadrže voće i povrće može redukovati rizik od nastanka AIMU.
- **zloupotreba alkohola** - efekti konzumiranja alkohola kao faktora rizika za AIMU su kontroverzni i verovatno zavisni od doze; alkoholičari su u povećanom riziku od pojave AIMU u svim starosnim grupama.
- **hiperhomocisteinemija** - najčešći uzrok hiperhomocisteinemije je smanjeno unošenje vitamina 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.

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	sa stenozom bez stenozе
2. Kardioembolizacija a) Bolesti srca sa velikim rizikom za embolizaciju	atrijalna fibrilacija mitralna stenozа veštačka valvula tromb u levoj komori atrijalni miksom infektivni endokarditis dilatativna kardiomiopatija marantički endokarditis
b) Bolesti sa manjim rizikom od embolizacije	prolaps mitralne valvule teška mitralna kalcifikacija prolazni foramen ovale atrijalna septalna aneurizma kalcifikovana aortna stenozа akinetski deo zida le ve komore ateromatoza aortnog luka
3. Bolest malih arterija (lakune)	mali infarkti (3 -15mm) u vaskularnoj teritoriji dubokih perforantnih grana kod bolesnika sa hipertenzijom ili kardioembolizacijom, infektivnim arteritisima i sl.
4. Drugi utvrđeni uzroci	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	nisu sprovedeni svi neophodni dijagnostički postupci istovremeno postojanje više mogućih uzroka nepoznat uzrok

PATOFIZIOLOGIJA AIMU

Smanjeno snabdevanje krvlju pojedinih regiona mozga, koje može biti posledica zapušenja 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.

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

Tabela 3. Najčešća klinička simptomatologija kod bolesnika sa AIMU

1. Leva (dominantna hemisfera) - hemisferni ili kortikalni infarkti	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	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	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	Motorni ili senzorni gubitak u sva četiri ekstremiteta Alterni sindromi Poremećaj konjugovanog pogleda Nistagmus Ataksija Dizartrija Disfagija
5. Infarkti malog mozga	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 najpovoljnija NIHSS skala.

Isti princip se odnosi i na bolesnike sa promenjenim stanjem svesti, kod kojih je neophodno odrediti Glazgov koma skor.

Tabela 4 NIHSS skala

1.a Stanje svijesti (skorovati "3" kad nema reakcije na bol)	0-budan 1-somnolentan 2-sopor 3-koma
1.b Stanje svijesti-pitanja- <u>koli je mjesec,koliko je star</u> (kod kome,sopora,afazije-2;kod intubacije,teške dizatrije-1)	0-tačno odgovara 1-na 1 tačno odgovara 2-netačno oba odgovora
1.c Stanje svijesti-nalozi- <u>otvori oči,stisni šake</u> (kod kome skorovati 3)	0-tačno izvršava 1-jedan tačno izvršava 2-netačno izvršava oba naloga
	Max. 7 Min.0
2.Pokreti bulbusa (kod izolovanih lezija III,IV i VI skorovati 1)	0-normalni 1-paraliza pogleda 2-paraliza i devijacija pogleda
3.Širina vidnog polja(nesaradnja-nagli upad prsta u vidno polje,koma 3,neglekt 1)	0-normalno 1-parcijalna hemianopsija 2-potpuna hemianopsija 3-sljepilo
4.Mimična motorika (kod centralne lezije-2,kome,uni ili bil.periferne lezije-3)	0-normalna 1-minimalna pareza 2-parcijalna pareza 3-kompletna paraliza
	Max 8 Min 0
5.a Motorika-počinje sa neparetičnom stranom (kod kome-4,amputacije -0)	0-ne tone 10 sec 1-pronira i tone u 10 sec 2-tone do kreveta,moguć otpor 3-ruka pada,nema otpora,min.pokret 4-bez pokreta
5.b Motorika-druga ruka (kao kod neparetične ruke)	0-ne tone 10 sec 1-pronira i tone u 10 sec 2-tone do kreveta,moguć otpor 3-ruka pada,nema otpora,min.pokret 4-bez pokreta
6.a Motorika-neparetična noga	0-ne tone 10 sec 1-pronira i tone u 10 sec 2-tone do kreveta,moguć otpor 3-ruka pada,nema otpora,min.pokret 4-bez pokreta
6.b Motorika-paretična noga	0-ne tone 10 sec 1-pronira i tone u 10 sec 2-tone do kreveta,moguć otpor 3-ruka pada,nema otpora,min.pokret 4-bez pokreta
	Max 16 Min 0 kod hemiplegije 8
7.Ataksija ekstremiteta (test prst-nos-prst i peta-koljeno,skoruju se obe strane)	0-ne postoji 1-postoji na ruci ili nozi

(kod amputacije, hemiplegije i kome-0)	2-i na ruci i na nozi
8. Senzibilitet (ako bolesnik ne saradjuje ocjenjuje se reakcija na bol) (kod sopora i afazije-0 ili 1, kod kvadriplegije i kome-2)	0-normalan 1-lakši ispad, spontana utrnulost 2-teži ispad, postoji hipestezija
	Max 4 Min 0
9. Govor (kod kome skorovati 3)	0-nema afazije 1-blaga-umjerena disfazija 2-teška disfazija 3-globalna afazija, mustičnost
10. Dizartrija (kod intubacije-0, kod kome-2)	0-ne postoji 1-blaga do umjerena 2-teška (govor nerezumljiv)
	Max.5 Min 0
11. Fenomen neglekt (kod kome skorovati 2)	-ne postoji 1-parcijalni neglekt (audit. vizuel. taktil) 2-potpun neglekt za sve modalitete
	Max 2 Min 0

Tabela 5 Glazgov koma skala

OTVARANJE OČIJU	<ul style="list-style-type: none"> • nikad • na bolnu draž • na verbalnu stimulaciju • spontano 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4
NAJBOLJI VERBALNI ODGOVOR	<ul style="list-style-type: none"> • nema odgovora • nerazumljivi zvuci • neprikladne reči • razgovara dezorjentisan • normalan 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5
NAJBOLJI MOTORNI ODGOVOR	<ul style="list-style-type: none"> • nema odgovora • decerebraciona rigidnost • dekortikaciona rigidnost • fleksiono povlačenje • lokalizuje bol • izvršava naloge 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5 • 6

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?

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.

NEUROLOŠKI PREGLED

Sledeći korak u dijagnostičkom postupku podrazumeva kompletan neurološki pregled sa skorovanjem 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

Postoje brojni klinički parametri koji mogu imati diferencijalno dijagnostički značaj između ishemijskog i hemoragijskog AMU.

U prilog hemoragijskog AMU idu:

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

NEURORADIOLOŠKE METODE

Kompjuterizovana tomografija mozga (CT)

Ovo je najvažnija dijagnostička pretraga koju treba prvu primeniti kod pacijenta sa moždanim udarom.

Navedeni klinički, dijagnostički parametri nisu dovoljno pouzdani za postavljanje diferencijalne dijagnoze moždanog udara, već je neophodna primjena neuroradioloških metoda. U tom smislu CTmozga:

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

- omogućava vizualizaciju intracerebralnog hematoma i procijenu potrebe za operativnim liječenjem intracerebralnog hematoma

Rani znakovi infarkta mozga, koji mogu da se vide u prvih šest sati bolesti kod 82% bolesnika, su:

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

označavaju infarkt u predelu vaskularizacije arterije cerebri medije (Adams i sar. 2003).

Intracerebralni hematom se odmah vizualizira na CT-u kao hiperdenzna zona koja je obično praćena većom ili manjom zonom edema koji se nalazi oko intracerebralnog hematoma.

Prednosti metode su:

- ⇒ kratko vrijeme pregleda
- ⇒ osjetljivost pri otkrivanju kalcifikacija i akutnih krvarenja i odlična vizualizacija anatomskih koštanih struktura baze lobanje i kičmenog stuba
- ⇒ moguć pregled i kod pacijenata koji imaju strana metalna tijela, potencijalno magnetna strana tijela, fero-magnetni klipsovi, strana tijela u oku
- ⇒ ugrađen provodnik ritma (kod ovih pacijenata nije moguće uraditi MRI snimanje)

Nedostaci metode su :

- ⇒ zračenje u toku pregleda
- ⇒ manja osjetljivost za lezije malog mozga, moždanog stabla i temporalnih režnjeva zbog artefakata od bliskih koštanih struktura. Ovdje se posebno napominje da KT može da bude neuspješan pri otkrivanju infarkta u vertebrobasilarnom slivu, infarkta u blizini kostiju lobanje, infarkta manjih od 5 mm u promjeru, kao i infarkta koji su praćeni malim edemom. Otkriće više starih infarkta u slivovima različitih arterija ukazuje na srčano porijeklo embolija.

