



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Nacionalni vodič
dobre kliničke prakse

Ishemijski moždani udar

Klinički vodič 4/11
Oktobar, 2011.

Izradila Republička stručna
komisija za izradu i implementaciju
vodiča dobre kliničke
prakse

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

**NACIONALNI VODIČ
DOBRE KLINIČKE PRAKSE ZA
DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE
ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA**

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije

Izdavač: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije

Urednik: Prof. dr Goran Milašinović, predsednik Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Lektor: Dr Dejan Vukićević

Tehnička priprema: Agencija Format

Štampa:

Tiraž: 1000 komada

ISBN 978-86-6235-002-2

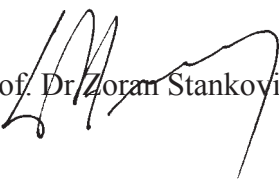
UVODNA REČ:

Istorija vodiča dobre kliničke prakse u Srbiji započeta je pre deset godina, zajedno sa uvođenjem principa reforme sistema zdravstvene zaštite. Do sada su realizovana tri projekta finansirana od strane Evropske unije, koja su podržala izradu vodiča dobre kliničke prakse.

Kroz projekat Ministarstva zdravlja Republike Srbije, „Razvoj zdravstva Srbije“ (2003-2008), koji se finansira iz kredita Svetske banke, prepoznata je nedostajuća karika i sačinjeno je Uputstvo za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, bazirano na principima medicine zasnovane na dokazima. Republička stručna komisija za izradu, razvoj i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse prihvatila je ovo Uputstvo kao osnovnu smernicu svoga rada i tokom 2011. godine, kroz projekat „Razvoj zdravstva Srbije – dodatno finansiranje“ sačinila novu seriju od 8 vodiča. Osnovni cilj bio je da se motivišu zdravstveni radnici svih nivoa pružanja zdravstvene zaštite da u svojoj svakodnevnoj praksi koriste preporuke zasnovane na dokazima i na taj način daju doprinos aktivnostima za unapređenje kvaliteta zdravstvene zaštite i bezbednosti pacijenata, koji se nalaze u fokusu sistema zdravstvene zaštite Srbije.

Prihvatanje vodiča dobre kliničke prakse, kao okosnice za rad u svakodnevnoj praksi predstavlja osnovu za dalji rad na razvoju i implementaciji kliničkih puteva, što će dalje doprineti povećanju delotvornosti sistema pružanja zdravstvenih usluga, na šta imaju pravo svi korisnici tog sistema.

MINISTAR ZDRAVLJA


Prof. Dr. Zoran Stanković

UVODNA REČ UREDNIKA:

NACIONALNI VODIČI DOBRE KLINIČKE PRAKSE delo su radnih grupa i recenzenata, sastavljenih od eminentnih domaćih stručnjaka, a imenovanih od strane Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, kojoj je stručnu, tehničku i organizacionu podršku u radu pružala Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije.

Ovakvi tipovi Nacionalnih vodiča dobre kliničke prakse već postoje u mnogim drugim zemljama (npr. NICE u Engleskoj), a cilj im je racionalna primena i dodatna analiza rezultata velikih, multicentričnih naučnih studija, koje su osnov globalnih preporuka za dobru kliničku praksu, kako bi se, inače, veoma veliki izdaci za savremenu medicinu doveli do nivoa korisnog i isplativog.

Prilikom izbora prioriternih tema u prvoj godini rada komisija se rukovodila istraživanjem „Opterećenje bolestima u Srbiji“ iz 2000. godine, koje je koristilo metodu „Globalna opterećenost bolestima“ (Murray & Lopez, 1996). Međutim, već na prvom sastanku, komisija je zauzela stav da se rad na vodičima nastavi i kontinuirano odvija u narednim godinama kako bi se obuhvatila sva polja medicine i zdravstvene zaštite.

Osnovni zadatak koji su imale radne grupe bio je da tokom izrade vodiča ujedine sopstvenu stručnost, podatke dobijene pretragom literature i poznavanje domaćih posebnosti zdravstvene zaštite, kako bi obezbedili da se u vodičima nađu vrhunski dometi svetske medicine koji su, istovremeno, primenjivi na našu trenutnu socioekonomsku stvarnost i zdravstveni sistem.

Prilikom rada radne grupe imale su na raspolaganju „Uputstva za izradu, razvoj i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse“, da bi se postigla istovetnost u formi, kao i obavezujuću preporuku od strane Republičke komisije da pojedinačni vodič obuhvati ne samo sve vidove dijagnostike i lečenja, nego i sve nivoe zdravstvene zaštite, od primarne do tercijarne, kako bi vodič sveobuhvatno primenjivali svi akteri i faktori, uključeni u sistem domaćeg zdravstva. Radi što boljeg i efikasnijeg pristupa tekstu pojedinačnog vodiča, Republička komisija donela je odluku da se najpotpunija i najšira verzija vodiča, koja uključuje sve reference koje je radna grupa koristila prilikom rada, postavi na internet stranicu Agencije za akreditaciju, ada se, takođe, posebno prilagođena verzija vodiča objavi u domaćem naučnom časopisu „Srpski arhiv“, kakav je slučaj i u svetu.

Nacionalni vodiči dobre kliničke prakse nisu obavezujući ni za jednog lekara u Srbiji. Ali moralna obaveza svakog jeste da u procesu dijagnostike i lečenja primenjuje sva raspoloživa dostignuća i znanja savremene medicine, a ona se od sredine XX veka oslanjaju gotovo isključivo na činjenice i dokaze, dobijene iz velikih naučnih studija, što je, upravo, glavna teorijska osnovica za izradu ovih nacionalnih vodiča. Zbog toga Republička komisija misli da će uvažavanje i puna primena nacionalnih vodiča dobre kliničke prakse voditi ujednačenom i usaglašenom pristupu oboleloj osobi od strane svih aktera u lancu našeg zdravstvenog sistema, čime će se obezbediti bolja domaća medicina i efikasnije lečenje, te predlaže svima u zdravstvu na koje se pojedinačni vodiči odnose da ga uvrste u obaveznu medicinsku literaturu, a njegovu primenu svrstaju u budući moralni kodeks.

Onima koji budu postupili drugačije, preostaje da odgovaraju sopstvenoj savesti.

Beograd, 7. septembar 2011

Prof. dr Goran Milašinović

REČ AUTORA

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

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

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

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

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

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

NIVOI DOKAZA I STEPENI PREPORUKA (ESO, 2008/2009)

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

Nivo dokaza B: Dokazi iz najmanje jedne dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizovane studije sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije).

Nivo dokaza C: Konsenzus eksperata.

DKP: dobra klinička praksa, nivo dokaza je zasnovan na nekontrolisanim studijama ili na iskustvu eksperata koji su učestvovali ili učestvovali u izradi evropskih/svetskih vodiča.

Stepen preporuke I: Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna.

Stepen preporuke II: Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni.

Stepen preporuke IIa: Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti.

Stepen preporuke IIb: Primenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza.

Stepen preporuke III: Stanja za koja postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna.

Stepen preporuke IV: na osnovu nekontrolisanih studija, pojedinih slučajeva ili ekspertskog mišljenja.

Rukovodilac radne grupe za izradu vodiča:

Prof. dr Nadežda Čovičković Šternić, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

Sekretar radne grupe za izradu vodiča:

Prof. dr Ljiljana Beslač Bumbaširević, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

Članovi:

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

Prof. dr Ranko Raičević, Klinika za neurologiju, Vojnomedicinska akademija

Prof. dr Gordana Tončev, Klinika za neurologiju, Klinički centar Kragujevac

Prof. dr Miroslava Živković, Klinika za neurologiju, Klinički centar Niš

Doc. dr Dejana Jovanović, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

Doc. dr Milena Šantrić Milićević, Institut za socijalnu medicinu, Medicinski fakultet Beograd

Prim. dr Dragana Nalić, Dom zdravlja Voždovac, Beograd

Ass. dr Aleksandra M. Pavlović, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

Recenzenti:

Akademik Vladimir S. Kostić, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

Prof. dr Zagorka Jovanović, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

Prof. dr Goran Milašinović, Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Predsednik Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

SADRŽAJ

1. CILJ Nacionalnog vodiča za AIMU	11
2. UVOD	11
2.1. Definicija	11
2.2. Klasifikacija	11
2.3. Epidemiologija	11
2.4. Faktori rizika	12
2.5. Etiologija	14
2.6. Patofiziologija	15
2.7. Klinička simptomatologija	15
3. TRANZITORNI ISHEMIJSKI ATAK	17
4. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK	20
4.1. Anamneza i neurološki pregled	20
4.2. Vizuelizacija moždane ishemije	20
4.2.1. Kompjuterizovana tomografija mozga	20
4.2.2. Magnetna rezonanca mozga	21
4.3. Neurovaskularne metode	22
4.4. Druge metode	22
5. PRIMARNA PREVENCIJA	23
5.1. Arterijska hipertenzija	23
5.2. Diabetes melitus	23
5.3. Dislipidemija	23
5.4. Pušenje cigareta	23
5.5. Konzumiranje alkohola	23
5.6. Modifikacija stila života (ishrana i fizička aktivnost)	24
5.7. Supstitucionna estrogenska terapija u postmenopauzi i oralni kontraceptivi	24
5.8. Antitrombotička terapija	25
5.9. Asimptomatska stenoza karotidne arterije	27
5.10. Manje dokumentovani faktori rizika za AIMU	28
6. LEČENJE U AKUTNOJ FAZI AIMU	28
6.1. Urgentni koncept lečenja i prehospitalne terapijske mere	28
6.2. Hospitalno lečenje	31
6.2.1. Službe i jedinice za lečenje moždanog udara	32
6.2.2. Terapijski pristup AIMU	32
6.2.2.1. Opšte mere lečenja moždanog udara	32
6.2.2.2. Rekanalizacija okludiranog krvnog suda i neuroprotektivna terapija	35
6.2.2.3. Sprečavanje i lečenje komplikacija od strane nervnog sistema	37
6.2.2.4. Sprečavanje i lečenje komplikacija od strane ostalih sistema	39
6.2.2.5. Rana fizikalna terapija	41

7. SEKUNDARNA PREVENCIJA	41
7.1 Učestalost i posledice ponavljanja AIMU	41
7.2 Antiagregaciona terapija	42
7.2.1. Aspirin	42
7.2.2. Tienopiridini	42
7.2.3. Aspirin/dipiridamol	43
7.2.4. Primena kombinacije klopidogrel plus aspirin	43
7.2.5. Izbor antiagregacionog leka	43
7.2.6. Novi antiagregacioni lekovi	44
7.3. Antikoagulantna terapija	44
7.3.1. Antikoagulantna terapija u ranoj fazi AIMU	44
7.3.2. Antikoagulantna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU	45
7.3.3. Novi antikoagulantni lekovi	48
7.4. Terapija arterijske hipertenzije u sekundarnoj prevenciji AIMU	48
7.5. Terapija dijabetesa melitusa u sekundarnoj prevenciji AIMU	48
7.6. Terapija hiperlipoproteinemije u sekundarnoj prevenciji AIMU	48
7.7. Hormonska supstitucionna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU	49
7.8. Prestanak pušenja u sekundarnoj prevenciji AIMU	49
7.9. Hirurške metode u sekundarnoj prevenciji AIMU	49
7.9.1. Karotidna endarterektomija u sekundarnoj prevenciji AIMU	49
7.9.2. Ekstrakranijalno-intrakranijalne anastomoze	51
7.9.3. Karotidna angioplastika i stentovanje	52
7.9.4. Ekstrakranijalna vertebrobasilarna bolest	52
7.9.5. Intrakranijalna ateroskleroza	52
7.10. Dijetetski režim u sekundarnoj prevenciji AIMU	53
7.11. Poremećaji disanja povezani sa spavanjem u sekundarnoj prevenciji AIMU	53
7.12. Terapija prolaznog foramena ovale u sekundarnoj prevenciji AIMU	53
8. LITERATURA	55

1. CILJEVI NACIONALNOG VODIČA ZA AIMU

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

2. UVOD

Moždani udar (MU) je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svetu (ESO, 2008). Postoje velike razlike u incidenciji, prevalenciji i mortalitetu između istočnih i zapadnih zemalja Evrope. MU je u isto vreme drugi najčešći uzrok demencije, najčešći uzrok epilepsije u starijih i čest uzrok depresije (ESO, 2008).

2.1. Definicija

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

2.2. Klasifikacija

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

- akutni ishemijski moždani udar (AIMU) koji je posledica okluzije krvnog suda, bilo trombozom ili embolijom, koji je značajno češći i javlja se u oko 75–80% bolesnika, i
- akutni hemoragijski MU, tj. intracerebralna (ICH) i subarahnoidalna hemoragija (SAH), a koji se javlja u preostalih 20–25% bolesnika.

Postoje i novije klasifikacije koje osim navedenih ishemijskih i hemoragijskih (arterijskih) MU ubrajaju i cerebralne venske tromboze, kao i infarkte kičmene moždine (ref. na sajtu).

2.3. Epidemiologija

AMU je treći uzrok smrti u razvijenim zemljama sveta, posle kardiovaskularnih i malignih bolesti, a drugi uzrok smrti u celom svetu. Procenjuje se da u SAD ima oko 700.000 obolelih svake godine, da se svakih 45 sekundi jedna osoba razboli od MU, a svaka tri minuta jedna umre od iste bolesti (ref. na sajtu).

Incidencija AMU varira u različitim zemljama i iznosi oko 100 do 300 novih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje. Incidenca raste sa godinama starosti sa specifičnom stopom mortaliteta koja se udvostručava na svakih deset godina, posle 55. godine starosti.

Prevalencija AMU se kreće od oko 600 obolelih na 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% (ref. na sajtu). Najveći stepen mortaliteta je prisutan u prvih mesec dana bolesti i iznosi čak do 22,9%.

Interesantno je da žene čine 43% obolelih od AMU, ali se na njih odnosi čak 62% smrtnih slučajeva (što je posledica činjenice da žene duže žive).

