



Crna Gora

Ministarstvo zdravlja



AKUTNI ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR

Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse

Podgorica | 2012.



Crna Gora

Ministarstvo zdravlja

AKUTNI ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR

Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse

Podgorica, 2012.

Projekat unapređenja sistema zdravstva u Crnoj Gori
finansira Svjetska banka

Akutni ishemijski moždani udar

Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Crne Gore

Radna grupa za izradu kliničkih protokola i smjernica
i razvoj sistema osiguranja kvaliteta

Predsjednik Radne grupe:
Akademik prof. dr Goran Nikolić

Radna grupa za izradu smjernica:
Dr Mirjana Čukić
Dr Jevto Eraković
Prof. dr Goran Nikolić

ISBN 0-000-00000-0

Štampa: XXXXXXXXXXXXXXXX

Tiraž: 500 primjeraka

Tehnička priprema i dizajn: Aleksandar Klimović

© 2012 Ministarstvo zdravlja Crne Gore

Uvodna riječ



Projekat unapređenja sistema zdravstva u Crnoj Gori, finansiran sredstvima Svjetske banke, obuhvata komponentu unapređenja kvaliteta zdravstvene zaštite, kao i izradu i implementaciju kliničkih smjernica i protokola.

Kliničke smjernice (vodiči dobre prakse) su sistematski razvijeni dokazi koji pomažu ljekarima i pacijentima u donošenju odluka o odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti u specifičnoj kliničkoj situaciji. Njihov cilj je ostvarivanje dobrobiti, kako za korisnike i pružaoce zdravstvene zaštite, tako i za zdravstveni sistem u cjelini.

Radna grupa za izradu kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta je odabrala teme i imenovala radne grupe za izradu protokola i smjernica za bolesti i stanja koje su našoj zemlji od najvećeg, ne samo zdravstvenog nego i socijalno-ekonomskog značaja. Osnovni zadatak njihove izrade je predstavljanje najnovijih rezultata naučnih istraživanja u oblasti medicinskih nauka iz podataka dobijenih pretragom literature („*evidence based medicine*” - medicina zasnovana na dokazima), a u kontekstu specifičnosti zdravstvenog sistema Crne Gore, kako bi se obezbijedila njihova implementacija u našem sistemu zdravstvene zaštite.

Stručnu i tehničku podršku Radnoj grupi za izradu kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta pružili su Ministarstvo zdravlja, Klinički centar Crne Gore i konsultanti Svjetske banke angažovani u okviru Projekta.

Inicijalno je pripremljeno dvanaest vodiča. Razvijanje novih i revidiranje postojećih predstavljaće kontinuiran proces, kako bi se obuhvatile različite oblasti medicine i zdravstvene zaštite, u skladu sa najnovijim naučnim saznanjima i dokazima.

Izrada nacionalnih vodiča u Crnoj Gori predstavlja pionirski posao, obavljen uz entuzijizam i posvećenost svih učesnika. Izražavam nadu da će smjernice svoj puni i pravi doprinos ostvariti onda kad zažive u svakodnevnoj praksi, čime će unaprijediti kvalitet zdravstvene zaštite i stvoriti uslove da njihovi ishodi budu korisni i isplativi. Na taj način približićemo se jednom od bazičnih ciljeva reforme sektora zdravstva da u fokusu uvijek bude pacijent i njegove potrebe.

Ministar

DOC.DR MIODRAG RADUNOVIĆ

Sadržaj

1	Uvod	7
2	Faktori rizika	9
3	Patofiziologija	10
4	Klinička simptomatologija	10
5	Dijagnostički postupak	15
6	Hospitalno liječenje	23
7	Prevenција AIMU	31
8	Literatura	34

1 Uvod

Akutni moždani udar (AMU) je bolest koja je treći po redu uzrok smrti u svijetu, odmah iza kardiovaskularnih i malignih oboljenja. 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 socio-ekonomski problem. Takođe, vaskularna bolest mozga je i drugi uzrok demencije po učestalosti, odmah iza Alchajmerove bolesti, najčešći uzrok epilepsije kod starijih i čest uzrok depresije.

Cilj Smjernica za AIMU je standardizacija dijagnostičkog i terapijskog postupka kod bolesnika sa AIMU. Svaka preporuka, data u smjernicama, stepenovana je rimskim brojevima (I, IIa, IIb, III), u zavisnosti od toga koji nivo dokaza je poslužio za klasifikaciju:

<i>Preporuka</i>	<i>Definicija</i>
Klasa I	Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna
Klasa II	Stanja gdje su mišljenja i dokazi suprotstavljeni
Klasa IIa	Procjena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti
Klasa IIb	Primjenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza
Klasa III	Stanja za koje postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primjenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna
Klasa IV	Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu eksperata

<i>Nivo dokaza</i>	
Nivo dokaza A	Dokazi iz meta-analiza multicentričnih, dobro dizajniranih kontrolisanih studija. Randomizirane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija).
Nivo dokaza B	Dokazi iz najmanje jedne, dobro dizajnirane, eksperimentalne studije. Randomizirane studije sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije).
Nivo dokaza C	Konsenzus eksperata

1.1 Definicija

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

1.2 Klasifikacija

U zavisnosti od mehanizma nastanka AMU se može klasifikovati kao:

- a) Akutni ishemijski moždani udar (AIMU), koji je posljedica okluzije krvnog suda, bilo trombozom ili embolijom, koji je značajno češći i javlja se kod 75–80% bolesnika.
- b) Akutni hemoragijski MU: intracerebralna (ICH) ili subarahnoidalna hemoragija (SAH), a koji se javlja u preostalih 20–25% bolesnika.
- c) Cerebralne venske tromboze.
- d) Infarkti kičmene moždine.