Nivo dokaza	Preporuke za CT glave kod bolesnika sa AIMU	Stepen preporuke
C	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.	IIb

MRI (magnetni rezonantni imidžing)

MRI je metoda koja je doživjela fascinantan razvoj. Standardni MRI glave koristi T1 i T2 sekvence za dobijanje prikaza struktura mozga. Međutim, standardni MR glave je relativno nesenzitivan za promene kod akutne ishemijske u toku prvih nekoliko sati (abnormalnosti se otkrivaju u manje od 50% bolesnika. Takođe standardni MR pregled nije dijagnostički postupak izbora za ranu detekciju intrakranijalne hemoragije.

Protekle godine su donijele razvoj novih mogućnosti MRI snimanja koje su bitno unaprijedile metodu. To su FLAIR, DWI, PWI ... U narednom dijelu će biti razmatrana svaka od ovih metoda.

Prednosti metode su:

- ⇒ Ishemijska lezija moždanog tkiva se ranije vidi na MRI snimanju nego na KT snimanju moždanog tkiva
- ⇒ Lakunarni infarkti, infarkti zadnje fose, a naročito moždanog stabla se češće vide MRI snimanjem nego KT snimanjem mozga zbog bolje rezolucije MRI snimanja. Zadnja lobanjska jama se bolje vidi na MRI snimanju nego na CT snimanju i zbog toga što dijagnostičku mogućnost CT snimanja ograničavaju i artefakti koji se pojavljuju prilikom snimanja zadnje lobanjske jame

⇒ Stare hemoragije i infakti sa hemoragičnom komponentom mogu se dijagnostikovati pomoću karakterističnog ponašanja jona gvoždja u hemosideričkim depozitima.

Nedostaci metode su:

⇒ osobe sa pace-makerom ili metalnim magnetskim stranim tijelima se ne mogu snimati ovom metodom
⇒ skoro 10% bolesnika zbog klaustrofobije nije u stanju da izdrži snimanje

Multimodalni MRI protokol treba da:

1. isključi intrakranijalnu (intracerebralnu i subarahnoidalnu) hemoragiju - FLAIR i T2 sekvence imaju približnu senzitivnost sa CT-om koji je i dalje zlatni standard
2. Detektuje i definiše parenhimsku leziju - DWI koji demonstrira perakutni infarkt 10 minuta nakon pojave prvih simptoma
3. Pruži informaciju o prokrvljenosti moždanog parenhima - PWI sa različitim indeksima perfuzionih stanja
4. Demonstrira areale ugroženog, ali potencijalno očuvanog parenhima - penumbra odnosno difuziono perfuzionu disproporcija
5. procijeni vaskularni status na osnovu MRA i magnetvenografije
6. Isključi druge lezije koje mogu imati prezentaciju kao moždani udar

Nivo dokaza	Preporuke za MR glave kod bolesnika sa AIMU	Stepen preporuke
B	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.	Ila

KARDIOLOŠKI PREGLEDI

Kod svih bolesnika sa suspektnim 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

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

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.).

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.

Nivo dokaza	Preporuke za RTG pluća kod bolesnika sa AIMU	Stepen preporuke
B	Rutinski radiografski pregled pluća na samom početku AIMU, a u odsustvu kliničkih simptoma plućne bolesti, nema kliničkog opravdanja.	Ila

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 subtrakciona 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.

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.

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. Sniženje visokog pritiska značajno smanjuje ovaj rizik, zavisno od stepena smanjenja. Većina studija koje su upoređivale efekat različitih lekova ne ističu superiornost ni jedne klase lekova.

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.

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

HIPERLIPIDEMIJA

Velika studija HPS (Heart Protection Study Collaborative Group 2002) je pokazala značajno smanjenje stope vaskularnih događaja (AMU) 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.

PUŠENJE CIGARETA

Pušenje je nezavisan faktor rizika za AMU. Meta-analiza od 22 studije pokazala je da pušenje udvostručava rizik od AMU. Osobe koje prestanu sa pušenjem, smanjuju taj rizik za 50%

KONZUMIRANJE ALKOHOLA

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

MODIFIKACIJA STILA ŽIVOTA (FIZIČKA AKTIVNOST I ISHRANA)

Aktivno vežbanje je udruženo sa smanjenjem rizika od AMU. 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.

SUPSTITUCIONA ESTROGENSKA TERAPIJA U POSTMENOPAUI

Stopa AMU ubrzano raste kod ženske populacije nakon menopauze. Jedna 16-godišnja studija 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 AMU.

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) pomoću 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 rizika od AIMU, na njoj ipak treba insistirati da bi se izbegle druge komplikacije dijabetesa.	Ila
A	Lekovi za sniženje holesterola (simvastatin) se preporučuju kod bolesnika u visokom riziku.	I
B	Pušenje cigareta treba obustaviti.	Ila
A	Obustaviti prekomerno uzimanje alkohola, dok lako do umereno pijenje može imati protektivni efekat na AIMU.	I
B	Savetuje se redovna fizička aktivnost.	Ila
B	Savetuje se dijeta sa malo soli, bogata nezasićenim mastima, voćem, povrćem i vlaknima.	Ila
B	Osobe sa povećanim telesnim indeksom (body mass index) treba da uvedu dijetu za mršavljenje	Ila
A	Hormonsku substitucionu terapiju (estrogen/progesterol) ne bi trebalo primenjivati u primarnoj prevenciji AMU.	I

ANTITROMBOTIČKA TERAPIJA

Velika meta-analiza pet studija 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 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.

Kod ovih bolesnika aspirin u dnevnoj dozi od 300mg smanjuje stopu AIMU za 21%, što je značajno manje u odnosu na varfarin. 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.

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
A	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.	I
C	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.	IIb
C	Asimptomatske osobe sa karotidnom stenozom većom od 50% treba da primaju aspirin da bi smanjile rizik od infarkta miokarda.	IIb
A	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).	I
A	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.	I
A	Varfarin se preporučuje kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom koji imaju 60-75 godina i dijabetes ili koronarnu bolest	I
B	Iako ova preporuka još uvek nije 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	IIa
A	Kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom kod kojih je kontraindikovana primena antikoagulanasa, treba uvesti aspirin	I
A	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.	I
B	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.	IIa

KAROTIDNA I ENDOVASKULARNA HIRURGIJA ZA ASIMPTOMATSKU KAROTIDNU STENOZU

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 . 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
- Rizik od ipsilateralnog AIMU raste sa stepenom stenozе
- Rezultati ACAS studije ukazuju da je meju endarterektomisanim ispitanicima sa asimptomatskom karotidnom stenozom, korist od operacije bila značajno manja nego meju ispitanicima
- Još uvek nema prospektivnih istraživanja koja bi ispitala korisnost antiagregacione terapije kod osoba sa asimptomatskom karotidnom stenozom
- Nema rezultata randomiziranih studija o uporejivanju koristi i rizika između karotidne angioplastike i endarterektomije kod asimptomatskih osoba

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA HIRURŠKO LEČENJE KOD ASIMPTOMATSKIH KAROTIDNIH STENOZA	Stepen preporuke
B	Karotidna endarterektomija može biti indikovana kod nekih asimptomatskih osoba sa stepenom stenozе 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).	IIb
	Karotidna angioplastika, sa ili bez stentovanja, ne preporučuje se rutinski kod osoba sa asimptomatskom karotidnom stenozom. Za to su potrebne potvrde randomiziranih kliničkih studija.	

LEČENJE U AKUTNOJ FAZI AIMU

Novi koncept liječenja MU podrazumijeva urgentni pristup gdje faktor vrijeme postaje praktično najvažniji element uspjeha tretmana, tj. sprečavanja prelaska reverzibilnog oštećenja neurona (penumbra) u ireverzibilno oštećenje. Danas je opšte poznato da su sa terapijskog aspekta najdragocjenija prva tri časa bolesti (tzv. "terapijski prozor"), kad je moguća primjena trombolitičke terapije koja doprinosi povoljnijem ishodu MU. Činjenica je da najveći broj bolesnika ne stiže na liječenje u pravo vrijeme te ne dobija adekvatnu terapiju.

Kompletna strategija liječenja MU napravljena je na osnovu koncepta koji se već godinama primjenjuje u liječenju akutnog infarkta miokarda.