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

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

Osim što ovo dramatično remeti život u porodici i okruženju bolesnika, 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 \$ (ref. na sajtu).

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

2.4. Faktori rizika

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

Tabela 1. Faktori rizika za AIMU

A. Faktori rizika na koje se ne može uticati	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pol ▪ starost ▪ rasa i etnička pripadnost ▪ hereditet
B. Faktori rizika na koje se može uticati	<p><i>a) dobro dokumentovani faktori rizika</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hipertenzija ▪ dijabetes melitus i poremećaji glikoregulacije (hiperinsulinemija i insulin rezistencija) ▪ pušenje cigareta ▪ dislipidemija ▪ fibrilacija pretkomora ▪ drugi kardiološki poremećaji <p><i>b) potencijalni faktori rizika koji su manje dokumentovani</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gojaznost ▪ fizička inaktivnost ▪ način ishrane ▪ zloupotreba alkohola ▪ hiperhomocisteinemija ▪ supstituciona terapija hormonima ▪ upotreba oralnih kontraceptiva

A. Faktori rizika na koje se ne može uticati

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

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

B. Faktori rizika na koje se može uticati

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

U dobro dokumentovane faktore rizika ubrajaju se:

- **hipertenzija** – osobe koje imaju hipertenziju imaju tri puta veći rizik od AIMU; incidenca AIMU raste sa povećanjem i sistolne i dijastolne arterijske tenzije (TA), a terapija hipertenzije redukuje rizik od nastanka AIMU za 36–42%;
- **dijabetes melitus i poremećaji glikoregulacije** (hiperinsulinemija i insulin rezistencija) – incidenca AIMU raste sa povećanjem glikemije, tako da je dva puta veća kod dijabetičara u odnosu na bolesnike sa graničnim vrednostima glikemije; na žalost, studije nisu pokazale da dobra kontrola glikemije redukuje rizik od AIMU;
- **pušenje cigareta** – povezano je sa 50% većim rizikom od AIMU i kod žena i kod muškaraca u svim starosnim grupama; rizik je dva puta veći kod strasnih pušača u odnosu na osobe koje povremeno puše; prekid pušenja vraća rizik na uobičajeni za populaciju za dve do pet godina);
- **dislipidemija** ili abnormalnosti serumskih lipida (trigliceridi, holesterol, LDL i HDL) – nije pokazana direktna povezanost sa AIMU kao što je pokazana sa koronarnom bolešću; ipak, korekcija ovog poremećaja lekovima znatno redukuje rizik od AIMU;
- **fibrilacija pretkomora** – smatra se da je 20% AIMU uzrokovano embolizacijom kardiogenog porekla; fibrilacija pretkomora je veoma značajan faktor rizika jer je odgovorna za nastanak gotovo 50% AIMU; oko dve trećine AIMU koji nastaje kod bolesnika sa fibrilacijom pretkomora su kardioembolijski MU; antikoagulantna terapija kod bolesnika sa fibrilacijom pretkomora znatno redukuje rizik od nastanka AIMU;
- **drugi kardiološki poremećaji** (dilatativna kardiomiopatija, prolaps mitralne valvule, endokarditis, veštačke valvule, intrakardijalni kongenitalni defekti) – značajni su faktor rizika za AIMU; akutni infarkt miokarda je takođe udružen sa pojavom AIMU.

U potencijalne faktore rizika koji su manje dokumentovani ubrajaju se:

- **gojaznost** – definisana kao indeks telesne mase veći od 30 kg/m², predisponira pojavu AIMU, ali je ona često povezana sa starijim životnim dobom, hipertenzijom, dijabetesom i dislipidemijom;
- **fizička inaktivnost** – protektivni efekti fizičke aktivnosti pokazani su kod bolesnika sa AIMU, ali oni delom mogu biti i posledica protektivnih efekata fizičke aktivnosti na druge faktore rizika;
- **način ishrane** – povezanost specifične ishrane i rizika od AIMU nije sasvim jasna; ima podataka da pravilna ishrana sa bar pet 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;
- postoje podaci i o drugim mogućim faktorima rizika kao što su poremećaji disanja u toku sna (sleep apnea i dr.) i konzumiranje droga (amfetamin, kokain i heroin).

Interesantna je analiza populacionih studija Svetske zdravstvene organizacije od 1970. do 2008. godine koja je pokazala sniženje incidence AIMU u razvijenim zemljama od 42%, a više od 100% povećanje incidence u srednje razvijenim i nerazvijenim (siromašnim zemljama). Iznenađenje je predstavljala činjenica da je prevalenca faktora rizika jasno veća u razvijenim zemljama (šećerna bolest, hipertenzija, gojaznost...), ali se ovi faktori rizika bolje leče i kontrolišu, tj. primarna zdravstvena zaštita je značajno bolja, i postoje jasno definisani, agresivni preventivni programi. Zaključak ove analize je da je nacionalni dohodak po glavi stanovnika najjači prediktor učestalosti obolevanja i mortaliteta od AIMU. Zanimljiva je konstatacija da i pored značajno većeg broja bolesnika sa AIMU u srednje razvijenim i nerazvijenim zemljama (istočna Evropa, severna Azija, centralna Afrika u južni Pacifik) u njima postoji zapostavljanje problema AIMU (ref. na sajtu).

2.5 Etiologija

Postoji veoma veliki broj različitih uzroka nastanka AIMU (*Tabela 2*).

Tabela 2. Etiologija AIMU

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

2.6. Patofiziologija

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

2.7. Klinička simptomatologija

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

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

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

Klinička simptomatologija AIMU je prikazana na *Tabeli 3* (ref. na sajtu).

Tabela 3. Najčešća klinička simptomatologija kod bolesnika sa AIMU

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

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

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

Tabela 4. NIHSS skala

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

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

Tabela 5. Glazgov koma skala (GKS)

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

3. TRANZITORNI ISHEMIJSKI ATAK

Nova predložena definicija uzima u obzir da je TIA patofiziološki entitet sa prolaznim simptomima i bez trajnog oštećenja moždanog tkiva u smislu infarkta mozga: **TIA je prolazna epizoda neurološke disfunkcije uzrokovana fokalnom ishemijom mozga, kičmene moždine ili retine, bez akutnog infarkta u trajanju do 60 minuta** (Easton i sar., 2009). Kod bolesnika sa TIA neuroimidžing procedurama ne registruje se prisustvo akutnog infarkta mozga. Naime, savremenim neuroimidžing procedurama (diffusion weighted imaging, DWI-MR) pokazano je prisustvo infarktne zone u mozgu bolesnika koji su imali TIA koja je trajala duže od 60 min. (ref. na sajtu).

„*Krešendo TIA*“ je termin za dva ili više ataka unutar 24 sata i ovakvo stanje zahteva hitnu terapiju.

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

Za vreme TIA naglo nastaje fokalni neurološki deficit, a simptomi su najčešće negativni, tj. predstavljaju gubitak funkcije (monokularni gubitak vida, hemipareze, disfazije...). Prisustvo hemipareza, monopareza i ispada viših kortikalnih funkcija, naročito ako traju duže od 60 min., sugerise pre AIMU nego TIA (ref. na sajtu). Prisustvo pozitivnih simptoma (nevoljni pokreti, oscilirajući vizuelni simptomi...), najčešće se ne javljaju kod TIA.

Epizoda sa progresijom neuroloških simptoma u vremenu („marš“), najverovatnije nije TIA, kao ni izolovani vertigo (bez drugih pratećih neuroloških simptoma).

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

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

Novi koncept TIA koji proizlazi iz činjenica o njegovom značaju kao prediktora IMU podrazumeva koncept urgentnog zbrinjavanja bolesnika sa TIA.

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

Epidemiologija

Procenjuje se da su 7–40% bolesnika koji su dobili MU imali prethodnu epizodu TIA. (ref. na sajtu). Pri tome, bolesnici sa aterotromboznim definitivnim MU su u čak 50% slučajeva imali prethodni TIA.

TIA i MU ne dele isti rizik od MU. Rizik je najveći unutar 24–48 h od incidenta i iznosi do 5% (Easton i sar., 2009); unutar 7 dana do 10%, a unutar 30 dana do 14%. Bolesnici sa TIA imaju rizik od 13,7% da unutar 90 dana dožive ponovljeni TIA, kao i značajan rizik od kardiovaskularnih incidenata od 2,6% unutar 90 dana (Easton i sar., 2009). U periodu od pet godina bolesnici sa TIA imaju približno isti rizik od infarkta miokarda i nagle srčane smrti, kao i od MU.

Dijagnoza TIA nije jednostavna. TIA imaju širok spektar simptoma sa širokom diferencijalnom dijagnozom. Zbog toga je vrlo važno uzeti dobru anamnezu, kako od bolesnika, tako i od svedoka, te obratiti pažnju na simptome, okolnosti njihovog javljanja i vreme pojavljivanja, odnosno razvoj (sukcesivno ili zajedno).

Stratifikacija rizika

Klinička procena rizika danas podrazumeva upotrebu **kliničkih skorova** od kojih je u najširoj upotrebi ABCD2 skor za procenu rizika unutar sedam dana od TIA (Tabela 6) (ref. na sajtu).

Tabela 6. ABCD2 skor

A – uzrast	> 60 godina	1 poen
B – arterijski pritisak	Sistolni > 140 i/ili dijastolni > 90 mmHg	1 poen
C – klinički simptomi	Hemipareza/plegija	2 poena
	Smetnje govora bez pareze	1 poen
D – trajanje simptoma	> 60 min	2 poena
	10–59 min.	1 poena
D2 – dijabetes		1 poen

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

Prednosti ABCD2 skora su jednostavnost, primenljivost i nezavisnost. Činjenica je da je ovaj skor najbolji predskazatelj rizika unutar nedelju dana od TIA, kao i da je dobar predskazatelj velikog MU.

U daljoj dijagnostičkoj evaluaciji bolesnika sa TIA potrebno je utvrditi, tj. isključiti **postojanje parenhimatoznog oštećenja** neurovizuelizacionim metodama. Primena CT mozga je dovoljna za isključivanje mogućih nevaskularnih uzroka tranzitornih neuroloških simptoma, ali nije dovoljna za procenu stepena rizika od MU.

Procena **vaskularnog statusa** bolesnika sa TIA u cilju stratifikacije rizika od MU podrazumeva utvrđivanje postojanja ekstra- i intrakranijalne okluzivne bolesti.

Procena **kardijalnog statusa**. Fizikalni pregled i EKG su obavezni prilikom pregleda bolesnika sa TIA. Holter-EKG je nekad potreban u otkrivanju paroksizmalne arijalne fibrilacije.

Rutinski **laboratorijski nalazi** su neophodni kod svih bolesnika sa TIA. Potrebno je uraditi koagulacioni profil.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK KOD TIA	Stepen preporuke
B	Bolesnici sa TIA treba da budu ispitani što je pre moguće.	I
B	Bolesnicima sa TIA treba uraditi CT unutar prva 24 h ili DWI MRI po mogućnosti odmah.	I
A	Neinvazivni neurovaskularni pregled ekstrakranijalnih arterija mozga treba da bude rutinski pregled kod bolesnika sa TIA.	I
B	Neurovaskularni pregled može da podrazumeva bilo koji od sledećih: ultrazvučni pregled, MRA ili CTA.	IIa
B	EKG pregled treba uraditi što je pre moguće.	I

Visok rizik od MU imaju bolesnici sa:

TIA unutar istog dana, odn. unutar 3 dana,

ponovljenom, odnosno krešendo TIA,

ABCD2 skorom ≥ 4 ,

UZ karotida odnosno TCD VB sliva sa stenozom simptomatskog krvnog suda $\geq 50\%$,

EKG sa arijalnom fibrilacijom, odnosno kardiološka anamneza za major uzrok kardioembolizacije.

Ovakvi bolesnici bi trebalo da budu primljeni u bolnicu radi dodatnih analiza i primene rane terapije.

Nizak rizik od MU imaju bolesnici sa:

TIA pre više nedelju dana,

jednom epizodom TIA,

ABCD2 skorom < 4 ,

nesignifikantnim nalazima UZ pregleda, EKG-a, CT-a mozga.

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

Prema mišljenju vodećih eksperata na ovom polju, koje ne doseže nivo zvaničnih preporuka (ref. na sajtu), u terapijskom smislu se savetuje hitna i energična primena kombinacije antiagregacionih lekova i statina (aspirin 300 mg i atorvastatin 80 mg) u prvih mesec dana, a ukoliko je u pitanju bolesnik u posebno velikom riziku (dijabetes melitus pored ostalih faktora rizika) daje se klopidogrel u dozi do 75 mg uz statin u navedenoj dozi. Postoji mišljenje nekih eksperata da kod bolesnika koji su pregledani unutar prvih 48 sati od događaja ili u toku prvih sedam dana, a za koje se smatra da su u posebno velikom

riziku, treba dati klopidogrel 75 mg dnevno uz aspirin u dozi od 100 mg (ref. na sajtu). Ovu terapiju treba davati mesec dana a potom nastaviti sa jednim antiagregacionim lekom (ref. na sajtu). Sigurnost dvojne antiagregacione terapije u ovom kontekstu, prvenstveno se misli na cerebralne hemoragijske komplikacije, nije kompromitovana jer tkivno oštećenje ne postoji, ili je minimalno (ref. na sajtu).

4. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

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

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

4.1. Anamneza i neurološki pregled

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

Kod bolesnika:

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

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

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

4.2. Vizuelizacija moždane ishemije

4.2.1. Kompjuterizovana tomografija mozga (CT)

Klinički parametri nisu dovoljno pouzdani za postavljanje dijagnoze AMU i isključivanje drugih uzroka neurološkog deficita, već je neophodna primena neurovizuelizacionih metoda.