1.3 Epidemiologija

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

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

Mortalitet varira od oko 65 do 270 smrtnih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje. Najveći stepen mortaliteta prisutan je u prvih mjesec dana bolesti i iznosi čak do 22,9% .

U Crnoj Gori ne postoje podaci o broju oboljelih od moždanog udara, niti o procentu mortaliteta jer ne postoji nacionalni registar oboljelih. Od moždanog udara češće obolijevaju muškarci, ali je smrtnost veća kod žena, što se može objasniti činjenicom da žene žive duže. 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. Oko polovine svih preživjelih se vrati nekoj vrsti zaposlenja, a oko 20–30% nije sposobno za preživljavanje bez pomoći drugog lica. Osim što ovo dramatično remeti život u porodici i okruženju bolesnika, to predstavlja i veliko materijalno opterećenje za društvenu zajednicu, pa se računa da troškovi liječenja jednog bolesnika sa AMU tokom čitavog njegovog života (računajući hospitalizaciju, rehabilitaciju, odsustvovanje sa posla) iznose od 59.800 do 230.000 \$

2 Faktori rizika

Faktori rizika za nastanak AIMU se dijele na:

A. faktore rizika na koje se ne može uticati;

B. faktore rizika na koje se može uticati.

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

- **pol** – muškarci obolijevaju češće nego žene, ali je smrtnost veća kod žena jer žene žive duže;
- **starost** – AIMU značajno raste sa godinama starosti; rizik od novog AIMU duplira se u svakoj novoj dekadi života poslije 55. godine;
- **rasa i etnička pripadnost** – pripadnici crne rase pokazali su gotovo dva puta veću učestalost AIMU u odnosu na pripadnike bijele rase;
- **hereditet** – pozitivna porodična anamneza povezana je sa povišenim rizikom od AIMU.

B. Faktori rizika na koje se može uticati mogu se podijeliti na:

1. Faktore rizika koji su dobro dokumentovani;

2. Na potencijalne faktore rizika koji su manje dokumentovani.

1. U dobro dokumentovane faktore rizika ubrajaju se:

- **hipertenzija** – osobe koje imaju arterijsku hipertenziju imaju tri puta veći rizik od AIMU, a terapija hipertenzije redukuje rizik od nastanka AIMU za 36–42%;
- **dijabetes melitus i poremećaji glikoregulacije (hiperinsulinemija i insulin rezistencija)** – incidencija AIMU raste sa povećanjem glikemije tako da je dva puta veća kod dijabetičara u odnosu na bolesnike sa graničnim vrijednostima glikemije;
- **pušenje cigareta** – povezano je sa 50% većim rizikom od AIMU;
- **dislipidemija** – korekcija ovog poremećaja lijekovima znatno redukuje rizik od AIMU;
- **fibrilacija pretkomora** – smatra se da je 20% AIMU uzrokovano embolizacijom kardiogenog porijekla; fibrilacija pretkomora je veoma značajan faktor rizika jer je odgovorna za nastanak gotovo 50% AIMU;
- **drugi kardiološki poremećaji** - (dilatativna kardiomiopatija, prolaps mitralne valvule, endokarditis, vještačke valvule, intrakardijalni kongenitalni defekti, akutni infarkt miokarda itd).

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

- **gojaznost** – definisana kao indeks telesne mase veći od 30 kg/m², predisponira pojavu AIMU;
- **fizička inaktivnost;**
- **način ishrane;**
- **zloupotreba alkohola;**
- **supstituciona terapija hormonima** – povezana je sa povećanim rizikom od AIMU;
- **upotreba oralnih kontraceptiva** – takođe je povezana sa povećanim rizikom od AIMU pa se njihova upotreba ne savjetuje, ako već postoje drugi faktori rizika.

3 Patofiziologija

Smanjeno snabdijevanje krvlju pojedinih regiona mozga, koje može biti posljedica zapašenja krvnog suda ili hipoperfuzije, dovodi do smrti neurona u zoni infarkta u roku od nekoliko minuta.

Regija koja okružuje infarktnu zonu naziva se penumbra i u njoj su neuroni afunkcionalni, ali još uvijek viabilni.

Cilj svih terapijskih pokušaja u liječenju AIMU je održavanje viabilnosti ovih neurona.