Hitan postupak u liječenju MU podrazumijeva

- A) Prepoznavanje simptoma bolesti i brzo traženje hitne medicinske pomoći
- B) Brz transport i rano prehospitalno ispitivanje bolesnika
- C) Prehospitalne opšte i potporne terapijske mjere
- D) Liječenje u specijalizovanim jedinicama za moždani udar (Stroke unit)

Prepoznavanje simptoma bolesti i brzo traženje hitne medicinske pomoći

- Ujednačavanje terminologije (različiti nazivi kao apopleksija, inzult, šlog, udar, kap), u našoj sredini napravljen je konsenzus da se isključivo koristi termin moždani udar ili infarkt.
- Neophodno je obaviti edukaciju stanovništva, ali i profesionalnu edukaciju osoblja koje učestvuje u liječenju. Osnovni cilj edukativne kampanje stanovništva je upoznavanje sa simptomima bolesti, kako bi se ona što prije prepoznala, upoznavanje sa činjenicom da se radi o ozbiljnoj bolestikuju je neophodno hitno liječiti... 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.
- Posebna pažnja se obraća na edukaciju dispečera koji na osnovu najkraćih podataka treba da donese odluku o stepenu hitnosti tretiranja bolesnika. U tom pravcu su napravljeni protokoli za orijentaciju dispečera. Koliko je ovo važno govori i podataka da dispečeri donose pogrešnu odluku u do 50% slučajeva a čak i onda kada su specijalno obučavani iz domena moždanog udara greška se javlja u 25% slučajeva!
- Medicinski radnici (liječari, srednje medicinsko osoblje) koji su uključeni u prehospitalni tretman takođe moraju biti edukovani na odgovarajući način i imati saznanja iz: etiologije, patogeneze i klasifikacije MU, terapijski prozor, klinička simptomatologija MU, prepoznavanje TIA, elementarni neurološki pregled itd.
- Široka medijska kampanja (novine, radio, televizija, tribine).

Brz transport i rano prehospitalno ispitivanje bolesnika

- Transport do bolnice neophodno je sprovoditi kolima SHP, apsolutni prioritet u transportu SHP u odnosu na sve druge bolesnike, razvijene zemlje koriste transport helikopterom.
- Ekipe SHP registruje stanje svijesti (skoruje GCS), disanje, arterijski pritisak, tjelesna težina i orijentacioni neurološki nalaz (**Sinsinati prehospitalna skala** – gleda se asimetrija lica, podizanje ruku, izmijenjen govor).

Pregledajte sledeće znake (samo jedan izmenjen znak sugerise 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 sugerise 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

- Sugerise se formiranje specijalizovanih ekipa SHP za MU.

Prehospitalne opšte i potporne terapijske mjere

Ekipe SHP pružaju mjere koje održavaju vitalne parametre, tj. obezbjeđuju prolaznost respiratornih puteva, ventilaciju i cirkulaciju. Intubaciju je potrebno uraditi u slučajevima potencijalno reverzibilne respiratorne insuficijencije (bolesnici sa značajnom hipoksijom i hiperkapnijom, u komi ili sa visokim rizikom od aspiracije). Preporučuje se primjena kiseonika u slučajevima hipoksije kada je saturacija ispod ili jednaka 92%, inače ne preporučuje se oksigenacija kada nije registrovana hipoksija.

Arterijski pritisak se hitno snižava kod bolesnika sa malignom hipertenzijom odnosno encefalopatijom, teškim srčanim oboljenjem (infarkt miokarda, disekcijom aorte, edemom pluća, akutnom bubrežnom insuficijencijom, ako je bolesnik planiran za fibrinolitičku terapiju i ukoliko se u liječenju primjenjuje antikoagulantna terapija).

Liječenje u specijalizovanim jedinicama za moždani udar (Stroke Unit)

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

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 insulata (porast telesne temperature, porast ili pad arterijskog pritiska, pojava hipoksije i sl.) koji značajno mogu da doprinesu pogoršanju osnovne bolesti

U suštini bi se protokol za funkcionisanje Jedinice za moždani udar moglo svesti na sledeće elemente:

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

Postoje različiti tipovi Jedinica za moždani udar :

- Jedinice intenzivne nege: postoji mogućnost artificijalne 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.

Nivo dokaza	Preporuke za lečenje u jedinicama za moždani udar	Stepen preporuke
A	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	I

BOLNIČKO LEČENJE

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 (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.

Nivo dokaza	Preporuke za dijagnostički postupak kod bolesnika sa AMU	Stepen preporuke
A	Bolesnicima sa AMU je potreban ograničen broj dijagnostičkih testova u urgentnoj evaluaciji (videti Tabelu 6).	I
A	Kliničkim ispitivanjem utvrđuje se uzrok neuroloških simptoma i postojanje potencijalnih kontraindikacija za primenu fibrinolitičke terapije.	I

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

Svim bolesnicima neophodno je uraditi	<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
Određenim bolesnicima je neophodno uraditi	<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 na 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 AMU. 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. Međtim, 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

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

Šo se neurološkog nalaza tiče potrebno je redovno ga pratiti i skorovati predloženim skalama. Osim neophodnih dijagnostičkih procedura potrebno je postojanje i opreme za praćenje bolesnika sa AIMU.

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.

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, obezbejvanje 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.

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

Nivo dokaza	Preporuke za oksigenaciju bolesnika sa AMU	Stepen preporuke
B	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 AMU kod kojih je registrovana hiposaturacija O ₂ ispod 92% pulsnom oksimetrijom.	Ila

Povišena telesna temperatura

Pojava povišene telesne temperature kod bolesnika sa AMU je loš prognostički znak. Ovo je verovatno posledica povećanih metaboličkih potreba, pojačanog oslobađanja neurotransmitera i slobodnih radikala

Febrilno stanje se često javlja u prvih 48 sati i negativno utiče na klinički ishod

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.

Nivo dokaza	Preporuke za liječenje povišene telesne temperature i infekcije kod bolesnika sa AMU	Stepen preporuke
B	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	Ila
C	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 i nema opravdanja kod imunokompetentnih bolesnika	Ilb

Arterijska hipertenzija

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

Nivo dokaza	Korisnost lečenja hipertenzije kod bolesnika sa AMU	Stepen preporuke
B	Korisnost redukcije povišenog krvnog pritiska: smanjenje moždanog edema, smanjenje rizika od hemoragijske transformacije moždanog udara i sprečavanje daljeg vaskularnog oštećenja i ranog povratnog moždanog udara.	Ila

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

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 AMU	Stepen preporuke
A	Kod bolesnika sa AIMU ne bi trebalo rutinski sprovesti antihipertenzivnu terapiju ukoliko sistolni arterijski pritisak nije veći od 220 mmHg ili dijastolni veći od 120 mmHg.	I
A	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
B	Sublingvalno korišćenje kalcijum antagonista kao što je nifedipin treba izbegavati zbog nagle apsorpcije i abruptnog obaranja krvnog pritiska.	Ila

<p>A. Nije indikovana trombolitička terapija</p> <p>Sistolni AP < 220 mmHg Dijastolni AP < 120 mmHg Srednji AP < 130 mmHg</p> <p>Sistolni AP > 220 mmHg 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 sumnja ili potvrdi diskecija aorte, AIM, edem pluća, hipertenzivna encefalopatija, akutna bubrežna insuficijencija • Liječenje drugih simptoma MU kao što su glavobolja, mučnina povraćanje, bol, agitacija... • Liječenje drugih komplikacija MU kao što su hipoksija, hipoglikemija, EPI napadi isl. <p>Cilj je sniženje AP za 10 do 15%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enalapril 5-10 mg ili Kaptopril 6,25 – 12,5 mg per os (sažvakati) <p>Labetalol 5 do 20 mg IV, može se ponoviti doza ili udvostručiti na svakih 10 do 15 min do doze od 300 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metoprolol – u nedostatku Labetalola- 2-5 mg IV, može se ponavljati na 5 min. do max 15 mg • Urapidil 10 do 50 mg IV, potom nastaviti sa 4-8 mg/h u inf. • Dihidralazin 5 mg IV + Metoprolol 10 mg IV <p>Cilj sniženje AP za 10-15%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nitroglicerina 5 mg IV , potom 1-4 mg/h IV • Rijetko Na nitroprusid 0,5 µg/kg/min
<p>B. Indikovana trombolitička terapija</p> <p>Prije trombolize Sistolni AP > 185 mmHg Dijastolni AP > 110 mmHg</p> <p>U toku i poslije trombolize Monitoring AP</p> <p>Dijastolni AP > 140 mmHg</p> <p>Sistolni AP >230 mmHg 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 10-20 mg IV tokom 1-2 min • Metoprolol u nedostatku Labetalola 2-5mg može se ponoviti na 5 min do doze od 15 mg <p>Ako se AP ne može sniziti i održavati sistolni AP <185 mmHg a dijastolni < 110 mmHg ne davati trombolizu!!</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mjeriti AP na svakih 15 minuta tokom 2 sata, zatim svakih 30 min tokom 6 sati i zatim na svakih sat vremena tokom 16 sati • Nitroglicerina 5 mg IV, potom 1-4 mg/h ili rijetko Na-nitroprusid 0,5 µg/kg/min • Labetalol 10 mg IV tokom 1-2 min, može se ponoviti ili udvostručiti na svakih 10 min do max 300 mg • Ako se AP ne može kontrolisati Labetalolom razmotriti davanje Na-nitroprusida • Labetalol 10 mg IV tokom 1-2 min, može se ponoviti ili udvostručiti na svakih 10 min do max 300 mg