Preporučena metoda za pregled mozga kod bolesnika sa sumnjom na AIMU je nativni CT glave, koji omogućava:

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

Rani znaci ishemije mozga koji mogu da se vide u prvih šest sati od početka AIMU su često prisutni. To su:

- gubitak granice između sive i bele mase,
- edematozni girusi sa zaravnjenim sulkusima,

- hiperdenzni arterijski znak (a. cerebri medije, a. cerebri anterior, a. cerebri posterior),
- gubitak insularne trake,
- hipoatenuacija bazalnih ganglija (nc. lentiformis i glave nc. caudatus).

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

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

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

4.2.2. Magnetna rezonanca glave (MR)

Danas postoje senzitivne MR tehnike (DWI MR – diffusion weighted imaging, PWI MR – perfusion weighted imaging) koje mogu da registruju rane promene u ishemijskoj zoni već nakon nekoliko minuta od početka bolesti.

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

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

Nedostaci MR kod bolesnika sa AIMU su nemogućnost primene kod bolesnika koji su uznemireni, s izmenjenim stanjem svesti i respiratorno insuficijentnih, klaustrofobičnih, i onih sa pejsmejkerom ili metalnim implantima (Adams i sar., 2007).

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

4.3. Neurovaskularne metode

Izbor neurovaskularne procedure zavisi od tehnološke opremljenosti zdravstvene ustanove, ali i dijagnostičkih zahteva. *Za ostale detalje pogledati sajt.*

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA NEUROVASKULARNE METODE	Stepen preporuke
A	Kod svih bolesnika sa AIMU preporučuje se procena vaskularnog statusa (tokom bolesti).	I
A	Kod bolesnika sa TIA, blažim AIMU ili sa brzim povlačenjem simptoma AIMU preporučuje se urgentna dijagnostika vaskularnog statusa (ultrazvuk, MR ili CT angiografija).	I
B	Izvođenje vaskularnih metoda evaluacije ne sme da odlaže terapiju bolesnika čiji su simptomi AIMU počeli unutar 3–4,5 sata.	III

4.4. Druge metode

Kod svih bolesnika sa AIMU treba uraditi kliničko i elektrokardiografsko ispitivanje srca. Kod bolesnika, naročito mlađeg životnog doba, može biti neophodno i ehokardiografsko ispitivanje srca – transtorakalno ili transezofagealno, radi isključivanja nekih ređih uzroka AIMU (prolazan foramen ovale, atrijalna septalna aneurizma, prolaps mitralne valvule i dr.).

Indikacije za ehokardiografski pregled pogledati na sajtu

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

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

5. PRIMARNA PREVENCIJA

Cilj primarne prevencije je sprečavanje nastanka prvog AIMU. Primarna prevencija MU je od krucijalnog značaja jer > 77% MU predstavlja primarni događaj (Goldstein i sar., 2011). U nepromenjive faktore rizika za AIMU svrstavaju se životno doba, muški pol, niska telesna težina na rođenju, rasa / etnička pripadnost, genetski faktori (pozitivna porodična anamneza za MU povećava rizik za MU 30%). U daljem tekstu biće sumirana aktuelna saznanja o dobro i manje dobro dokumentovanim promenjivim vaskularnim faktorima rizika.

5.1. Arterijska hipertenzija

Normalnim TA se smatraju vrednosti sistolnog pritiska < 120 mmHg i dijastolnog pritiska < 80 mmHg (JNC 7) (ref. na sajtu).

Visok TA treba lečiti izmenom stila života i individualizovanom farmakološkom terapijom. Sniženje visokog TA dovodi do značajnog smanjenja rizika za AIMU od 32% u odnosu na nedavanje antihipertenziva (ref. na sajtu). Nekoliko meta-analiza poredilo je efekat različitih grupa antihipertenzivnih lekova, međutim i dalje nema definitivnog dokaza da je bilo koja grupa antihipertenziva superiorna u odnosu na druge u smanjenju rizika za AIMU (Goldstein i sar., 2011, dr. ref. na sajtu).

5.2. Dijabetes melitus

Dobra kontrola glikemije smanjuje rizik od mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa, ali još nema dokaza da smanjuje i rizik od AIMU (Goldstein i sar., 2011). Kod bolesnika sa dijabetesom potrebna je agresivnija redukcija TA primenom inhibitora acetilholinesteraze (ACEI) i blokatora angiotenzin receptora (ARB), što smanjuje rizik od AIMU (ref. na sajtu). Primena statina u bolesnika sa dijabetesom može da smanji rizik od prvog AIMU (Goldstein i sar., 2011, dr. ref. na sajtu).

5.3. Dislipidemija

Lečenje statinima smanjuje rizik za AIMU u bolesnika sa ili u velikom riziku za aterosklerozu (ref. na sajtu). Meta-analiza 26 studija koje su ukupno uključile > 90.000 bolesnika pokazala je da statini smanjuju rizik od bilo kog tipa MU oko 21% (ref. na sajtu). Dislipidemiju sa vrednostima LDL-holesterola > 3,9 mmol/L treba tretirati izmenom stila života i davanjem statina. Značajno smanjenje stope vaskularnih događaja, uključujući i AIMU, pri primeni statina pokazano je čak i kod osoba sa niskim nivoima lipida (ref. na sajtu).

5.4. Pušenje cigareta

Pušenje je nezavisan faktor rizika za AIMU (ref. na sajtu). Pasivno pušenje, tj. izlaganje duvanskom dimu u okolini, faktor je rizika i za kardiovaskularnu i cerebrovaskularnu bolest (ref. na sajtu). Prestanak pušenja je udružen sa rapidnim smanjenjem rizika za AIMU, ali se ne spušta na nivo rizika onih koji nikada nisu pušili (ref. na sajtu).

5.5. Konzumiranje alkohola

Postoje snažni dokazi da prekomerno uzimanje alkoholnih pića povećava rizik od nastanka svih tipova AIMU (ref. na sajtu).

5.6. Modifikacija stila života (ishrana i fizička aktivnost)

Zdrav stil života podrazumeva prestanak pušenja i konzumacije alkohola, nizak do normalan indeks telesne mase, umerenu konzumaciju alkohola, redovnu fizičku aktivnost i pravilnu ishranu (bogatu povrćem, voćem i vlaknima, sa redukcijom soli i životinjskih masti) (ref. na sajtu).

5.7. Supstitucionna estrogenska terapija u postmenopauzi i oralni kontraceptivi

Smatra se da je rizik od AIMU pri primeni savremenih oralnih kontraceptiva u niskim dozama mali. Subpopulacija žena koje su starije, pušači, sa hipertenzijom, dijabetesom, gojaznošću, hiperholesterolemijom i protrombotskim mutacijama su u povećanom riziku (Goldstein i sar., 2011).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMARNU PREVENCIJU AIMU	Stepen preporuke
A	Merenje TA je suštinska komponenta regularnih poseta lekaru. Preporučuje se adekvatno lečenje TA, uključujući izmenu načina života i primenu lekova.	I
A	Sistolni TA treba lečiti sa ciljem da iznosi < 140 mmHg a dijastolni < 90 mmHg jer su ovo nivoi koji su povezani sa nižim rizikom od MU i kardiovaskularnih događaja.	I
A	U bolesnika sa hipertenzijom koji imaju i dijabetes melitus ili renalnu bolest ciljni TA treba da je < 130/80 mmHg.	I
A	U lečenju hipertenzije kod dijabetičara u cilju primarne prevencije AIMU korisna je upotreba ACEI i ARB.	I
A	Lečenje statinima odraslih bolesnika sa dijabetesom, posebno onih koji imaju dodatne vaskularne faktore rizika, preporučuje se u cilju smanjenja rizika prvog AIMU.	I
B	Uvođenje monoterapije fibratima radi smanjenja rizika AIMU može se razmatrati kod bolesnika koji su dijabetičari.	IIb
B	Korist od uvođenja aspirina u cilju smanjenja rizika od AIMU nije dovoljno dokazana kod obolelih od dijabetesa, ipak, primena aspirina može biti korisna kod onih sa visokim rizikom za kardiovaskularnu bolest.	IIb
A	Lekovi za sniženje holesterola, na prvom mestu statini, preporučuju se u primarnoj prevenciji AIMU kod bolesnika u visokom riziku (sa koronarnom bolešću i dijabetesom).	I
C	Upotreba fibrata se može razmatrati kod bolesnika sa hipertrigliceridemijom, ali njihova uloga u prevenciji AIMU nije utvrđena.	IIb
C	Upotreba niacina se može razmatrati kod bolesnika sa niskim HDL holesterolom ili povišenim lipoproteinom (a) ali njegova uloga u prevenciji AIMU nije utvrđena.	IIb
B	Preporučuje se prestanak pušenja.	I
C	Iako nedostaju direktni podaci koji potvrđuju da izbegavanje duvanskog dima iz okoline smanjuje rizik za prvi AIMU, pasivno pušenje povećava cerebro-kardiovaskularni rizik i treba ga izbegavati.	IIa

B	Preporučuje se prestanak konzumiranja većih količina alkoholnih pića.	III
A	Hormonsku terapiju ne treba koristiti u primarnoj prevenciji AIMU u postmenopauzalnih žena.	III
C	Oralni kontraceptivi primenjeni kod žena sa dodatnim faktorima rizika (pušenje, prethodni tromboembolijski događaj) mogu povećati rizik od AIMU.	III
C	Kod onih žena koje se ipak odluče za oralne kontraceptive, savetuje se agresivna terapija faktora rizika za MU.	IIb
A	Smanjen unos natrijuma a povećan kalijuma preporučuje se za smanjenje TA.	I
B	Preporučuje se ishrana bogata voćem, povrćem i mlečnim proizvodima sa smanjenim sadržajem masti, posebno smanjenim sadržajem zasićenih masnih kiselina.	I
B	Preporučuje se fizička aktivnost. Preporuke navode da odrasle osobe treba da bar 150 minuta (2,5 h) nedeljno sprovode fizičku aktivnost umerenog intenziteta ili 75 minuta (1 sat i 15 min.) nedeljno intenzivnu aerobnu fizičku aktivnost.	I

ACEI – inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, ARB – angiotenzin II receptor blokator

5.8. Antitrombotička terapija

Šest velikih randomizovanih studija je proučavalo korist primene aspirina u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti; uočena je polna razlika u smislu da je aspirin pokazao efikasnost u prevenciji AIMU dominantno kod žena (ESO, 2008).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA ANTITROMBOTIČKU TERAPIJU U PRIMARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
A	Niske doze aspirina se preporučuju ženama starijim od 45 godina koje nisu u povećanom riziku od intrakranijalnog krvarenja i dobro tolerišu lek, mada je efekat prevencije AIMU mali.	I
A	Primena malih doza aspirina se može razmatrati kod muškaraca u cilju primarne prevencije infarkta srca, ali nije pokazano da ovo dovodi do smanjenja rizika za AIMU.	I
C	Drugi antiagregacioni lekovi osim aspirina se ne preporučuju u primarnoj prevenciji AIMU.	IIb
A	Aspirin se može preporučiti bolesnicima sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, koji su mlađi od 65 godina i nemaju vaskularne faktore rizika.	I
A	Ukoliko nije kontraindikovano, aspirin ili oralni ntikoagulansi sa ciljnim INR u rasponu 2,0–3,0 preporučuju se bolesnicima sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom uzrasta 65–75 godina i bez vaskularnih faktora rizika.	I

A	Ukoliko nije kontraindikovano, oralni antikoagulansi sa ciljnim INR u rasponu 2,0–3,0 preporučuju se bolesnicima sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom uzrasta > 75 godina ili mlađima, ali sa vaskularnim faktorima rizika (hipertenzija, disfunkcije leve komore, dijabetes melitus).	I
A	Bolesnicima koji ne mogu da uzimaju oralnu antikoagulantnu terapiju se preporučuje uzimanje aspirina.	I
B	Bolesnici sa atrijskom fibrilacijom koji imaju mehaničku veštačku valvulu treba da uzimaju dugotrajnu antikoagulantnu terapiju sa ciljnim INR u rasponu 2,0–3,0.	II
B	Niske doze aspirina se preporučuju bolesnicima sa asimptomatskom karotidnom stenozom > 50% radi smanjenja rizika za vaskularne događaje.	II

Atrijska fibrilacija je povezana sa 4–5 puta povećanim rizikom od AIMU usled embolizma trombom iz leve pretkomore (ref. na sajtu). Povećani rizik za AIMU predstavljaju i paroksizmalna i permanentna atrijska fibrilacija (ref. na sajtu). Rezultati više od 12 randomizovanih studija pokazali su da je antikoagulantna terapija kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom visoko efikasna u prevenciji AIMU. Imajući u vidu rizik od krvarenja kod primene antikoagulantne terapije, potrebno je stratifikovati bolesnike na osnovu stepena rizika za embolizam i za krvarenje (ref. na sajtu). Većina eksperata se slaže da bolesnicima sa visokim rizikom (CHADS₂ skor, *Tabela 7*) treba dati oralnu antikoagulantnu terapiju, a onima sa niskim rizikom aspirin ili ništa (mlađi od 65 godina bez drugih faktora rizika (ESO, 2008, Goldstein i sar., 2011). Lečenje varfarinom u adekvatnoj dozi sa ciljnim INR 2,5 (raspon 2,0–3,0) pruža najveću zaštitu protiv AIMU, sa smanjenjem relativnog rizika od 64% i smanjenjem mortaliteta za 26% (ref. na sajtu). Oralna antikoagulantna terapija smanjuje i težinu AIMU (ref. na sajtu). Najviše je kontroverzi oko terapije bolesnika sa umerenim rizikom, koji se mogu lečiti ili aspirinom ili oralnom antikoagulantnom terapijom. Odluku o uvođenju terapije treba doneti u dogovoru sa bolesnikom, a na osnovu procene rizika krvarenja, mogućnosti monitoringa INR i preferenci bolesnika.