Arterijska hipotenzija

Retko se javlja tokom moždanog udara i zbog toga joj mora biti najlen uzrok, a on može da bude: disekcija aorte, nedostatak cirkulišućeg volumena i smanjen minutni volumen srca usled ishemije miokarda ili srčanih aritmija

Nivo dokaza	Preporuke za lečenje arterijske hipotenzije kod bolesnika sa AMU	Stepen preporuke
B	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.	Ila

Hipoglikemija i hiperglikemija

Šećernabolest 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 traumu. 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

Nivo dokaza	Preporuke za liječenje poremećaja glikemije kod bolesnika sa AMU	Stepen preporuke
A	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	I
A	Suzbijati hiperglikemijske epizode pri vrednostima glikemija većim od 10mmol/L uz upotrebu i titiranje insulina	I

Poremećaj elektrolita i balans tečnosti

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.

Savetuje se primena izotoničnih rastvora natrijum hlorida ili ringera, a izbegavanje hipotonih 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 AMU	Stepen preporuke
B	Potrebna je kontinuirana evaluacija hidroelektrolitnog statusa uz pažljivu supstituciju uočenih poremećaja.	Ila
B	Izbegavati rastvore glukoze zbog mogućeg nastanka hiperglikemije.	Ila
B	Ne treba davati hipotone rastvore (0,45% NaCl) kao ni 5% glukozu zbog mogućeg potenciranja moždanog edema	Ila

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 rekombinativnog 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 nesignifikantno niži, a da se kao komplikacija ove terapije javlja intracerebralna hemoragija u 6,4% bolesnika, od kojih je 3% fatalno.

Nakon NINDS studije, 1996 godine FDA u SAD je registrovala lek za lečenje AIMU, a 2002 godine rutinska upotreba leka je odobrena i u Evropskoj uniji.

U međuvremenu je urađeno osam kliničkih studija sa upotrebom rtPA kod 2889 bolesnika i dokazano da je u grupi lečenih prva tri sata značajno smanjen nepovoljan ishod bolesti, bez uticaja na stepen smrtnosti (kao posledicu terapije). 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.

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

Inkluzioni kriterijumi za i.v. primjenu rtPA

- Moždani udar sa jasno definisanim početkom simptoma,
- neurološki deficit koji se može mjeriti sa NIHSS,
- nepostojanje znakova intrakranijalnog krvarenja na CT endokraniuma i
- da je prošlo manje od 180 minuta od pojave simptoma AIMU do započinjanja rt-PA.

Ekskluzioni kriterijumi za i.v. primjenu rtPA

- Fibrinolitička terapija se ne preporučuje kod neuroloških simptoma koji 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,
- simptomi koji sugerišu SAH i pored negativnog CT nalaza,
- gastrointestinalno ili urogenitalno krvavljenje u prethodnih 21 dan,

- lumbalna punkcija u prethodnih 7 dana,
- konvulzivni napad kao inicijalni simptom,
- primjena heparina u toku prethodnih 48 časova, ili produženo PTT,
- protrombinsko vrijeme veće od 15 sekundi, broj trombocita ispod 100.000,
- vrijednost glikemije ispod 2,7 mmol ili iznad 22,2 mmol,
- preležani akutni infarkt miokarda u prethodna 3 mjeseca.

Protokol primene rtPA po dolasku u bolnicu:

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 vrijeme 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 mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled
- Utvđivanje dosadašnje terapije
- Procena TT

25-60 min od dolaska u bolnicu:

- Završen opis CT snimaka
- Pregled laboratorijskih rezultata
- Ponovno mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled
- Donošenje odluke o primjeni rtPA i započinjanje primjene

Posle primene i.v. fibrinolize sa rtPA:

- Prevođenje bolesnika u Jedinicu intenzivne nege ili Jedinicu za moždani udar
- Mjerenje 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
- Provjeriti 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 vrijednosti budu ispod ovih granica
- Ništa per os sem lijekova 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 lijekova prvih 24 sata
- Acetaminofen (paracetamol) za bol na svakih 4-6h, ranija medikamentozna terapija

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA DAVANJE TROMBOLITIČKE TERAPIJE KOD MOŽDANOG UDARA	Stepen preporuke
A	Intravensko davanje rtPA u dozi od 0,9 mg/kg sa 10% doze u bolusu a ostalo u IV infuziji tokom 60 minuta, se preporučuje u liječenju moždanog udara unutar prvih 3 sata od nastanka bolesti	I
A	Korist od IV davanja rtPA poslije 3 sata je manja ali postoji do 4,5 sati od nastanka bolesti	I
C	IV davanje rtPA se ne preporučuje kada je nepoznato tačno vrijeme nastanka bolesti, što se odnosi i na bolesnike kod kojih je bolest počela u snu	III
A	IV administracija streptokinaze je rizična i ne preporučuje se za bolesnike sa moždanim udarom	I
	Ne postoje dokazi o efikasnosti i sigurnoj primjeni nekog drugog trombolitičkog lijeka za liječenje bolesnika sa moždanim udarom	
C	Akutna okluzija arterije bazilaris može da se liječi intraarterijskom trombolitičkom terapijom samo u specijalizovanim centrima	III
B	Intraarterijsko liječenje pro-urokinazom akutne okluzije ACM unutar 6 sati dovodi do signifikantno povoljnijeg ishoda	IIa

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.

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

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

Klinička ispitivanja sugerišu da magnezijum možda ima neuroprotektivno dejstvo i da je relativno siguran.

Neuroprotektivno dejstvo hipotermije još nije dokazano kod bolesnika sa AIMU.

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 se počinje razvijati u toku prvih 24 do 48 časova, a maksimalno je izražen 3 do 5 dana od nastanka AIMU. 10 do 20% bolesnika razvija klinički značajan edem mozga koji zahtijeva medicinsku intervenciju, a povećan IKP može biti posljedica akutnog hidrocefalusa koji nastaje zbog opstrukcije likvorskih puteva velikim cerebralnim infarktom.

Ciljevi liječenja edema mozga su:

A) Smanjenje IKP

- B) Održavanje adekvatne moždane perfuzije i sprečavanje produbljivanja moždane ishemije
 C) Sprečavanje sekundarnih komplikacija kao npr. hernijacija mozga.

Inicijalno liječenje edema mozga podrazumijeva blagu restrikciju tečnosti, a rastvori kao što je 5% glukoza se ne preporučuju jer mogu pogoršati edem mozga. Preporučuje se da glava bude u eleviranom položaju, 20-30 stepeni čime se potpomaže venska drenaža. Bolesnici sa edemom mozga kod kojih dolazi do neurološkog stanja u smislu pogoršanja, mogu biti liječeni elevacijama glave, hiperventilacijom, osmotskim diureticima, hiperosmolarnim jedinjenjima, kortikosteroidima, barbituratima, hipotermijom, drenažom cerebrospinalne tečnosti i hirurškom intervencijom.

- ❖ Hiperventilacija je urgentna terapijska mjera koja odmah djeluje, smanjuje pCO₂ za 5-10 mmHg, a snižava IKP za 25-30%.
- ❖ Kortikosteroidi se ne preporučuju za liječenje moždanog edema i povećanog IKP nakon moždanog udara, često su takvi bolesnici imali infekcije.
- ❖ Furosemid u bolusu od 40 mg i.v. može se primjeniti kao dodatna terapija kod bolesnika čije se stanje brzo pogoršava, ali to ne može biti dugotrajna terapija.
- ❖ Manitol u dozi od 0,25 do 0,50 g/kgTT i.v. snižava IKP i treba ga davati na svakih 4-6 časova. Maksimalna dnevna doza je 2 gr/kg.

Glicerol 10% (i.v.) 250 ml u toku 30 – 60 min., četiri puta dnevno. Može da smanji smrtnost među bolesnicima sa velikim moždanim infarktom, napominjemo opasnost i.v. primjene u nastanku hemolize.

- ❖ Barbiturati mogu sniziti IKP ali njihova korisnost nije dokazana. Primjenjuju se uglavnom barbiturati kratkog djelovanja (tiopental ili pentobarbital).
- ❖ Značaj primjene hipotermije u snižavanju povećanog IKP još se proučava.
- ❖ Hirurške mjere u koje spada i drenaža cerebrospinalne tečnosti može se primijeniti za liječenje povećanog IKP nastalog zbog hidrocefalusa.
- ❖ Hirurška dekompresija (hemikraniotomija i resekcija temporanog režnja) može da smanji povećani IKP i spriječi hernijaciju kod bolesnika sa velikim infarktom velikomoždanih hemisfera. Hirurška dekompresija se preporučuje i kod velikog malomoždane infarkta koji prouzrokuje kompresiju moždanog stabla i hidrocefalus. Hirurška dekompresija smanjuje smrtnost od 80% na 30%, a da pri tom preživjeli bolesnici nisu teško onesposobljeni.

Nivo dokaza	Preporuke za lečenje moždanog edema i povećanog intrakranijalnog pritiskakao komplikacije 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 malomoždane infarkta koji prouzrokuje kompresiju moždanog stabla i hidrocefalus	IIb
B	Hirurška dekompresija i evakuacija velikog hemisfernog infarkta je mera koja spasava život, a preživjeli bolesnici imaju stepen funkcionalne nesposobnosti koji ga ne čine zavisnim od drugih osoba.	IIb

Hemoragička transformacija infarkta mozga

Postupak sa bolesnikom koji ima hemoragički infarkt zavisi od obimnosti krvavljenja i njegovih simptoma. Primjena antitrombotičkih lijekova, naročito antikoagulanata i fibrinolitičkih agenasa, povećava mogućnost ozbiljne hemoragičke transformacije.

Takođe rana primjena aspirina može biti udružena sa malim povećanjem rizika od klinički jasne hemoragije. Postupak sa bolesnikom koji ima hemoragički infarkt zavisi od obimnosti krvavljenja i njegovih simptoma.

Epileptički napadi

U akutnoj fazi moždanog udara mogu se razviti **epileptički parcijalni ili sekundarno generalizovani epileptički napadi**. Od medikamenata preporučuju se lorazepam 2-4 mg i.v. ili valium 10-20 mg i.v. ili midazolam 5-15 mg i.v.. Po prekidanju napada uvodi se neki od specifičnih antiepileptika. Primjena antikonvulzivne terapije kod bolesnika sa moždanim udarom preporučuje se nakon višekratnog ponavljanja epileptičkih napada (dva i više), u akutnoj fazi, dok se profilaktička primjena antikonvulziva, bolesnicima sa skorašnjim moždani udar, a koji nisu imali epileptičkih napada, ne preporučuje.

Psihomotorna agitiranost

je rijetko uzrokovana samim moždanim udarom, češće predstavlja posljedicu drugih komplikacija (kao što su groznica, dehidracija, infekcija). Adekvatno liječenje osnovnog uzroka treba da prethodi bilo kom obliku sedacije ili antipsihotičke terapije (European Stroke Executive Committee 2003). Preporučuju se kratkodjelujući sedativi. Mogu se koristiti 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.

Sprečavanje i liječenje komplikacija nastalih od strane ostalih sistema

Moždani udar je bolest koja je veoma često komplikovana različitim somatskim bolestima, kao što su npr. pneumonija, urinarne infekcije, duboke venske tromboze.

Najbolji put za sprečavanje pojave ovih komplikacija je dobra njega, rana fizikalna terapija, primjena antiagregacionih i antikoagulantnih lijekova u preventivne svrhe (plućna embolija, duboke venske tromboze). Zato je neophodno redovno praćenje bolesnika.

Kardiološke komplikacije

Pored aritmije najčešće izazvanom fibrilacijom pretkomora, a na koju otpada 15-40% bolesnika sa moždanim udarem, kongestivno oštećenje srca i ishemija miokarda su takođe povezani sa moždanim udarem.

Često se dešava da klinički asimptomatski infarkt miokarda može biti izvor embolusa, te tako nastao moždani udar može biti incijalni simptom koji se javlja mnogo prije kardioloških simptoma. Potencijalni uzroci iznenadne smrti kod bolesnika sa moždanim udarem često je akutni infarkt miokarda i sekundarne aritmije. Zbog mogućnosti kardioloških komplikacija neophodan je EKG monitoring i praćenje promjena enzimskog profila (u prvih 48 časova) svakog bolesnika sa moždanim udarem koji ima izmijenjen EKG, ili ranije dijagnostikovanu miokardiopatiju, poremećaj ritma, kliničke simptome i znake oštećenja srca, nestabilan krvni pritisak ili infarkt koji zahvata regiju korteksa inzule.

Svi nabrojani kardiološki poremećaji moraju se tretirati adekvatnom kardiološkom terapijom.

Urinarne infekcije i inkontinencija

Predstavljaju čest problem kod bolesnika koji su vezani za krevet uslijed moždanog udara, posebno kod kojih je poremećeno stanje svijesti, kognitivni poremećaj ili nemogućnost govora. Plasiranje urinarnog katetera predstavlja nužnu mjeru radi olakšanja njege bolesnika i mjerenja dnevne diureze, međutim, često je izvor infekcije urinarnog trakta. To je najčešća infektivna komplikacija bolesnika sa moždanim udarem i može biti uzrok sepse u oko 15% bolesnika, što značajno povećava smrtnost. Preporučuje se acidifikacija urina, primjena adekvatne količine tečnosti i intermitentna kateterizacija, a profilaktička upotreba antibiotika se ne preporučuje. Infekciju urinarnog trakta tretiramo antibioticima i uroantisepticima prema nalazu antibiograma. Disfunkciju mokraćne bešike ima do 37% bolesnika sa moždanim udarem. Intermitentna kateterizacija se preporučuje za tretman inkontinentnog bolesnika i antiholinergični lijekovi mogu biti korisni za oporavak funkcije mokraćne bešike.

Pneumonia

Pneumonia je česta infektivna komplikacija kod bolesnika sa moždanim udarem (odmah iza urinarnih infekcija) i uzrok je smrti 20 – 50% bolesnika. Javlja se obično kod starijih bolesnika koji su nepokretni, koji imaju hroničnu opstruktivnu bolest ili ne mogu da iskašljavaju.

Preventivno se primjenjuje rana mobilizacija bolesnika, monitoring, ponekad vježbe gutanja, kada je neophodno, da bi se izbjegla aspiracija za vrijeme uzimanja hrane te mogućnost aspiracione pneumonije. Svako povišenje temperature zahtijeva Rtg pluća i terapiju antibioticima.

Duboke venske tromboze

Duboke venske tromboze donjih ekstremiteta javljaju se kod 20 – 70% bolesnika sa moždanim udarem. Češće zahvataju oduzeti ekstremitet. Takvi bolesnici koji su nepokretni sa oduzetim donjim ekstremitetom su u velikom riziku za nastanak duboke venske tromboze, a koja opet može biti uzrok embolusa za plućnu emboliju. Preporučuje se rana fizikalna terapija, elevacija noge, pasivne vježbe. Kao medikamentna preventivna terapija koristi se heparin s.c. u dozi od 5000 jedinica za 12 sati. Takođe je efikasan niskomolekularni heparin koji ima manji rizik od krvavljenja koje se može javiti ponekad kao posljedica primjene heparina. Aspirin se primjenjuje kod bolesnika koji imaju kontraindikaciju za antikoagulantnu terapiju. Ukoliko se razvije duboka venska tromboza antikoagulantna terapija se primjenjuje i.v. u kontinuiranoj infuziji.

Plućna embolija

Plućna embolija predstavlja ozbiljnu komplikaciju koja je odgovorna za čak 10% smrtnih ishoda kod bolesnika sa moždanim udarem. Najčešće je posljedica duboke venske tromboze. Ukoliko se plućna embolija razvije, neophodna je primjena antikoagulantne terapije u kontinuiranoj i.v. infuziji uz napomenu da se puna doza heparina ne primjenjuje unutar 24 časa od fibrinolitičke terapije.

Dekubitusi

Dekubitalne ulceracije komplikuju klinički tok kod čak jedne petine bolesnika sa moždanim udarem. Gojaznost, hipoproteinemija i hiperglikemija su predisponirajući faktori za razvoj dekubitusa. Preventivno se preporučuje mijenjanje položaja i okretanje bolesnika, upotreba antidekubitalnih dušeka i jastuka i pažljiva njega kože. Ukoliko ipak dođe do dekubitalnih ulceracija, te do fokalne infekcije, neophodna je terapija antibioticima radi sprečavanja sepse. Ponekad je neophodna i hirurška terapija.