Tabela 7. Stratifikacija rizika za AIMU kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom

Stratifikacija rizika za AIMU kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom	
CHADS₂	POENI
Kongestivna bolest srca	1
Hipertenzija	1
Uzrast > 75 godina	1
Dijabetes	1
AIMU ili TIA	2
TUMAČENJE	UKUPAN SKOR
	0 = mali rizik
	1 = umeren rizik
	≥ 2 visok rizik

Dve randomizovane studije procenjivale su moguću ulogu kombinacije klopidogrel (75 mg dnevno) plus aspirin (75–100 mg dnevno) u prevenciji AIMU kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom (ref. na sajtu), jedna u odnosu na varfarin (ACTIVE W), a druga u odnosu na aspirin (ACTIVE A). Varfarin je

bio efikasniji od dualne antiagregacione terapije i doveo do relativnog smanjenja rizika za 40%, dok je dualna terapija bila efikasnija od aspirina za 28% (ref. na sajtu). Kombinovana primena aspirina i varfarina povećava rizik od intrakranijalnog i ekstrakranijalnog krvarenja (ref. na sajtu). Ukoliko se radi o bolesniku koji je podvrgnut perkutanoj koronarnoj intervenciji, te je indicirana istovremena primena antiagregacione i antikoagulantne terapije neko vreme, preporučuje se niži ciljni INR od 2,0–2,5 (ref. na sajtu). Primena novih antikoagulantnih lekova (dabigatran) pruža istu efikasnost u prevenciji AIMU sa boljim profilom neželjenih dejstava (niža stopa obimnih krvarenja) i lakšom primenom (nema potrebe za laboratorijskom kontrolom) (videti sajt).

Posebne napomene

- Bolesnici > 75 godina imaju korist od davanja antikoagulantne terapije, te starost nije kontraindikacija za ovu vrstu terapije (ref. na sajtu).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PREVENCIJU AIMU KOD BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM	Stepen preporuke
B	Svim bolesnicima > 65 godina potrebno je uraditi pregled pulsa i EKG kako bi se otkrilo eventualno postojanje atrijalne fibrilacije.	IIa
A	Varfarin u adekvatnoj dozi, sa ciljnim INR u rasponu od 2,0–3,0 preporučuje se svim bolesnicima sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su u velikom riziku, i može se razmatrati kod onih koji su u umerenom riziku.	I
A	Antiagregaciona terapija aspirinom preporučuje se bolesnicima sa atrijalnom fibrilacijom za koje se procenjuje da su u niskom riziku. Aspirin se može davati i bolesnicima s umerenim rizikom, a odluka o njihovom lečenju se donosi na osnovu procenjenog rizika od krvarenja, kao i mogućnosti kvalitetnog monitoringa terapije.	I
B	Bolesnicima u visokom riziku kod kojih je antikoagulantna terapija kontraindikovana, dualna antiagregaciona terapija sa klopidogrelom i aspirinom nudi veću zaštitu od AIMU u odnosu na monoterapiju aspirinom, ali i značajno povećava rizik od ozbiljnog krvarenja.	IIb
B	Aktivno lečenje hipertenzije sa antitrombotskom profilaksom može biti korisno u starijih osoba sa atrijalnom fibrilacijom.	IIa

5.9. Asimptomatska stenoza karotidne arterije

Rezultati ACAS studije ukazali su na smanjenje rizika od AIMU ako se asimptomatski bolesnici sa karotidnom stenozom leče hirurški – karotidnom endarterektomijom (KEA) (ref. na sajtu). Smanjenje relativnog rizika je iznosilo 53%, ali je smanjenje apsolutnog rizika bilo relativno malo – 5,9% za 5 godina. Opisane studije sprovedene su u vreme kada nije primenjivana agresivna terapija statinima niti novim antiagregacionim lekovima. Apsolutni učinak karotidne hirurgije u bolesnika sa asimptomatskom karotidnom stenozom je mali, jer je i stopa AIMU kod medikamentozno lečenih osoba mala. Tako skorašnje studije ukazuju da je godišnja stopa AIMU u medikamentno lečenih bolesnika sa asimptomatskom karotidnom stenozom pala na $\leq 1\%$ (ref. na sajtu).

Nedostaju adekvatne studije koje bi pokazale superiornost karotidnog stentinga u bolesnika sa asimptomatskom karotidnom bolešću u odnosu na KEA ili medikamentno lečenje (Goldstein i sar., 2011). *Videti detalje na sajtu.*

Posebne napomene

- Rizik ipsilateralnog AIMU raste sa stepenom stenoze (ref. na sajtu).
- Korist od KEA kod asimptomatskih žena ostaje kontroverzna (ref. na sajtu).
- KEA nije korisna kod onih čiji je očekivan životni vek < 5 godina (ESO, 2008).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PREVENCIJU AIMU KOD BOLESNIKA SA ASIMPTOMATSKOM KAROTIDNOM STENOZOM	Stepen preporuke
C	U bolesnika sa asimptomatskom karotidnom stenozom treba tretirati druge lečive vaskularne faktore rizika uvođenjem medikamentne terapije i korekcijom stila života.	I
C	Selekcija asimptomatskih bolesnika za karotidnu revaskularizaciju treba da se zasniva na proceni komorbiditeta i očekivane dužine života, uz uključivanje detaljne diskusije o rizicima i koristi procedure.	I
C	Preporučuje se upotreba aspirina pre i posle KEA ukoliko nema kontraindikacija.	I
A	Preventivna KEA može biti korisna kod visoko selektovane grupe asimptomatskih bolesnika sa stenozom koja je minimum 60% na angiografiji, odnosno minimum 70% na ultrazvučnom pregledu. Korist od hirurškog lečenja postoji samo ako je perioperativni rizik od smrti ili AIMU < 3%.	IIa
C	Korist karotidnog stentinga kao alternative KEA kod asimptomatskih bolesnika koji su u velikom riziku za hiruršku intervenciju nije utvrđena.	IIb

5.10. Manje dokumentovani faktori rizika za AIMU

Detalje o manje dokumentovanim faktorima rizika videti na sajtu.

6. LEČENJE U AKUTNOJ FAZI AIMU

6.1. Urgentni koncept lečenja i prehospitalne mere

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

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

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

Za osnovne ciljeve edukativne kampanje i edukaciju profesionalaca videti sajt.

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

DKP* – dobra klinička praksa

B. Prehospitalne opšte i potporne terapijske mere

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

Potrebno je uraditi intubaciju u slučajevima potencijalno reverzibilne respiratorne insuficijencije – bolesnici sa značajnom hipoksijom i hiperkapnijom, u komi, ili sa visokim rizikom od aspiracije. Preporučuje se primena kiseonika (O₂) u slučajevima hipoksije kada je saturacija O₂ ispod ili jednaka 95%. Ne preporučuje se oksigenacija kada nije registrovana hipoksija (ref. na sajt).

Ukoliko se konstatuje povišen TA i to samo ako su vrednosti veoma visoke, primenjuje se terapija navedena na *Tabeli 8*.

Međutim, TA se hitno snižava kod bolesnika sa:

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

Detaljan pregled tretmana povišenog TA dat je u *Tabeli 8.*

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

TA – arterijska tenzija

¹ Izbegavati labetalol ili metoprolol kod bolesnika sa astmom, srčanom insuficijencijom, teškim poremećajima srčanog sprovođenja ili bradikardijom.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE HIPERTENZIJE U RANOJ FAZI AIMU	Stepen preporuke
A	Kod bolesnika sa AIMU ne bi trebalo rutinski sprovoditi antihipertenzivnu terapiju ukoliko sistolni TA nije veći od 220 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 TA ispod navedenih vrednosti.	I
B	Sublingvalno korišćenje kalcijum antagonista kao što je nifedipin treba izbegavati zbog nagle apsorpcije i abruptnog obaranja TA.	IIa

6.2. Hospitalno lečenje

6.2.1. Službe i jedinice za lečenje moždanog udara (JMU)

Bolesnicima sa AIMU neophodna je specijalizovana multidisciplinarna nega koju pružaju JMU (Tabela 9).

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

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

Tabela 9. Preporučene potrebe za centre koji se bave lečenjem bolesnika sa AIMU

Primarne jedinice za moždani udar (JMU)	Napredne (univerzitetske) jedinice za moždani udar (JMU)
<ul style="list-style-type: none"> - 24 h dostupnost CT-a, - utvrđeni protokoli za lečenje MU i i. v. rtPA 24/7, - multidisciplinarni tim (neurolog, internista, fizijatar...), - specijalno edukovane medicinske sestre, - rana fizikalna terapija, - neurosonološka dijagnostika (ekstrakranijalna Doppler sonografija), - transtorakalna ehokardiografija, - laboratorijske analize (uključujući parametre koagulacije), - monitoring TA, EKG-a, saturacije kiseonikom, glukoze u krvi i telesne temperature. 	<p>Sve što se podrazumeva u Primarnoj JMU uz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRI, MRA, CTA, - transezofagealna ehokardiografija, - cerebralna angiografija, - transkranijalna Doppler sonografija, - karotidna hirurgija, - edukacija lekara, sestara..., - istraživanje (kliničke studije).

Bolesnik koji je primljen u JMU ima veću šansu da preživi i da samostalno napusti bolnicu (ne ostane nepokretan), nego onaj koji je zbrinut na nekom drugom odeljenju. Dokazi za ovakav stav, prikazani u opsežnom pregledu još 1997. godine, bili su pokretači korenitih izmena u organizovanju prijema obolelih od MU (ref. na sajtu).

U primarnim JMU se leče bolesnici sa AIMU jasnog uzroka, uobičajenog toka, bez ozbiljnih komplikacija, a u naprednim JMU se leče složeniji bolesnici sa AIMU koji zahtevaju opsežniji dijagnostički i terapijski postupak.

I primarne i napredne (univerzitetske) JMU odmah primaju bolesnike i pružaju negu i lečenje u trajanju od nekoliko dana. Ustanove za rehabilitaciju nakon MU primaju bolesnike nakon 1–2 nedelje i nastavljaju tretman i rehabilitaciju u trajanju od nekoliko nedelja, ukoliko je to neophodno. U našim uslovima rehabilitacija se započinje odmah po prijemu u JMU s tim da se po završetku lečenja u JMU bolesnici šalju u regionalne centre za rehabilitaciju.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA ZBRINJAVANJE BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
A	Preporučuje se da svi bolesnici sa MU budu lečeni u JMU. JMU je specijalizovana, regionalno definisana, hospitalna jedinica koja zbrinjava obolele od MU i koja ima visoko specijalizovani multidisciplinarni tim.	I
DKP*	U JMU je neophodno korišćenje standardizovanih protokola u zbrinjavanju i praćenju funkcionalnog statusa i oporavka bolesnika.	III
B	Preporučuje se razvoj mreže ustanova, uključujući i telemedicinu u cilju poboljšanja dostupnosti tehnički savremene nege bolesnika sa MU.	II

DKP* – dobra klinička praksa

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

6.2.1. Terapijski pristup AIMU

6.2.2.1. Opšte mere lečenja moždanog udara

Pod terminom „opšte lečenje“ podrazumevaju se terapijske strategije za stabilizaciju kritičnih bolesnika koje se sprovode u cilju kontrolisanja sistemskih poremećaja koji mogu da utiču na oporavak od MU.

Opšti tretman obuhvata kardiopulmonalno praćenje i negu, regulaciju balansa vode i elektrolita, kontrolu TA, prevenciju i lečenje stanja kao što su konvulzije, venski tromboembolizam, disfagija, aspiraciona pneumonija, infekcije ili kompresivne ulceracije, i u nekim slučajevima lečenje povišenog intrakranijalnog pritiska.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA POČETNU PROCENU STANJA BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
A	Kod svih bolesnika sa MU na prijemu potrebno je uraditi: <ul style="list-style-type: none"> • neurološki status (uključujući NIHSS i GKS), • vitalne parametre uključujući puls, TA, temperaturu, saturaciju kiseonikom, glukozu, • praćenje respiratorne funkcije, • frekvenciju praćenja ovih parametara koja će zavisiti od bolesnikovog stanja. 	I

A	<p>Bolesnici sa sumnjom na AMU bi trebalo da imaju brzu početnu procenu disanja i cirkulacije.</p> <p>Neurološki pregled bi trebalo da bude izveden kako bi odredio neurološki deficit i procenio težinu MU. Treba koristiti standardizovane skale za skorovanje težine MU (NIHSS).</p> <p>Monitoring u akutnoj fazi treba da obuhvati puls i TA, temperaturu, saturaciju kiseonikom, hidrataciju, sposobnost gutanja, kao i prisustvo epi napada.</p> <p>Laboratorijska ispitivanja: glikemija, KKS, rutinske biohemijske analize, elektrolite i koagulaconi status treba sprovesti kao deo početne procene.</p> <p>Rendgen pluća treba da bude urađen posebno kada bolesnik ima kliničku sliku kardiološkog ili pulmološkog oboljenja.</p>	I
---	--	---

MU – moždani udar, NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale, GKS – Glazgov koma skala, TA – arterijska tenzija, KKS – krvna slika

Rana primena opštih terapijskih mera podrazumeva kontrolu i korekciju:

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

Respiratorna funkcija i zaštita disajnih puteva

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

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

Regulacija krvnog pritiska

Tokom razvoja AIMU TA je najčešće povišen, a zatim se unutar nekoliko dana vraća na vrednosti kakve su postojale pre razvoja cerebralnog događaja. Praćenje TA i njegovo lečenje je kontroverzna oblast kada je u pitanju AIMU. U svakom slučaju, kod većeg broja bolesnika TA se spontano snižava u prvih 4 do 10 dana nakon MU. Obaranje TA odmah nakon MU može da redukuje cerebralnu cirkulaciju i pogorša vijabilnost penumbre, te da tako direktno loše utiče na konačni ishod.

Međutim, korist sniženja povišenog TA eventualno može da se ogleda i u smanjenju moždanog edema i smanjenju rizika od hemoragijske transformacije MU.

Prema aktuelnim dokazima savetuje se oprezno snižavanje TA ukoliko su njegove vrednosti veće od 220/120 mmHg ili u slučaju teške srčane insuficijencije, akutne bubrežne insuficijencije, disekcije luka aorte ili maligne hipertenzije (ESO, 2008). Kod bolesnika predviđenih za trombolitičnu terapiju neophodna je prethodna regulacija TA na vrednosti ispod 185/110 mmHg.

Regulacija glikemije

Hiperglikemija se susreće kod 60% bolesnika sa MU, pri čemu su to bolesnici koji u anamnezi nisu imali dijabetes. Hiperglikemija koja se razvija nakon MU je povezana sa velikim infarktima koji zahvataju korteks, i lošim funkcionalnim ishodom. Za sada najveća randomizovana studija koja je sprovedena na bolesnicima sa blagim ili umerenim povećanjem nivoa glukoze u krvi (mediana 7,6 mmol/L) nije pronašla razliku u mortalitetu ili krajnjem funkcionalnom ishodu između bolesnika kojima je snižavan nivo glukoze insulinskom infuzijom i onih koji su intravenski primali samo fiziološki rastvor. Danas se ne preporučuje rutinska upotreba insulinske infuzije kod bolesnika s umerenom hiperglikemijom. Međutim, u JMU uobičajeno je da se glikemija koriguje ukoliko prevazilazi vrednosti od 10 mmol/L.

Hipoglikemija (< 2,8 mmol/L) može da imitira akutni ishemijski infarkt, i koriguje se intravenskim davanjem glukoze u bolusu ili infuzijom 10–20% glukoze.

Bolesnicima sa AMU treba da se održi koncentracija glukoze u krvi između 4 i 11 mmol/L.

Regulacija telesne temperature

Hiperpireksija zahteva hitnu potragu za izvorom infekcije i adekvatan tretman. Studije sa antipiretičkom medikacijom su bile nedorečene, ali tretman povišene telesne temperature ($\geq 37,5$ °C) paracetamolom je uobičajena klinička praksa.

Telesna temperatura mora biti često praćena 48 sati.

- Ukoliko je temperatura viša od 37,5 °C, potrebno je započeti snižavanje temperature antipireticima i/ili frikcijama uz ispitivanje mogućih uzroka infekcije.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRAĆENJE I KOREKCIJU GLIKEMIJE U AIMU	Stepen preporuke
DKP*	Preporučuje se praćenje nivoa glukoze u serumu.	IV
DKP*	Lečenje nivoa glukoze > 10 mmol/L insulinom se preporučuje.	IV
DKP*	Preporučuje se lečenje teške hipoglikemije (< 2,8 mmol/L) intravenskim davanjem glukoze u bolusu ili infuzijom 10–20% glukoze.	IV

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA OPŠTE MERE LEČENJA AIMU	Stepen preporuke
DKP*	Preporučuje se oksigenoterapija ukoliko saturacija kiseonikom padne ispod 95%.	IV
DKP*	Preporučuje se regularno praćenje balansa vode i elektrolita kod bolesnika sa teškim oblikom MU i otocima.	IV
DKP*	Preporučuje se upotreba fiziološkog rastvora (0,9%) u rehidraciji bolesnika unutar prvih 24 h od AIMU.	IV
DKP*	Preporučuje se da nizak TA koji se javlja kao posledica hipovolemije ili neurološke detorijacije pri AMU bude tretiran plazma ekspanerima.	IV
DKP*	Preporučuje se da ukoliko postoji pireksija (temperatura > 37,5 °C) treba tražiti prateću infekciju.	IV
C	Preporučuje se lečenje pireksije (temperatura > 37,5 °C) paracetamolom i rashlađivanjem.	III
B	Profilaksa antibioticima se ne preporučuje kod imunokompetentnih bolesnika.	II

DKP* – dobra klinička praksa

Rekanalizacija okludiranog krvnog suda – tromboliza

Prvi put je NINDS studija 1995. godine pokazala da tromboliza sa intravenskom primenom rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rtPA) u dozi od 0,9 mg/kgTT, data u prva tri sata od nastanka AIMU, ima povoljan efekat na tok bolesti.

Nakon NINDS studije, 1996. godine FDA u SAD registrovala je 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 2.889 bolesnika i dokazano da je u grupi lečenih u prva tri sata značajno smanjen nepovoljan ishod bolesti, ali bez uticaja na stepen smrtnosti (ref. na sajtu). Od 2002. godine u međunarodnom, multicentričnom SITS-IST registru postoji više od 20.000 bolesnika sa AIMU lečenih trombolizom (ref. na sajtu). Retrospektivnom analizom ovog registra ne samo da je potvrđena efikasnost ove terapije u praksi, već je dokazan i niži stepen mortaliteta kod trombolizovanih bolesnika. Takođe, dokazano je da su i neželjeni efekti terapije manji nego u randomizovanim studijama. Primena intravenske trombolize započeta je 2006. i u Srbiji. Svi bolesnici sa AIMU lečeni u Srbiji prijavljuju se u SETIS registar (ref. na sajtu), koji prati bezbednost i efikasnost primene ove terapije (ref. na sajtu). U periodu od pet godina ovom terapijom lečeno je preko 500 bolesnika sa AIMU u 12 centara u Srbiji, sa sličnom učestalošću neželjenih efekata i izuzetno visokim stepenom efikasnosti u poređenju sa bolesnicima SITS-IST registra.

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

S obzirom na to da se radi o potencijalno fatalnoj terapiji, kriterijumi za njenu primenu su vrlo strogo definisani:

Inkluzioni kriterijumi za i. v. primenu rtPA:

- ishemijski MU sa jasno definisanim vremenom početka simptoma,
- neurološki deficit koji se može meriti sa NIHSS,
- nepostojanje znakova intrakranijalnog krvarenja na CT endokranijuma,
- primena terapije u prvih 4,5 sata od pojave simptoma AIMU do započinjanja rtPA.

Ekskluzioni kriterijumi za i. v. primenu rtPA:

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

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

Protokol primene rtPA po dolasku u bolnicu:

0–10 min. od dolaska u bolnicu:

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

10–25 min. od dolaska u bolnicu:

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

25–60 min. od dolaska u bolnicu:

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

Posle započinjanja primene i. v. trombolize sa rtPA:

- smeštaj bolesnika u jedinicu intenzivne nege ili JMU,
- merenje vitalnih funkcija i neurološki pregled na svakih 15 min. prva dva sata, potom na 30 min. narednih 6 sati i dalje na 1 h narednih 16 h,
- proveravanje mesta prethodnih venepunkcija, izgled urina, stolice, ispljuvka i drugih sekreta na prisustvo krvi,
- u slučaju pojave jake glavobolje, akutne hipertenzije, muke ili povraćanja obustaviti infuziju rtPA i tražiti hitan CT glave,
- ukoliko se registruje SisTA > 180 mmHg ili DijTA > 105 mmHg, dati antihipertenzive tako da vrednosti budu ispod ovih granica,
- ništa per os sem lekova u prva 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 24 h,
- odlaganje davanja antiagregacionih ili antikoagulantnih lekova prva 24 sata,
- acetaminofen (paracetamol) za bol na svakih 4–6 h, ranija medikamentozna terapija.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU TROMBOLIZE U AIMU	Stepen preporuke
A	Preporučuje se intravenska primena rtPA (0,9 mg/kg TT, max. 90 mg, 10% u i. v. bolusu, ostatak u i. v. infuziji tokom 60 min.) kod bolesnika sa AIMU u prva 4,5 sata od nastanka simptoma.	I
C	Primena multimodalnih neurovizuelizacionih metoda (CT ili MR) može biti od koristi za selekciju bolesnika za trombolizu, ali se ne preporučuje njihova primena u rutinskoj praksi.	III
DKP*	Intravenska tromboliza se može primeniti i kod bolesnika sa inicijalnim epileptičnim napadom, kada je neurološki deficit posledica AIMU.	IV
C	Intravenska tromboliza se može primeniti kod selektovanih bolesnika mlađih od 18 i starijih od 80 godina.	III
B	Intra-arterijska terapija se može preporučiti kod akutne okluzije a. cerebri medije u prvih 6 sati.	II
B	Intra-arterijska tromboliza se preporučuje kod selektovanih bolesnika sa akutnom okluzijom bazilarne arterije. Intravenska tromboliza kod okluzije bazilarne arterije može biti prihvatljiva alternativa, čak i posle 3 sata od početka simptoma.	III

*DKP – dobra klinička praksa

Neuroprotektivna terapija

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

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU TROMBOLIZE U AIMU	Stepen preporuke
A	Za sada se ne može preporučiti lečenje bolesnika sa AIMU neuroprotektivnim supstancama.	I

6.2.2.3. Sprečavanje i lečenje komplikacija od strane nervnog sistema

Edem mozga i povećan intrakranijalni pritisak (IKP)

Edem mozga počinje da se razvija u toku prvih 24–48 sati, a dostiže maksimalnu izraženost 3–5 dana od nastanka AIMU. Najčešće ne predstavlja veći problem u toku prva 24 sata, osim u slučaju velikih cerebelarnih infarkta. Manje od 10 do 20% bolesnika razvije klinički značajan edem mozga, koji zahteva medicinsku intervenciju. Povećan IKP može takođe biti posledica akutnog hidrocefalusa koji nastaje zbog opstrukcije likvorskih puteva velikim cerebralnim infarktoma.

Ciljevi lečenja edema mozga su:

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

Inicijalno lečenje podrazumeva blagu restrikciju tečnosti, a rastvori, kao što je npr. 5% glukoza, mogu pogoršati edem mozga. Glava treba da bude u blago eleviranom položaju, 20–30 stepeni, sa ciljem

da se potpomogne venska drenaža. Kod bolesnika koji ima značajno povećan IKP porast TA može biti kompenzatorna mera za održanje odgovarajućeg moždanog perfuzionog pritiska. Zbog toga treba izbegavati antihipertenzivne lekove koji izazivaju vazodilataciju krvnih sudova mozga (ref. na sajtu).

Bolesnici sa edemom mozga mogu biti lečeni sledećim merama (ref. na sajtu):

- *Hiperventilacija* je urgentna terapijska mera koja odmah deluje. Smanjenje pCO₂ za 5 do 10 mmHg, dovodi do sniženja IKP za 25–30% (ref. na sajtu). Treba imati na umu da je hiperventilacija samo privremena mera.
- Konvencionalne *velike doze kortikosteroida* su ispitane u velikim studijama, ali nisu izazvale poboljšanje ishoda (ref. na sajtu). Osim toga, bolesnici lečeni kortikosteroidima su imali češće infekcije.
- Iako se furosemid i manitol veoma često daju bolesnicima sa moždanim edemom nakon AIMU, ni jedna studija do sada nije potvrdila uticaj *osmotske terapije* na poboljšanje ishoda. *Furosemid* u bolusu do 40 mg i. v. može se primeniti kao dodatna terapija kod bolesnika čije se stanje brzo pogoršava, ali ovo ne može biti dugotrajna terapija. *Manitol* administriran u toku 20 minuta u dozi od 0,25 do 0,50 g/kg TT i. v. snižava IKP i treba ga davati na svakih 4–6 sati (ref. na sajtu). Maksimalna dnevna doza ne treba da pređe 2 g/kg. *Glicerol 10%* (intravenski 250 ml u toku 30–60 minuta, 4 puta dnevno) može smanjiti smrtnost među bolesnicima sa velikim moždanim infarktom (ref. na sajtu). Međutim, intravenska primena može izazvati hemolizu.
- *Barbiturati* mogu sniziti IKP, ali nije dokazana njihova korisnost. Koriste se barbiturati kratkog dejstva (tiopental ili pentobarbital) koji dovode do brzog smanjenja IKP i koriste se u slučaju krize kada pred operaciju treba dobiti malo vremena.
- *Značaj hipotermije nije utvrđen* (ESO, 2008).
- *Hirurške mere*. Ukoliko postoji hidrocefalus drenaža cerebrospinalne tečnosti kroz intraventrikularni kateter, može brzo sniziti IKP. Hemikraniotomija i resekcija temporalnog režnja može da smanji povećani IKP i spreči hernijaciju kod bolesnika sa velikim infarktom velikomoždanih hemisfera. Ventrikulostoma i subokcipitalna kraniotomija mogu biti korisne u smanjenju hidrocefalusa i kompresije na moždano stablo kod malomoždanih infarkta. Hirurška dekompresija smanjuje smrtnost od 80 na 30%, a da pritom preživeli bolesnici nisu teško onesposobljeni (ref. na sajtu).
- *Dekompresivna hirurgija za maligni edem kod cerebralnog hemisferičnog infarkta može spasiti život bolesnika i smanjiti neurološki deficit* (Adams i sar., 2007, Biller i Ferro, 2011).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE MOŽDANOG EDEMA I POVEĆANOG INTRAKRANIJALNOG PRITISKA KAO KOMPLIKACIJA AIMU	Stepen preporuke
A	Kortikosteroidi se ne preporučuju za lečenje moždanog edema i povećanog IKP nakon AIMU.	I
B	Osmoterapija i hiperventilacija preporučuju se 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 povećanja IKP nastalog zbog hidrocefalusa.	Ib/IIb
C	Hirurška dekompresija se preporučuje kod velikog malomoždanih infarkta koji prouzrokuje kompresiju moždanog stabla i hidrocefalus.	I
A	Hirurška dekompresija kod masivnog infarkta u slivu a. cerebri medije preporučuje se kod bolesnika mlađih od 60 godina unutar prvih 48 sati bolesti.	I

Hemoragijska transformacija infarkta mozga

Primenom CT endokranijuma utvrđeno je da oko 5% infarkta razvija spontanu hemoragijsku transformaciju, tj. hematoma (ref. na sajtu). Primena antitrombotičnih lekova, naročito antikoagulanata i fibrinolitičkih agenasa, povećava mogućnost ozbiljne hemoragijske transformacije (ref. na sajtu). Rana primena aspirina takođe je udružena sa malim povećanjem rizika od hemoragije (Adams i sar., 2007, dr. ref. na sajtu).