Nivo dokaza	Preporuke za prevenciju i lečenje somatskih komplikacija kod bolesnika sa AIMU	Stepen preporuke
B	Male doze heparina ili niskomolekularnog heparina subkutano treba davati samo bolesnicima u visokom riziku od plućne embolije i duboke venske tromboze.	Ila
C	Incidenca venske tromboembolizacije može biti smanjena ranom rehidratacijom i pokretima ekstremiteta uz kompresiju čarapama.	III
C	Aspiraciona pneumonija ne može da se prevenira plasiranjem nazogastrične sonde.	III
C	Rana mobilizacija bolesnika je od velike pomoći u preveniranju brojnih komplikacija kao što su aspiraciona pneumonija, duboka venska tromboza i pojava dekubitalnih rana.	III

Rana fizikalna terapija

Fizikalna terapija tj. rehabilitacija bolesnika sa AIMU treba da započne što je moguće ranije, jer ona značajno doprinosi oporavku. Kao što je već rečeno, ova vrsta terapije se primjenjuje od samog početka bolesti u Jedinicama za moždani udar i izgleda da je upravo ona jedan od bitnih elemenata uspješnijeg liječenja u ovim Jedinicama. Prema svakom bolesniku se određuje program vježbi, intenzitet i učestalost, zavisno od njegovog stanja. Ukoliko ne postoji mogućnost za aktivno vježbanje, rade se pasivne vježbe (ekstremiteta, vježbe disanja i sl.) čime se smanjuje rizik od dubokih venskih tromboza, pneumonija, kontraktura i bolova u zglobovima.

Rehabilitacija treba da počne odmah na početku moždanog udara i treba da se sprovodi pod kontrolom multidisciplinarnog tima u Jedinicama za moždani udar. Pacijenti sa invaliditetom treba da se liječe u ustanovama za rehabilitaciju.

Nivo dokaza	Preporuke za ranom fizikalnom terapijom kod bolesnika sa AIMU	Stepen preporuke
A	Rehabilitacija treba da počne odmah na početku AIMU i da se sprovodi pod kontrolom multidisciplinarnog tima u Jedinicama za moždani udar.	I
A	Pacijenti sa invaliditetom treba da se leče u ustanovama za rehabilitaciju.	I

Specifičnosti terapije subarahnoidalne hemoragije

Konzervativno ili medikamentozno liječenje kod subarahnoidalne hemoragije *rezervisano je za tri grupe bolesnika.*

- Prva grupa su bolesnici kod kojih se medikamentozno liječenje primjenjuje u vremenu do planiranog operativnog zahvata,
- drugu grupu predstavljaju bolesnici koji ne prihvataju indikovani operativni zahvat i
- treća grupa su oni kod kojih postoji kontraindikacija za operativno liječenje usljed teškog oblika dijabetesa, bronhijalne astme, težih poremećaja kardiovaskularnog sistema i osoba starijih od sedamdeset godina.

Konzervativno liječenje se sastoji od mirovanja bolesnika u tzv. Fowlerovom položaju tokom četiri nedjelje, primjene kontrolisane umjerene arterijske hipotenzije, antagonista kalcijuma, antifibrinolitika, analgetika, sedativa itd. U zavisnosti od stanja svijesti koristi se antiedematozna terapija, kontrola i korekcija saturacije kiseonika i elektrolitnog statusa.

U bolničkim uslovima kod pacijenata sa kliničkom slikom od prvog do trećeg stepena, po Huntu i Hessu, savjetuju se sljedeći terapijski postupci:

- Mirovanje i primjena pneumatskih čarapa radi prevencije tromboze
- Od neobične važnosti je primjena hemodinamskog monitoringa.
- Odmah započeti s peroralnim davanjem **Nimodipina** u pojedinačnoj dozi od 60 mg, četiri puta dnevno, per os ili u infuzionom obliku 1mg/h
- Deficit u volumenu cirkulišuće tečnosti nadoknaditi primjenom izotoničnih rastvora kristaloida i to u količini od 150 – 200 ml/h.
- Kod SAH sa smanjenjem volumena ekstracelularne tečnosti, javlja se i hiponatrijemija. To svakako zahtjeva adekvatno korigovanje disbalansa vode i elektrolita davanjem većih količina rastvora kristaloida i plazma ekspandera.
- Povišeni krvni pritisak regulisati davanjem snažnih vazodilatatora, tipa natrijumnitroprusida. U obzir dolazi i primena Ebrantila.
- Od izuzetnog značaja je nastaviti sa primjenom analgetika i sedativa.
- Što se tiče kontrole plućne funkcije, ona uključuje praćenje gasnih analiza krvi.
- Danas je posebno značajno za terapiju ovih pacijenata i pitanje: Da li davati **Nimodipin**, kod četvrtog i petog stepena promjena po Huntu i Hessu. Novija ispitivanja govore o povoljnim efektima tretmana Nimodipinom u infuziji kod pacijenata sa aneurizmom i neophodnom brzom hirurškom intervencijom.

Hirurška intervencija i isključenje intrakranijalne aneurizme **iz cirkulacije predstavlja kauzalni tip liječenja.**

Vrijeme hirurške intervencije

Pitanje vremena hirurške intervencije nametnulo se u prvom redu sa gledišta što uspješnije prevencije recidivirajućeg aneurizmalnog krvarenja.

Danas je opšteprihvaćen stav rane hirurgije intrakranijalnih aneurizmi.

Ranom hirurškom intervencijom se znatno snižava incidenca ponovljenog aneurizmalnog krvarenja.

Istovremeno rani hirurški zahvat i okluzija aneurizme u predjelu njenog vrata omogućavaju u slučajevima nastanka vazospazma postoperativnu primjenu kontrolisane hipervolemije i arterijske hipertenzije u terapijskom postupku radi poboljšanja cerebralnog protoka, što u uslovima prije kliposovanja aneurizme predstavlja rizik ponovljenog krvarenja. Smatra se da korektan operativan zahvat u prva 72 časa ne dovodi do nastanka vazospazma.

Rana hirurška intervencija i uklanjanje ugrušaka krvi iz bazalnih cisterni ili komornog sistema predstavlja istovremeno i prevenciju nastanka hidrocefalusa.

Nepovoljna strana rane hirurgije je vaskularni otok mozga, otežana intraoperativna drenaža likvora, povećan rizik za potencijalnu intraoperativnu rerupturu aneurizme.

Na osnovu svega do sada navedenog, poslije svih iskustava u hirurgiji intrakranijalnih aneurizmi, došlo je do stanovišta da se operacija indikuje za graduse I i II poslije sprovedene dijagnostike nezavisno od vremena proteklog od inicijalnog aneurizmalnog krvarenja, uz primjenu terapijskog postupka radi prevencije i liječenja cerebralnog vazospazma.

Uvođenje novih imaging tehnika uslovalo je povećan broj otkrivenih aneurizmi u prehemoragičnom periodu. Smatra se da nalaz intrakranijalne aneurizme u ovakvim slučajevima predstavlja uvijek potencijalno aneurizmalno krvarenje, pa se generalno indikuje što ranije operativno liječenje.

Nalaz multiplih intrakranijalnih aneurizmi, od kojih je jedna krvarila, podrazumijeva postupak kao kada je riječ o solitarnoj aneurizmi. Zbrinjava se najprije rupturirana aneurizma i u istom operativnom aktu, ako je to moguće, isključuju iz cirkulacije i ostale aneurizme. Ako to nije moguće, njihovo zbrinjavanje se odlaže za kasnije.

U neurohirurškoj operativnoj tehnici primjenjuju se četiri standarda kraniotomijska pristupa. Ta četiri standardna kraniotomijska pristupa su pterionalni, subtemporalni, subokcipitalni i frontalni parasagitalni. Koji će se od navedenih pristupa primijeniti zavisi od lokalizacije aneurizme.

Intrakranijalna aneurizma se isključuje iz cirkulacije najčešće metalnim klipsom u predjelu njenog vrata. Postoji ekstrakranijalna ligatura vrata aneurizme (najstariji način), potom stereotaksični pristup

aneurizmi i na kraju najnoviji način – embolizacija aneurizme pomoću GDC (Guglielmi detachable coils)-endovaskularna tehnika. Ta nova endovaskularna tehnika sastoji se od primjene mekih platinskih "vlakana" (coils), koja se specijalnim kontrolu, plasiraju u aneurizmalnu šupljinu. Aneurizmalna kateterom, uz angiografsku šupljinu se postepeno ispunjava do potpune obliteracije. Sam postupak se izvodi uz intravensku heparinizaciju u lokalnoj anesteziji, a najčešće uz sedaciju i analgeziju.