Epileptički napadi

U slučaju ponavljanih konvulzija ili epileptičnog statusa za prekidanje napada preporučuju se lorazepam 2–4 mg i. v. ili diazepam 10–20 mg i. v. ili midazolam 5–15 mg i. v. (ref. na sajtu). Odmah po prekidanju napada uvodi se neki od specifičnih antiepileptika čiji se izbor oslanja na tip prethodnih napada i ne razlikuje se od principa lečenja drugih simptomatskih epilepsija.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA TERAPIJU EPILEPTIČNIH NAPADA KAO KOMPLIKACIJE AIMU	Stepen preporuke
A	Primena antikonvulzivne terapije kod bolesnika sa AIMU preporučuje se nakon višekratnog ponavljanja epileptičnih napada (dva i više), u akutnoj fazi.	I
DKP*	Profilaktička primena antikonvulzivne terapije kod bolesnika sa skorašnjim AIMU, a koji nisu imali epileptične napade, ne preporučuje se.	IV

*DKP – dobra klinička praksa

Psihomotorna agitiranost

Za sedaciju bolesnika sa AIMU treba dati kratkodelujuće sedative da bi se brzo po njihovom obustavljanju moglo procenjivati originalno stanje svesti uslovljeno samim MU (ref. na sajtu). Mogu se koristiti propofol (1–2 mg/kg TT intravenski bolus i potom kontinuirana i. v. infuzija), ili midazolam (0,2 mg/kg TT i potom fracionirano ili u kontinuiranoj infuziji) za sedacije koje traju preko 48 sati. Kod delirantnih bolesnika (nealkoholnog porekla) može se dati haloperidol 1–10 mg i. v. na svakih 4–12 sati (ESO, 2008).

6.2.2.4. Sprečavanje i lečenje komplikacija od strane ostalih sistema

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

Kardiološke komplikacije

Pored aritmije, najčešće izazvanih fibrilacijom pretkomora, koju ima od 15 do 40% bolesnika sa AIMU, kongestivno oštećenje srca i ishemija miokarda takođe su povezani sa AIMU (ref. na sajtu). Klinički asimptomatski infarkt miokarda može biti izvor emolusa, pa tako nastali AIMU može biti inicijalni simptom koji se javlja pre kardioloških simptoma. Akutni infarkt miokarda i sekundarne aritmije su potencijalni uzroci iznenadne smrti kod bolesnika sa AIMU (ref. na sajtu).

Kardiološke komplikacije mogu biti povezane sa lokalizacijom AIMU, odnosno sa infarktima korteksa insule. Zato su EKG monitoring i praćenje promena enzimskog profila esencijalni sastavni deo inicijalne opservacije (u prvih 72 sata) svakog bolesnika sa AIMU koji ima izmenjen EKG, ranije dijagnostikovanoj kardiopatiji, poremećaje ritma, kliničke simptome i znake oštećenja srca, nestabilan TA ili infarkt koji zahvata regiju korteksa insule. Svi kardiološki poremećaji moraju se tretirati adekvatnom kardiološkom terapijom (klasa I, nivo dokaza B) (Adams i sar., 2007).

Urinarne infekcije i inkontinencija

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

Pneumonija

Pneumonija je jedna od najčešćih komplikacija kod bolesnika sa AIMU i uglavnom je izazvana aspiracijom. Pneumonija je uzrok smrti 20–50% bolesnika (ref. na sajtu). Obično se javlja kod starijih bolesnika koji su nepokretni, imaju hroničnu opstruktivnu bolest, ili ne mogu da iskašljavaju (ref. na sajtu). Česta je kod bolesnika koji imaju poremećen nivo svesti.

Primena preventivnih mera je neophodna jer terapija može biti neuspešna. Primenjuje se rana mobilizacija bolesnika, monitoring i, kada je to neophodno, vežbe gutanja, da bi se izbegla aspiracija za vreme uzimanja hrane i mogućnost aspiracione pneumonije. Kod većine bolesnika sa AIMU nije neophodno uraditi radiografiju pluća, osim ukoliko nema kliničkih znakova pneumonije (Adams i sar., 2007). Bolesnici sa suspektom pneumonijom trebalo bi da budu tretirani antibioticima (Adams i sar., 2007).

Duboke venske tromboze

Duboke venske tromboze donjih ekstremiteta javljaju se kod 20–70% bolesnika sa AIMU i najčešće zahvataju hemiparetični ekstremitet (ref. na sajtu). Rana fizikalna terapija, elevacija noge, pasivne vežbe i kompresivne čarape su efektivna nemedikamentozna terapija za smanjenje rizika od nastanka ove komplikacije. Kao medikamentna preventiva koristi se heparin subkutano u dozi od 5.000 jedinica na 12 sati. Niskomolekularni heparini su takođe efikasni, a imaju i manji rizik od krvarenja u odnosu na heparin. U slučaju da se ipak razvije duboka venska tromboza, antikoagulantna terapija se primenjuje intravenozno u kontinuiranoj infuziji.

Plućna embolija

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

Dekubiti

Dekubitalne ulceracije mogu komplikovati klinički tok čak jedne petine bolesnika sa AIMU. *Za prevenciju i lečenje dekubita videti sajt.*

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PREVENCIJU I LEČENJE SOMATSKIH KOMPLIKACIJA KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
A	Male doze heparina ili niskomolekularnih heparina subkutano treba profilaktički davati bolesnicima u visokom riziku od plućne embolije i duboke venske tromboze.	I
DKP*	Incidencija venske tromboembolije može biti smanjena ranom rehabilitacijom i pokretima ekstremiteta uz kompresiju čarapama.	IV

DKP*	Infekcija koja se javi tokom bolesti kod bolesnika sa AIMU treba da se leči odgovarajućim antibioticima.	IV
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

DKP* – dobra klinička praksa

Disfagija

Orofaringealna disfagija se događa kod najviše 50% bolesnika sa AIMU. Prevalencija disfagije je najveća u akutnim stadijumima MU i opada na oko 15% u naredna tri meseca (ref. na sajtu). Disfagija je udružena sa većom incidencijom komplikacija i povećanom ukupnom smrtnošću (ref. na sajtu). Ograničavanje oralnog unosa hrane može da pogorša katabolizam koji i inače može biti udružen sa AIMU. Incidencija pothranjenosti iznosi i do 35% u toku prve dve nedelje od AIMU. Pothranjenost je prediktor lošeg funkcionalnog ishoda i povećane smrtnosti (ref. na sajtu). Za bolesnike sa produženom disfagijom mogućnosti za enteralnu ishranu uključuju plasiranje nazogastrične sonde ili perkutane endoskopske gastrostome (PEG).

6.2.2.5. Rana fizikalna terapija

Fizikalna terapija, tj. rehabilitacija bolesnika sa AIMU treba da počne što je moguće ranije o čemu se detalji mogu pogledati na sajtu.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA RANU FIZIKALNU TERAPIJU KOD BOLESNIKA SA AIMU	Stepen preporuke
A	Rehabilitacija treba da počne odmah po nastanku AIMU i da se sprovodi pod kontrolom multidisciplinarnog tima u JMU.	I
A	Bolesnici sa invaliditetom posle AIMU treba da se leče u ustanovama za rehabilitaciju.	I

7. SEKUNDARNA PREVENCIJA

7.1. Učestalost i posledice ponavljanja AIMU

Ponavljani MU je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta među bolesnicima koji su preživeli MU (Furie i sar., 2011, ESO, 2008). U proseku, jedna četvrtina svih AIMU koji se dogode svake godine predstavlja ponovljeni MU (Furie i sar., 2011). Tip ponovljenog AIMU je najčešće isti kao i prvi, mada je moguće istovremeno postojanje više uzroka MU kod jedne osobe, pa time i pojava različitih tipova AIMU (npr. aterosklerotska bolest velikih arterija u osobe sa atrijalnom fibrilacijom). Takođe, različiti tipovi AIMU imaju različitu stopu ponavljanja, pa se lakunarni infarkti ponavljaju ređe a aterotrombotski češće.

Hospitalno lečenje osoba koje su doživele ponovljeni MU je produženo, i one se nalaze u povećanom riziku od težeg invaliditeta i veće smrtnosti (Furie i sar., 2011). Ponovljeni MU povećava rizik od kognitivnog pada i funkcionalne zavisnosti (ref. na sajtu). Posle TIA i AIMU, rizik od infarkta miokarda i kardiovaskularne smrti je takođe povećan. Primena antitrombotskih lekova smanjuje rizik za novi vaskularni događaj (Furie i sar., 2011, ESO, 2008, i dr. ref. na sajtu).

Sekundarna prevencija MU ima dva aspekta: 1. primena antitrombotskih lekova, 2. optimalno lečenje vaskularnih faktora rizika.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA SEKUNDARNU PREVENCIJU AIMU	Stepen preporuke
A	Preporuka je da bolesnici posle AIMU ili TIA primaju antitrombotsku terapiju.	I
A	Ukoliko nije indikovana primena antikoagulacione terapije, bolesnici nakon AIMU ili TIA treba da su na antiagregacionim lekovima.	I

7.2. Antiagregaciona terapija

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

7.2.1. Aspirin

Acetilsalicilna kiselina ispoljava antiagregaciono dejstvo mehanizmom ireverzibilne inaktivacije ciklooksigenaze, enzima neophodnog za sintezu prostaglandina i tromboksana. Aspirin je najbolje proučen lek u sekundarnoj prevenciji AIMU. U meta-analizi placebo kontrolisanih studija sa aspirinom u sekundarnoj prevenciji MU, relativno smanjenje rizika za bilo koji tip ponovljenog MU (ishemijski ili hemoragijski) je procenjeno na 15% (95% CI, 6 do 23%) (ref. na sajtu). Pokazano je da postoji ista korist od uzimanja doza u rasponu od 50 do 1.500 mg, mada sa ograničenim dokazima za dozu < 75 mg (ref. na sajtu). Toksičnost leka je dozno zavisna, te je upotreba većih doza povezana i sa većim rizikom (ref. na sajtu).

Rezultati dve velike studije (ref. na sajtu) pokazali su da aspirin uveden u terapiju rano, 24–48 sati od nastanka AIMU, smanjuje smrtnost i stopu ponavljanja ishemijskog događaja (Furie i sar., 2011, ESO, 2008). Aspirin u dozi 100–300 mg treba rutinski uvoditi bolesnicima odmah po nastanku AIMU, osim ako postoje kontraindikacije za primenu ovog leka ili je primenjena trombolitička terapija.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA RANO UVOĐENJE ASPIRINA NAKON DOŽIVLJENOG AIMU	Stepen preporuke
A	Kod većine bolesnika aspirin treba uvesti u terapiju 24–48 sati od nastanka AIMU.	I
A	Ne savetuje se uvođenje aspirina unutar 24 sata od primene trombolize.	I
A	Aspirin ne može biti zamena za drugu urgentnu terapiju AIMU (intravenska ili intraarterijska tromboliza ili interventno uklanjanje krvnog ugruška).	I

7.2.2. Tienopiridini

Tienopiridini su selektivni antagonisti receptora za trombocitni adenzin difosfat (ADP), čime ireverzibilno inhibiraju agregaciju trombocita. Klopidogrel se lakše toleriše i dovodi do manje neželjenih efekata u odnosu na tiklopidin, koji u < 2% bolesnika dovodi do neutropenije, teškog stepena u polovine pogođenih osoba (ref. na sajtu). Klopidogrel u dnevnoj dozi od 75 mg je u CAPRIE studiji doveo do značajnog smanjenja apsolutnog rizika za kombinovani ishod AIMU od 0,5% i značajnog smanjenja relativnog rizika, u odnosu na 325 mg aspirina dnevno (ref. na sajtu). U PRoFESS studiji, koja je uporedila

efekat klopidogrela u istoj dozi sa kombinacijom aspirin + dipiridamol produženog dejstva, nije dokazano da je ova kombinacija antiagregacionih lekova inferiorna u odnosu na klopidogrel (ref. na sajtu).

Bezbednost primene klopidogrela je komparabilna sa primenom aspirina, s tim što klopidogrel ima prednost kod bolesnika sa gastrointestinalnim smetnjama i krvarenjem (ref. na sajtu). Klopidogrel je lek izbora kod bolesnika sa kontraindikacijama ili neželjenim efektima aspirina, ali bi mogao biti i posebno efikasan kod visoko rizičnih bolesnika, kao što su oni sa ranijim AIMU, perifernom arterijskom bolešću, simptomatskom koronarnom bolešću i dijabetesom (ref. na sajtu).

7.2.3. Aspirin/dipiridamol

Dipiridamol inhibira fosfodiesterazu i pojačava inhibiciju agregacije trombocita koja se odvija preko prostaciklina. Studije ukazuju da je kombinacija dipiridamol/aspirin bar isto toliko efikasna kao sam aspirin u sekundarnoj prevenciji MU (Furie i sar., 2011). Međutim, bolesnici lošije tolerišu ovu kombinaciju lekova pre svega zbog česte pojave glavobolje.

U odnosu na placebo, kombinacija aspirin 25 mg dva puta dnevno plus dipiridamol sa produženim oslobađanjem u dozi 200 mg dva puta dnevno smanjila je stopu učestalosti AIMU ili smrtnog ishoda za 33% u toku dve godine (European Stroke Prevention Study-2, ESPS-2) (ESPS group, 1987). Rezultati ESPS-2 studije su pokazali da kombinacija aspirin 25 mg dva puta dnevno plus dipiridamol sa produženim oslobađanjem u dozi 200 mg dva puta dnevno značajno smanjuje rizik za MU (37%) u odnosu na 2 x 25 mg aspirina (18%) i 2 x 200 mg dipiridamola sa produženim oslobađanjem (16%) ($p < 0,001$) (ref. na sajtu). PROFESS studija nije pokazala razliku u ponavljanim MU između bolesnika koji su primali klopidogrel i aspirin/dipiridamol sa produženim oslobađanjem, dok je kod druge grupe učestalost velikih hemoragijskih događaja bila nešto veća, ali bez dostizanja statističke značajnosti (ref. na sajtu).

7.2.4. Primena kombinacije klopidogrel plus aspirin

Efikasnost primene 75 mg klopidogrela plus 75 mg aspirina u poređenju sa 75 mg klopidogrela analizirana je u MATCH studiji, u kojoj je u preko 7.500 bolesnika u toku 3,5 godine praćena pojava primarnog kombinovanog ishoda (ishemijski MU, infarkt miokarda, vaskularna smrt) ili rehospitalizacija zbog bilo kog centralnog ili perifernog ishemijskog događaja (ref. na sajtu). Nije pokazana značajna prednost kombinovane terapije u odnosu na primenu samo klopidogrela, dok je rizik od obilnog krvarenja bio značajno povećan sa kombinovanom terapijom, sa 1,3% povećanim apsolutnim rizikom za životno ugrožavajuće krvarenje (ref. na sajtu). Ova kombinacija lekova može biti indikovana u drugim specifičnim indikacijama (nestabilna angina pectoris, Q talas-negativni infarkt miokarda, nedavni stenting).

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

7.2.5. Izbor antiagregacionog leka

Izbor leka zasniva se na relativnoj efikasnosti, bezbednosti, ceni, osobinama i preferenci bolesnika. Kombinacija aspirin/dipiridamol je nešto efikasnija nego aspirin u maloj dozi u prevenciji ponavljano MU (ref. na sajtu) i kombinovanog ishoda (MU, infarkt miokarda, smrt ili obilno krvarenje) (ref. na sajtu). Tiklopidin je nešto efikasniji nego aspirin u sekundarnoj prevenciji, ali problemi sa bezbednošću ovog leka ograničavaju njegovu primenu u kliničkoj praksi. Rizik gastrointestinalnog krvarenja ali i drugih obilnih krvarenja je veći sa aspirinom i kombinacijom aspirin/dipiridamol u odnosu na klopidogrel; ova komplikacija ne zavisi od doze aspirina (ref. na sajtu). Kod bolesnika koji ne podnose aspirin zbog alergije, astme ili gastrointestinalnih neželjenih efekata, klopidogrel je adekvatan izbor (Furie i sar., 2011). Kod bolesnika koji ne tolerišu dipiridamol zbog glavobolje, prigodna je primena aspirina ili klopidogrela. Kombinacija aspirin plus klopidogrel može biti primerena kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima ili skorašnjim vaskularnim stentom (Furie i sar., 2011).

Bolesnici sa prvim ili ponavljanim MU su neretko već na antiagregacionoj terapiji. Nažalost, kliničke studije ne pružaju dokaz da prelazak sa jednog na drugi antiagregacioni lek smanjuje rizik sledstvenih

ishemijskih događaja. Ukoliko bolesnik doživi ponovni MU i pored antitrombotske terapije, treba ponovo evaluirati patofiziološku osnovu MU i faktore rizika.

7.2.6. Novi antiagregacioni lekovi (detalje videti na sajtu)

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

7.3. Antikoagulantna terapija

7.3.1. Antikoagulantna terapija u ranoj fazi nastanka AIMU

Studije koje su analizirale intravensko davanje heparinoida, subkutanog niskomolekularnog heparina ili subkutanog heparina nisu pokazale korist od davanja ovih lekova, bilo u smislu uticaja na ishod AIMU, bilo smanjenja učestalosti ponovljenih AIMU (ref. na sajtu). Izvesni pozitivni efekti bili su nadjačani značajno većim brojem hemoragijskih komplikacija (ref. na sajtu). Podgrupa bolesnika kod koje je zabeležena izvesna korist od parenteralno primenjenog danaparoida (heparinoida) bili su oni sa AIMU usled ateroskleroze velikih arterija (ref. na sajtu).

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

7.3.2. Antikoagulantna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU

Više velikih kliničkih istraživanja dokazalo je efikasnost oralne antikoagulantne terapije u prevenciji tromboembolizma, uključujući i rizik od ponovnog AIMU kod bolesnika sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom i skorašnjim AIMU (ref. na sajtu). Mehanizam delovanja varfarina zasniva se na inhibiciji sinteze biološki aktivnih formi faktora koagulacije zavisnih od vitamina K (II, VII, IX i X). Relativno smanjenje rizika za AIMU kod adekvatne primene varfarina u bolesnika sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom je 68% (Furie i sar., 2011). Optimalni intenzitet terapije se postiže sa ciljnom vrednošću INR od 2,5 i poželjnim rasponom od 2 do 3. Za bolesnike sa mehaničkom prostetičkom valvulom, ciljni INR iznosi 3,0, sa poželjnim rasponom od 2,5 do 3,5. Efikasnost oralne antikoagulantne terapije značajno pada ako je INR < 2, dok INR > 4 povećava rizik ozbiljnog krvarenja (ref. na sajtu).

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

Nema dokaza koji bi podržavali primenu oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AIMU koji nije kardioembolijskog porekla (Furie i sar., 2011, ESO, 2008).

Posebne napomene

- Ne postoje podaci o tome koje je optimalno vreme za započinjanje oralne antikoagulantne terapije u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom nakon što su doživeli AIMU ili TIA.
- Kod bolesnika koji dožive AIMU ili TIA, uprkos adekvatnoj primeni oralne antikoagulantne terapije, ne postoje podaci koji ukazuju da povećanje intenziteta terapije ili dodavanje antiagregacionog leka dodatno smanjuju rizik od daljih ishemijskih događaja. Naprotiv, oba postupka značajno povećavaju rizik od krvarenja.
- Bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom i prethodnom AIMU ili TIA nalaze se pod povećanim rizikom od MU ukoliko se oralna antikoagulantna terapija privremeno prekine (npr. pre planiranih hirurških intervencija). Primena „terapije premošćavanja“ („bridging therapy“) sa intravenskim heparinom ili niskomolekularnim heparinom u ovim situacijama je kompleksna i dalje kontroverzna. Terapija premošćavanja se preporučuje kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom koji su pod posebno velikim rizikom, definisanim kao MU ili TIA u poslednja tri meseca, CHADS₂ skor 5–6 (videti u 5. *Primarna prevencija*), mehanička valvula ili reumatska bolest zalistaka (ref. na sajtu).
- Kod starijih bolesnika sa leukoarajozom rizik od intrakranijalnog krvarenja pri primeni oralne antikoagulantne terapije je povećan (Furie i sar., 2011).
- Postoje neki dokazi da antikoagulantna terapija osim kod kardioembolijskog AMU može biti korisna i u sledećim specifičnim okolnostima:
 - aterom luka aorte,
 - fuziformna aneurizma bazilarne arterije,
 - disekcija vratnih arterija (*nivo dokaza B, stepen preporuke IIa*),
 - definisane koagulopatije: deficit proteina S, proteina C, rezistencija aktiviranog proteina C,
 - cerebralna venska tromboza (*nivo dokaza B, stepen preporuke IIa*),
 - sindrom antifosfolipidnih antitela (*nivo dokaza B, stepen preporuke IIa*).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU ORALNE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
A	Oralna antikoagulantna terapija (INR ciljano 2,5; raspon 2,0–3,0) indikovana je nakon AIMU udruženog sa atrijalnom fibrilacijom, bilo paroksizmalnog ili permanentnog tipa.	I
	Postoji povećan rizik od krvarenja kod bolesnika sa izvesnim bolestima i stanjima (padovi, epilepsija, teška demencija, loša komplijansa, gastrointestinalno krvarenje).	
A	Starije životno doba samo po sebi nije kontraindikacija za oralnu antikoagulantnu terapiju.	I
A	Ukoliko postoje kontraindikacije za oralnu antikoagulantnu terapiju, bolesnici s atrijalnom fibrilacijom se mogu lečiti aspirinom.	I
B	Kombinacija aspirin i klopidogrel nosi rizik od krvarenja koji je sličan varfarinu, te se ne preporučuje bolesnicima koji imaju hemoragijske kontraindikacije za primenu antikoagulanata.	III

C	Kod bolesnika s atrijalnom fibrilacijom i velikim rizikom za AIMU (prethodni AIMU ili TIA u poslednja tri meseca, CHADS ₂ skor 5 ili 6, mehanička valvula ili reumatska bolest zalistaka) koji zahtevaju privremeno prekidanje oralne antikoagulantne terapije, ima indikacija za primenu „terapije premošćavanja“ sa subkutanom niskomolekularnim heparinom.	IIa
B	Bolesnike s ishemijskim MU ili TIA u slučaju razvoja akutnog infarkta miokarda komplikovanog muralnim trombotom u levoj komori, dokazanog ehokardiografijom ili drugim metodama, treba lečiti oralnom antikoagulantnom terapijom sa ciljnim INR 2,5 (raspon INR 2,0–3,0) bar tri meseca.	I
B	Za bolesnike sa prethodnim AIMU ili TIA koji su u sinusnom ritmu, ali imaju kardiomiopatiju sa sistolnom disfunkcijom definisanom kao ejekciona frakcija leve komore ≤ 35%, korist od upotrebe varfarina nije utvrđena.	IIb
B	Oralna antikoagulantna terapija (INR 2,0–3,0), aspirin (100 mg), klopidogrel (75 mg) ili kombinacija aspirin (25 mg dva puta dnevno) sa dipiridamolom produženog dejstva (200 mg dva puta dnevno) može se primeniti u cilju prevencije ponovljenih ishemijskih događaja u bolesnika sa prethodnim ishemijskim MU ili TIA i kardiomiopatijom.	IIb
C	Za bolesnike sa ishemijskim MU ili TIA koji imaju reumatsku bolest mitralne valvule, sa ili bez atrijalne fibrilacije, indikovana je dugotrajna oralna antikoagulantna terapija sa ciljnim INR od 2,5 (raspon 2,0 – 3,0).	IIa
B	Bolesnici sa ishemijskim MU ili TIA i mehaničkom prostetičkom srčanom valvulom treba da primaju doživotnu oralnu antikoagulantnu terapiju sa ciljnim INR od 3,0 (raspon 2,5 – 3,5).	I
B	Za bolesnike sa IMU ili TIA i ekstrakranijalnom karotidnom ili vertebralnom arterijskom disekcijom, indikovana je antitrombotska terapija bar 3–6 meseci.	IIa
B	Za bolesnike sa IMU ili TIA i ekstrakranijalnom karotidnom ili vertebralnom arterijskom disekcijom relativna efikasnost antigregacione terapije u odnosu na antikoagulantnu je nepoznata.	IIb
C	Za bolesnike sa simptomatskom disekcijom karotidne i vertebralne arterije koji nastave da doživljavaju ponavljane AIMU ili TIA uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji, može se razmatrati endovaskularna terapija (stenting) ili hirurško lečenje.	IIb

7.3.3. *Novi antikoagulantni lekovi (videti na sajtu)***7.4. Terapija arterijske hipertenzije u sekundarnoj prevenciji AIMU**

Nakon AIMU i TIA trebalo bi pratiti i redukovati TA. Smanjenje TA smanjuje rizik za AIMU 30–40% (ref. na sajtu). Apsolutni nivo redukcije nije jasno definisan i trebalo bi ga određivati individualno. Postoji korist već sa redukcijom pritiska od 10/5 mmHg. Međutim, TA ne bi trebalo obarati intenzivno kod bolesnika sa hemodinamskim AIMU, niti kod onih koji imaju bilateralnu karotidnu stenozu.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA LEČENJE HIPERTENZIJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
A	Lečenje hipertenzije je obavezan deo sekundarne prevencije IMU. Krvni pritisak treba meriti redovno.	I
A	Optimalna terapija hipertenzije nije definisana. Prema raspoloživim podacima, preporučuje se upotreba diuretika ili kombinacija diuretik + ACE inhibitor.	I

7.5. Terapija dijabetesa melitusa u sekundarnoj prevenciji AIMU

Pokazano je da u grupi bolesnika koji su dobijali antidijabetesnu terapiju pioglitazonom postoji smanjenje fatalnog i nefatalnog MU ($p = 0,0085$) i smanjenja kombinovanog kardicerebrovaskularnog mortaliteta ($p = 0,0467$) (ref. na sajtu).

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

DKP* – dobra klinička praksa

7.6. Terapija dislipidemije u sekundarnoj prevenciji AIMU

Studija Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) pokazala je da terapija atorvastatinom u dozi od 80 mg dnevno redukuje učestalost ponovljenog AIMU (ref. na sajtu). Rezultati Hearth Protection studija ukazuju na to da simvastatin u dozi od 40 mg dnevno smanjuje učestalost vaskularnih događaja kod bolesnika sa prethodnim MU i učestalost AIMU kod bolesnika sa drugim vaskularnim bolestima (ref. na sajtu). Nijedna studija nije procenjivala efikasnost u različitim subtipovima MU, a SPARCL nije uključila bolesnike sa kardioembolijskim MU. Kod bolesnika koji su već na statinu ukidanje tog leka u akutnoj fazi MU može biti udruženo sa povećanim rizikom smrti i funkcionalne zavisnosti (ref. na sajtu). Uvođenje statinske terapije posle AIMU savetuje se u prvih 48 sati.

Terapija statinima se u principu dobro toleriše, uz nešto češću pojavu povećanih vrednosti jetrinih enzima i vrednosti kreatin kinaze (ref. na sajtu).