Specifičnosti terapije intracerebralne hemoragije (hemoragijskog moždanog udara)

Spontane intracerebralne hemoragije čine 10-15% moždanih udara u Evropi i SAD i skoro dvostruko više tj. 30% u Aziji. Poznato je da je ovaj tip moždanog udara značajno teži u odnosu na ishemijski, pa je tako mortalitet u prvih mjesec dana 30-60%, a svega 20% oboljelih je poslije bolesti funkcionalno nezavisno.

Principi i koncepti koji se primjenjuju u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara, takođe važe i u liječenju akutnog hemoragijskog moždanog udara. Ovo se prije svega odnosi na činjenicu da se radi o bolesti koju je neophodno liječiti po principima urgentne medicine i to po prvom stepenu hitnosti.

U suštini kao i kod ishemijske cerebrovaskularne bolesti i ovdje možemo govoriti o tri nivoa terapije:

- Mjere primarne prevencije (ove mjere se naročito odnose na arterijsku hipertenziju te poseban aspekt obratiti na bolesnike koji su na antikoagulantnoj terapiji)
- Liječenje akutnog hemoragijskog moždanog udara
- Mjere sekundarne prevencije

Kad govorimo o liječenju hemoragijskog moždanog udara treba naglasiti da ono podrazumijeva dvije vrste terapijskih mjera i to su neurohirurške i konzervativne mjere.

Hirurško liječenje uglavnom nije u dosadašnjem istraživanju pokazalo prednost u odnosu na konzervativnu terapiju te se za sada primjenjuje samo u nekoliko jasno dokazanih indikacija i to kod:

- Bolesnika sa cereberalnim krvarenjem, koje je veće od 3 cm, koji se neurološki pogoršavaju, ili imaju kompresiju moždanog stabla ili hidrocefalus
- Bolesnika sa AV malformatom, aneurizmom ili kavernoznim angiomom ukoliko bolesnik ima šanse za dobar ishod, a promjena je pristupačna za hirurški rad
- Mladih bolesnika sa srednjim ili velikim lobarnim hematomom koji se klinički pogoršavaju

Konzervativni pristup podrazumijeva:

- Pokušaj zaustavljanja rasta intracerebralnog hematoma
- Primjenu opštih terapijskih mjera
- Liječenje komplikacija od strane nervnog sistema (edem mozga, epileptični napadi, uznemirenost)
- Sprečavanje komplikacija od strane ostalih sistema (urinarne infekcije, dekubitusi, zapaljenje pluća...)

Pokušaj zaustavljanja rasta hematoma:

Kod 38% bolesnika sa ICH dolazi do porasta hematoma za više od 33% u prvih 24 časa i to kod najvećeg broja u prvih tri sata od početka bolesti. Takođe kod 35-50% bolesnika sa ICH dolazi do prodora krvi u komorni sistem, najčešće u prvim satima bolesti što značajno povećava mortalitet u prvih 30 dana. Ove činjenice su u suprotnosti sa stavovima koji su važili prije uvođenja CT pregleda da je krvarenje kod ICH završeno nekoliko minuta nakon početka.

Obzirom da je veličina hematoma jasno dokazan prediktor loše prognoze tj. U direktnoj je korelaciji sa neurološkim pogoršanjem bolesnika, to je jasno da bi terapija koja djeluje na ovaj mehanizam (porast hematoma) u ranoj fazi bolesti značajno doprinijela boljem ishodu bolesti. U tom smislu vrlo ohrabrujući rezultati si dobijeni davanjem **rekombinantnog aktivirajućeg faktora VII (rFVIIa)** u prvih 4 sata bolesti tj. jedan sat poslije prvog CT pregleda. Krajnje pojednostavljeno rFVIIa je hemostatik, koji poslije vaskularnog oštećenja i započete koagulacione kaskade, utiče na povećano stvaranje trombina na

površini aktiviranih trombocita, te tako dovodi do stvaranja stabilnog tromba na mjestu povređenog krvnog suda.

Lijek je ispitan na 399 bolesnika koji su tretirani ili placebom ili sa rFVIIa (u dozama od 40 μ g/kgTT, 80 μ g/kgTT i 160 μ g/kgTT). U grupi bolesnika tretiranih sa rFTVIIa, konstatovan je smanjen mortalitet, smanjena funkcionalna onesposobljenost uz jasno smanjenje rasta hematoma. Međutim treba naglasiti i češće javljanje tromboembolijskih komplikacija tipa infarkta srca, mozga isl. koje je takođe bilo u korelaciji sa dozom lijeka. Na osnovu ovih rezultata ima mnogo razloga za optimistično razmišljanje da je najzad nađen lijek koji značajno mijenja tok ove ozbiljne bolesti, ali je neophodno sačekati i rezultate završnih istraživanja koja bi definitivno uvela ovu terapiju u svakodnevnu kliničku praksu.

Primjena opštih terapijskih mjera:

Odmah po prijemu bolesnika u jedinicu intenzivne njege ili jedinicu za moždani udar pristupa se mjerama koje treba da stabilizuju disanje i cirkulaciju. Podrazumijeva se da se u ovim jedinicama pacijentu 24 sata prate vitalne funkcije i po potrebi odmah koriguju, kako bi se spriječila pojava takozvanih sekundarnih inzulta (npr. skokova ili padova pritiska, hiposaturacija kisikom, aritmije isl) koji dodatno ugrožavaju već ionako životno ugroženog bolesnika.

Disanje

Prvi korak u terapiji svakog teškog neurološkog bolesnika je svakako korekcija saturacije kisikom koja treba da bude u vrijednostima od 90% do 95%. Po Američkom vodiču za liječenje ICH intubacija se vrši tek ako je prisutna jasna hipoksija sa pO₂ manjim od 60% ili pCO₂ većim od 50 mmHg ili ukoliko postoji veliki rizik od aspiracije. Intubacija se vrši tek poslije preoksigenacije i duboke sedacije.

Arterijski pritisak

Arterijska hipertenzija je prisutna u 80% ICH na početku bolesti. U nedostatku pravih dokaza stavovi o liječenju hipertenzije kod ICH su identični onima koji važe za ishemijski moždani udar tj. ne snižava se arterijski pritisak manji od 220/120 mmHg ukoliko za to ne postoje vitalne indikacije kao što su infarkt miokarda, srčana dekompenzacija, plućna embolija, bubrežna insuficijencija, disekcija aorte isl. Lijekovi koji se preporučuju su identični i to su labetalol, hidralazin, enalapril.

Primjena Na-nitroprusida i nitroglicerina (nirminska infuzija) se ne savjetuje obzirom da su to venski dilatatori koji povećavaju cerebralni volumen krvi te podižu intrakranijalni pritisak!!!

Bilans tečnosti

Cilje je postići euvolemiju kod pacijenta. Savjetuje se unos od 1600-2200 ml i.v. dnevno ili da se daje 500 ml više od diureze takođe po potrebi korigovano. Kod febrilnih bolesnika računa se da za svaki povišen stepen tjelesne temperature treba dodati 300 ml tečnosti i.v. Vrlo je važna redovna kontrola i po potrebi korekcija elektrolitnog statusa.

Primjena terapijskih mjera za zaustavljanje krvarenja koji su posljedica uzimanja lijekova

Već je pomenuto da primjena antikoagulantnih i fibrinolitičkih lijekova predstavlja rizik za pojavu ICH. Najveći broj ICH koje su povezane sa uzimanjem antikoagulantnih lijekova se javljaju u okolnostima kada je INR u terapijskim vrijednostima, što daje osnovu za ideju da ovi lijekovi nisu uzrok krvarenja, već pogoršavaju krvarenje koje bi se i bez njih javilo. Tako moždano krvarenje koje bi možda prošlo subklinički u odsustvu antikoagulantne terapije, primjenom iste postaje vrlo teško i životno ugrožavajuće.

Kod ovih slučajeva se sugerše primjena vitamina K, uz svježe smrznutu plazmu u prvih 24-48 časova. Posljednjih godina postoje brojni dokazi da primjena rFVIIa u ovim okolnostima pretstavlja lijek sa sasvim povoljnim efektom.