Statini ispoljavaju brojna vazoprotektivna svojstva, uključujući stabilizaciju funkcije endotela, profibronolitičke, imunomodulatorne i antioksidantne efekte (ref. na sajtu).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU STATINA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
B	Terapija statinima sa intenzivnim hipolipemijskim efektom preporučuje se za smanjivanje rizika od AMU i kardiovaskularnih događaja među bolesnicima sa AIMU ili TIA koji imaju znake ateroskleroze, LDL holesterol > 2,6 mmol/L i bez poznate koronarne bolesti.	I
A	Bolesnici sa AIMU ili TIA sa povišenim nivoom holesterola ili bolešću koronarnih arterija treba da budu lečeni statinima i prema odgovarajućim preporukama.	I
B	Bolesnici sa AIMU ili TIA sa niskim HDL mogu biti razmatrani za lečenje niacinom ili gemfibrozilom.	Iib

7.7. Hormonska supstitucionna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU

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

7.8. Prestanak pušenja u sekundarnoj prevenciji AIMU

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

7.9. Hirurške metode u sekundarnoj prevenciji AIMU

7.9.1. Karotidna endarterektomija (KEA) u sekundarnoj prevenciji AIMU

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

Tri glavne prospektivne randomizovane kliničke studije koje su uključile > 3.000 simptomatskih osoba, dokazale su superiornost lečenja sa KEA uz medikamentnu terapiju u odnosu na samo primenjenu medikamentnu terapiju u bolesnika sa visokostepenom (> 70% na angiografiji) ipsilateralnom aterosklerotskom karotidnom stenozom (ref. na sajtu). Analiza rezultata NASCET studije potvrdila je apsolutno smanjenje rizika za AIMU od 6,5 % u ovako lečenih bolesnika. Kontroverze ostaju oko koristi operativnog lečenja simptomatskih bolesnika sa stenozom od 50–69%, koje može biti opravdano ako postoji mali operativni i rizik od anestezije, a intervenciju vrši hirurg sa odličnim operativnim sposobnostima i perioperativnim morbiditetom i mortalitetom < 6% (ref. na sajtu).

Posebne napomene

- Gradiranje stepena stenozе treba vršiti prema NASCET kriterijumima (ESO, 2008).
- Aspirin u dozi od 81 do 325 mg dnevno preporučuje se pre KEA i može se nastaviti potom neograničeno.
- Stariji bolesnici (> 75 godina) bez drugih ozbiljnih komorbiditeta imaju korist od KEA (ESO, 2008).

- Postoje podaci koji ukazuju na to da je korist od KEA manja kod žena, koje su u većem riziku od komplikacija kao što su mortalitet i neurološki morbiditet posle operacije i rekurentna karotidna stenoza (ref. na sajtu).
- Optimalno vreme za KEA posle neurološkog događaja je kontroverzno pitanje, s tim što je najveća korist od intervencije zabeležena kod bolesnika sa blagim MU ili TIA u okviru dve nedelje od događaja (rana revaskularizacija) (ref. na sajtu).
- Bolesnike sa malobrojnim faktorima rizika koji se klinički prezentuju samo tranzitornim gubitkom vida (amaurosis fugax) bolje je lečiti medikamentno. Bolesnike sa teškom karotidnom stenozom i visokorizičnim profilom treba razmatrati za KEA (ESO, 2008).
- Bolesnici sa blagom do umerenom intrakranijalnom stenozom i teškom ekstrakranijalnom stenozom su idealni kandidati za KEA.
- Bolesnici sa leukoarajozom su pod većim perioperativnim rizikom (ref. na sajtu).
- Korist od KEA je manja kod bolesnika sa lakunarnim MU (ref. na sajtu).
- Okluzija kontralateralne karotidne arterije je povezana sa većim perioperativnim rizikom.

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA KAROTIDNU ENDARTEREKTOMIJU U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
A	Konvencionalna angiografija ili jedna od sledećih dijagnostičkih procedura (ultrasonografija, magnetna angiografija ili kompjuterizovana tomografska angiografija) mogu se primeniti radi detektovanja i kvantifikovanja stenoze karotidne arterije.	I
A	Za bolesnike sa skorašnjom TIA ili AIMU u okviru 6 meseci i ipsilateralnom teškom (70–99%) karotidnom stenozom, KEA se preporučuje ukoliko je rizik perioperativnog morbiditeta i mortaliteta procenjen na < 6%.	I
B	Svim bolesnicima sa karotidnom stenozom, bez obzira na stepen stenoze, koji su doživeli TIA ili AIMU, preporučuje se optimalna medikamentna terapija koja treba da uključi antiagregacione lekove (aspirin 75–325 mg dnevno, ili klopidogrel 75 mg dnevno, ili kombinacija aspirin/ dipiridamol produženog oslobađanja (25 + 200 mg dva puta dnevno), statine i modifikaciju vaskularnih faktora rizika, kao što je navedeno u vodiču.	I
A	Navedeni lekovi imaju prednost u odnosu na kombinaciju aspirin + klopidogrel.	III
A	Za bolesnike sa skorašnjom TIA ili ishemijskim MU u okviru 6 meseci i ipsilateralnom umerenom (50–69%) karotidnom stenozom, KEA se preporučuje u zavisnosti od specifičnih osobina bolesnika (uzrast, pol i komorbiditeti), ali samo ako je rizik perioperativnog morbiditeta i mortaliteta < 3%.	I
A	Kada je stepen karotidne stenoze < 50%, nema indikacija za karotidnu revaskularizaciju bilo KEA ili KAS.	III
B	Kada je KEA indikovana kod bolesnika sa TIA ili MU, operacija u okviru 2 nedelje je opravdanija nego odlaganje operacije, sem ako ne postoji kontraindikacija za ranu revaskularizaciju.	IIa

B	Optimalna medikamentna terapija koja treba da uključi antiagregacione lekove, statine i modifikaciju vaskularnih faktora rizika, preporučuje se svim bolesnicima sa karotidnom stenozom i TIA ili AIMU kao što je navedno u vodiču.	I
---	---	---

7.9.2. Ekstrakranijalno-intrakranijalne anastomoze

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA EKSTRAKRANIJALNO-INTRAKRANIJALNO PREMOŠĆAVANJE U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
A	Kod bolesnika sa simptomatskom ekstrakranijalnom karotidnom bolešću, bilo karotidnom okluzijom ili stenozom karotidne arterije distalno od bifurkacije, nije pokazana korist od ekstrakranijalno/intrakranijalnog hirurškog premošćavanja, te se ova procedura rutinski ne preporučuje.	III

(The EC/IC Bypass Study Group, 1985, Furie i sar., 2011)

7.9.3. Karotidna angioplastika i stentovanje (KAS)

Karotidni stenting (KAS) je u odnosu na KEA manje invazivna metoda, ali se njeni dugotrajni efekti još ne znaju. Preporuke za primenu KAS u sekundarnoj prevenciji AIMU su prikazane u tabeli (Wholey i sar., 2000, Phatouros i sar., 2000).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA PRIMENU KAROTIDNE ANGIOPLASTIKE I STENTOVANJA U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI AIMU	Stepen preporuke
B	KAS je indikovao kao alternativa KEA za simptomatske osobe sa prosečnim ili niskim rizikom komplikacija udruženim sa endovaskularnom intervencijom kada je dijametar lumena unutrašnje karotidne arterije smanjen na > 70% prema neinvazivnom imidžingu (ultrazvuk) ili > 50% prema angiografiji.	I
B	KAS može biti indikovao među bolesnicima sa teškom (> 70%) simptomatskom stenozom kod kojih je stenoza nepristupačna za hiruršku intervenciju, prisutni su komorbiditeti koji značajno povećavaju rizik operacije ili postoje druge specifične okolnosti kao što je zračenjem indukovana stenoza, restenoza posle KEA, prethodna operacija na strukturama vrata, visoko locirana stenoza (iznad C2 nivoa), kontralateralna karotidna okluzija.	I Ib
B	U pomenutim okolnostima KAS treba izvoditi ako je periproceduralni morbiditet ili mortalitet operatera 4–6%.	IIa
C	Pre i minimum 30 dana posle KAS preporučuje se dualna antiagregaciona terapija aspirinom 81–325 mg i klopidogrelom 75 mg.	IV

7.9.4. Ekstrakranijalna vertebrobazilarna bolest

Bolesnici sa okluzivnom bolešću proksimalnih i cervikalnih segmenata vertebralnih arterija su u relativno visokom riziku za ishemijski događaj. Rizik rekurentnog MU u prvih sedam dana je veći u odnosu na rizik kod bolesnika sa nedavno dijagnostikovanom simptomatskom karotidnom stenozom (Wityk i sar., 1998, Flossmann i sar., 2003).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA SEKUNDARNU PREVENCIJU AIMU KOD BOLESNIKA SA EKSTRAKRANIJALNOM VERTEBROBAZILARNOM BOLEŠĆU	Stepen preporuke
B	Optimalno medikamentno lečenje bolesnika sa stenozom vertebralne arterije podrazumeva antiagregacionu terapiju, primenu statina i modifikaciju vaskularnih faktora rizika, kako je ranije navedeno u vodiču.	I
C	Endovaskularno i hirurško lečenje bolesnika sa ekstrakranijalnom vertebralnom stenozom se može razmatrati kod bolesnika koji imaju simptome uprkos adekvatnoj medikamentnoj terapiji.	I Ib

7.9.5. Intrakranijalna ateroskleroza

Bolesnici sa simptomatskom intrakranijalnom stenozom su u povećanom riziku od ponavljanog MU, koji se za stenozu $\geq 70\%$ procenjuje na 19% u teritoriji stenozirane arterije u prvih godinu dana praćenja (ref. na sajtu). WASID studija, koja je poredila terapiju aspirinom u dozi od 1.300 mg dnevno sa terapijom varfarinom kod simptomatskih bolesnika sa stenozom srednje moždane arterije, intrakranijalnog segmenta vertebralne arterije i bazilarne arterije, prevremeno je prekinuta zbog neželjenih efekata oralne antikoagulantne terapije (ref. na sajtu). Studija nije pokazala bitnu razliku između grupa u odnosu na primarni ishod: ishemijski MU, moždano krvarenje i vaskularna smrt (ref. na sajtu).

Nivo dokaza	PREPORUKE ZA SEKUNDARNU PREVENCIJU AIMU KOD BOLESNIKA SA INTRAKRANIJALNOM ATEROSKLEROZOM	Stepen preporuke
B	Za bolesnike sa MU ili TIA usled 50–99% stenoze velikih intrakranijalnih arterija, antiagregaciona terapija aspirinom ima prednost u odnosu na oralnu antikoagulantnu terapiju varfarinom.	I
B	Optimalna doza aspirina za ovu populaciju bolesnika nije utvrđena, te se preporučuje da bude u rasponu od 100 do 300 mg dnevno.	I
B	Za bolesnike sa MU ili TIA usled 50–99% stenoze velike intrakranijalne arterije, korisno je održavanje TA na $< 140/90$ mmHg i ukupnog holesterola na nivou ispod 5,2 mmol/L.	I Ib
C	Za ove bolesnike korist angioplastike i/ili plasiranja stenta je nepoznata i smatra se istraživačkom metodom.	I Ib
B	Za bolesnike sa MU ili TIA usled 50–99% stenoze velikih intrakranijalnih arterija, ekstrakranijalno/intrakranijalno hirurško premošćavanje se ne preporučuje.	III

TA – krvni pritisak

7.10. Dijetetski režim u sekundarnoj prevenciji AIMU

Videti na sajtu.

7.11. Poremećaji disanja povezani sa spavanjem u sekundarnoj prevenciji AIMU

Videti na sajtu.

7.12. Terapija prolaznog foramena ovale u sekundarnoj prevenciji AIMU

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

... I NA KRAJU

Svrha ovog vodiča je da pomogne lekaru koji se bavi lečenjem i ispitivanjem bolesnika sa moždanim udarom, da mu da osnovne smernice u pristupu bolesniku, koje su proverene dokazima dobre kliničke prakse. Međutim, i pored velikog broja poznatih činjenica, postoji još veći broj otvorenih pitanja i dilema sa kojima se lekar praktičar susreće. Navedena pravila i preporuke su opšte i važe za najveći broj bolesnika, ali ne smemo zaboraviti da svaki bolesnik zahteva individualni pristup.

APENDIX

Tekst su pisali

Editori: prof. dr Nadežda Šternić, rukovodilac radne grupe i prof. dr Ljiljana Bumbaširević, sekretar radne grupe. Dopuna, korekcija, i usaglašavanje svih tekstova i poređenje činjenica (preporuka) sa trenutno važećim svetskim vodičima.

Doc. dr Milena Šantrić: Definicija, Klasifikacija, Epidemiologija, Faktori rizika

Dr Dragana Nalić – Urgentno zbrinjavanje i Prehospitalne terapijske mere

Prof. dr Ranko Raičević – Etiologija, Patofiziologija, Klinička simptomatologija, Lečenje komplikacija od strane nervnog i ostalih sistema

Prof. dr Marija Žarkov – Tranzitorni ishemijski atak

Prof. dr Miroslava Živković – Jedinice za moždani udar, Opšte terapijske mere

Prof. dr Gordana Tončev – Lečenje faktora rizika u sekundarnoj prevenciji

Doc. dr Dejana Jovanović – Dijagnostički postupak, Rekanalizacija krvnog suda

Ass. dr Aleksandra M. Pavlović – Primarna i sekundarna prevencija

8. LITERATURA

1. Adams HP Jr, Del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655–711.
2. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008;196:489–496.
3. 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.
4. Biller J, Ferro J (eds). Evidence based management of stroke. Gutenberg Press Ltd. Malta 2011.
5. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H-J; on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337.
6. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A Scientific Statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*, 2009;40:2276–2293.
7. European Stroke Executive Committee and the Eusi Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311–337.
8. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Paresch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Stroke* 2011;42(1):227–76.
9. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hard RG, Hunchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, and Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Stroke* 2011;42:517–584.
10. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Stroke: diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. Available: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG68NICEGuideline.pdf.
11. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and The ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
12. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, Update January 2009.

NAPOMENA: Vodič sadrži ukupno 141 referencu koje zbog potrebe prostora štampe nisu navedene u tekstu već se nalaze na veb sajtu.



**Agencija za akreditaciju
zdravstvenih ustanova Srbije**
Dr Subotića 5, 11000 Beograd
Tel. 011 71 51 722
Fax: 011 71 51 724
E-mail: office@azus.gov.rs