Liječenje komplikacija od strane nervnog sistema

Kao i kod ishemijskog moždanog udara za liječenje **edema mozga** koji prati ICH potrebno je prije svega primjeniti niz opštih terapijskih mjera kao što su: postavljanje glave u položaj pod uglom od 30 stepeni, korektna rehidracija, održavanje elektrolitnog i acidobaznog statusa, spuštanje povišene tjelesne temperature, sediranje bolesnika ako je uznemiren... Primjena kortikosteroida u liječenju moždanog edema kod ICH nije pokazala povoljan efekat!!!

Primjena hiperosmolarnih rastvora prije svega 20% Manitola, iako nema potvrde da je opravdana, ipak se savjetuje u dozi od 0,25-0,5g po kgTT na 4 časa kod bolesnika sa masivnim krvarenjem čije se neurološko stanje pogoršava. Obzirom na mogućnost rebound fenomena manitol treba davati najduže pet dana!!!

Primjena vremenski ograničene hiperventilacije u uslovima koji omogućavaju intenzivan monitoring intrakranijalnog pritiska može se primjeniti u liječenju teških bolesnika koji se pogoršavaju.

Komicijalne **krize svijesti** se najčešće javljaju u prvih 24 časa bolesti, kada je potrebno započeti antiepileptičnu terapiju. Ukoliko se napad ne ponavlja terapiju treba prekinuti poslije mjesec dana. Bolesnici koji imaju napade duže od dvije nedelje od početka bolesti treba da budu na dugotrajnoj antiepileptičnoj terapiji.

Što se tiče **sprečavanja komplikacija od strane ostalih sistema** sve mjere koje se primjenjuju kod ishemijskog moždanog udara, osim profilaktične antikoagulantne terapije, primjenjuju se i kod ICH.

SEKUNDARNA PREVENCIJA

Medicinski značaj AIMU leži, između ostalog, i u činjenici da ima tendenciju ka ponavljanju. Stopa ponavljanja AIMU varira od 4%-14% godišnje. U Framingamskoj studiji 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. Tip ponovljenog AIMU je isti kao i kod prethodnog. Prema rezultatima Northern Manhattan Stroke Study 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. 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. 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. Osim toga, ponavljanje AIMU može voditi u vaskularnu demenciju ili može biti važan triger demencije kod starijih osoba. Dakle, sekundarna prevencija AIMU je od ogromnog značaja.

ANTIAGREGACIONA TERAPIJA

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.

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.

Nivo dokaza	Preporuke za rano uvođenje aspirina nakon doživljenog MU	Stepen preporuke
A	Kod većine bolesnika aspirin treba uvesti u terapiju od 24 - 48 sati od nastanka AIMU.	I
A	Ne savetuje se uvođenje aspirina unutar 24 sata od primene fibrinolize.	I
A	Aspirin ne treba da bude zamena umesto druge urgentne terapije AIMU - npr. intravenske fibrinolize	I
C	Ne preporučuje se rano uvođenje u terapiju nakon AIMU drugih antiagregacionih lekova.	IIb

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 dijabetesom), kao i bolesnika nakon operacije zbog koronarne ishemijske bolesti.

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

Dipiridamol plus aspirin

The European Stroke Prevention Study (ESPS II) je upoređivala efikasnost aspirina 50mg dnevno, dipiridamola 400mg dnevno, kombinacije aspirina i dipiridamola i placebo 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%).

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
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

ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA

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. Nekoliko studija koje su procenjivale intravenski ordinirane heparinoide (TOAST Publication Committee 1998), subkutani heparin niske molekularne težine 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.

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
A	Parenteralno primenjeni antikoagulantni lekovi (heparin, heparin niske molekularne težine ili heparinoidi) su udruženi sa povećanim rizikom od ozbiljnog krvavljenja	I
	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.	
A	Sadašnji podaci ukazuju da rana primena testiranih brzo delujućih antikoagulanasa ne smanjuje rizik od ranog ponovljenog AIMU, uključujući i bolesnike sa kardioembolijskim AIMU.	I
A	Rana primena antikoagulanasa ne smanjuje rizik od neurološkog pogoršanja.	I
A	Urgentna primena testiranih antikoagulanasa ne povećava verovatnoću povoljnog ishoda MU	I
B	Podgrupa bolesnika sa AIMU kao posledicom ateroskleroze velikih arterija, mogu imati nešto povoljniji ishod nakon doživljenog AIMU.	Ila
A	Rana primena (urgentna) antikoagulantne terapije se ne preporučuje bolesnicima sa velikim infarktom mozga zbog mogućnosti obimnog intrakranijalnog krvavljenja.	I
A	Ne preporučuje se započinjanje antikoagulantne terapije unutar 24 sata od intravenske trombolitičke terapije.	I
	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)	

Antikoagulantna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU

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

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:

- ateroskleroza 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 atrijalnog sep tuma, treba da budu lečeni aspirinom u okviru sekundarene prevencije

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU ORALNE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
B	Oralna antikoagulantna terapija (INR 2,0 -3,0) je indicovana nakon AIMU udruženog sa atrijalnom fibrilacijom.	Ila
	Oralna antikoagulantna terapija se ne savetuje bolesnicima sa drugim poremećajima (padovi, epilepsija, teška demencija, gastro-intestinalno krvavljenje).	
B	Bolesnici sa prostetičkim srčanim valvulama treba da primaju dugotrajnu antikoagulantnu oralnu terapiju sa ciljnim INR između 2,5 i 3,5.	Ila
B	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	Ila
C	Antikoagulantna oralna terapija ne treba da se primenjuje nakon nekardioembolijskog 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).	Ilb

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. Po pitanju izbora leka u regulisanju hipertenzije, dosadašnje studije izdvajaju ACE inhibitore i/ili diuretike. Iako nema pouzdanih dokaza, pacijenti sa rizikom od hemodinamski uslovljenog moždanog udara kao posledicom okluzije ili visokostepene stenozе karotidnih ili vertebrobazilarnih arterija, ne treba da budu podvrgnuti izraženom smanjenju krvnog pritiska.

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

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

Statini smanjuju rizik od novog moždanog udara kao i drugih većih vaskularnih događaja za 30 % u sekundarnoj prevenciji AIMU. 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. 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
A	U sekundarnoj prevenciji ishemijskog moždanog udara, treba sprovesti lečenje statinima.	I

HORMONSKA SUPSTITUCIONA TERAPIJA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

Dosadašnje kontrolisane studije sa terapijom nadoknade estrogena u sekundarnoj prevenciji IMU nisu pokazale smanjenje incidence novog AIMU

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

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

HIRURŠKE METODE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU

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 oštećenjenja 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 stenozа može primeniti heparin.
- Dobrobit od KEA je zanemarljiva u bolesnika sa karotidnom subokluzijom.
- Stepenovanje 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 kompjuterizovа na tomografska angiografija mogu se primeniti za identifikovanje i kvantifikovanje stenozе karotidne arterije.	
A	KEA je indikovana 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%.	I
B	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.	IIa
A	KEA se ne preporučuje bolesnicima sa stenozom manjom od 50%.	I
A	KEA ne treba da se izvode u centrima koji nemaju nisku stopu perioperativnih komplikacija, sličnu onoj u NASCET, ili ECST studijama.	I
B	Bolesnici treba da ostanu na antitrombotičkoj (antiagregacionoj i izuzetno retko, antikoagulantnoj - videti posebne napomene!) terapiji pre, za vreme i posle KEA.	IIa
C	Potrebno je da bolesnici budu praćeni od strane nadležnog lekara kao i hirurga.	IIb

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

Karotidna angioplastika i stentovanje

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

Nivo dokaza	Preporuke za primenu karotidne angioplastike i stentovanja u sekundarnoj prevenciji AIMU	Stepen preporuke
C	Karotidna perkutana transluminalna angioplastika može biti izvedena kod bolesnika sa kontraindikacijama za KEA ili sa stenozom karotidne arterije na hirurški nepristupačnom mestu	IIb
C	Karotidna perkutana transluminalna angioplastika i stentovanje može biti indikovana kod bolesnika sa restenozom nakon inicijalne KEA ili nakon radijacije	IIb
C	Bolesnici treba da primaju kombinaciju klopidogrela i aspirina neposredno pre, za vreme i najmanje jedan mesec nakon stentovanja.	IIb

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, Vandenbroucke J, Briët 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 vtamine 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, Falcou 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. Cjolesterol 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 morality 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.
 - Grodsten 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;1351-8.
 - 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.
 - Inderdaviak 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 pateients 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, Piriawat 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. *Cerebrovac 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, 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, Kwiecinski 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 preliminary 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, 1975 through 1989. *Neurology* 1998;50:208-216.
- PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals 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.
- Scharztz 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 Helath 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 hormon-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