Međutim, nepovoljne okolnosti dovode do transformacije neurona penumbre u infarkt usled sekundarnog neuronalnog oštećenja.

4 Klinička simptomatologija

AIMU je bolest koju karakteriše nagli početak i brzi razvoj fokalnih neuroloških simptoma. Značajno ređe se simptomatologija razvija sporo, progredijentno ili stepenasto. Simptomatologija zavisi od toga koji krvni sud je zahvaćen infarktom.

Najčešća klinička simptomatologija kod bolesnika sa AIMU:

1. Lijeva (dominantna hemisfera) – hemisferni ili kortikalni infarkti

- Afazija;

- Desnostrana hemipareza (plegija);
- Desnostrani gubitak senzibiliteta;
- Desnostrani prostorni neglekt;
- Desnostrana homonimna hemianopsija;
- Poremećaj konjugovanog pogleda udesno (devijacija glave i bulbusa ulijevo, bolesnik gleda u žarište).

2. Desna (nedominantna hemisfera) – hemisferni ili kortikalni infarkti

- Ljevostrana hemipareza (plegija);
- Ljevostrani gubitak senzibiliteta;
- Ljevostrani prostorni neglekt;
- Ljevostrana homonimna hemianopsija;
- Poremećaj konjugovanog pogleda ulijevo (devijacija glave i bulbusa udesno, bolesnik gleda u žarište).

3. Subkortikalni infarkti hemisfera ili moždanog stabla

- Čista motorna ili čista senzitivna hemipareza (plegija);
- Dizatrija, uključujući i sindrom dizatrije sa nespretnom rukom;
- Ataksična hemipareza
- Nema nenormalnosti kognitivnih funkcija, govora i vida.

4. Infarkti moždanog stabla

- Motorni ili senzorni gubitak u sva četiri ekstremiteta
- Alterni sindromi
- Poremećaj konjugovanog pogleda
- Nistagmus
- Ataksija
- Dizatrija
- Disfagija

5. Infarkti malog mozga

- Ipsilateralna ataksija ekstremiteta
- Ataksija hoda i stajanja

U zavisnosti od vremena trajanja MU se dijeli na:

1. Tranzitorni ishemijski atak

2. AIMU

TIA i AIMU imaju iste patofiziološke mehanizme nastanka, dijele istu dijagnostičku evaluaciju i tretman, kao i mjere primarne i sekundarne prevencije. Otuda se preporuke za TIA i tzv. mali MU (minor stroke, NIHSS ≤ 4) ne razlikuju značajno u aktuelnim vodičima.

1. *Tranzitorni ishemijski atak*

Prolazna je epizoda neurološke disfunkcije uzrokovana fokalnom ishemijom mozga, kičmene moždine ili retine, bez trajnog oštećenja mozga u trajanju do 60 minuta.

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 zona u mozgu bolesnika koji su imali tranzitorni ishemijski atak koji je trajao duže od 60 minuta. „*Kreščendo TIA*“ je termin za dva ili više ataka u okviru 24 sata i ovakvo stanje zahtijeva 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 mjesec dana).

Za vrijeme TIA naglo nastaje fokalni neurološki deficit, a simptomi su najčešće negativni, tj. predstavljaju gubitak funkcije (monokularni gubitak vida, hemipareze, disfazije, itd.).

Rizik od MU nakon TIA je najveći za vrijeme 24–48h od incidenta i iznosi do 5%; za vrijeme od 7 dana do 10%, a za vrijeme od 30 dana do 14%. Bolesnici sa TIA imaju rizik od 13,7% da u okviru 90 dana dožive ponovljeni TIA, kao i značajan rizik od kardiovaskularnih incidenata od 2,6% u okviru 90 dana.

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

- imaju više od četiri epizode TIA tokom poslednje dvije sedmice;
- imaju srčano porijeklo embolusa i značajne kardijalne faktore rizika (atrijalnu fibrilaciju, vještačku valvulu, intrakardijalni tromb);
- imaju izražen neurološki deficit (hemiplegija, afazija);
- imaju kreščendo TIA.

Stratifikacija rizika

U novom konceptu TIA kao urgentnog stanja, nametnula se potreba za stratifikacijom rizika od mogućeg MU na tri nivoa dijagnostičke evaluacije bolesnika: klinička procjena, procjena parenhimatoznog oštećenja i procjena vaskularnog statusa.

Klinička procjena rizika podrazumijeva upotrebu **kliničkih skorova** od kojih je u najširoj upotrebi **ABCD2 skor** za procjenu rizika unutar sedam dana od TIA).

faktor rizika	poeni
starosna dob, ≥ 60 godina	1
krvni pritisak sistolni ≥ 140 mmHg Ili dijastolni ≥ 90 mmHg	1
klinička prezentacija TIA-e jednostrana slabost ekstremiteta sa ili bez poremećaja govora Ili poremećaj govora bez slabosti ekstremiteta	1 2
trajanje ≥ 60 min od 10-59 min	2 1
dijabetes mellitus	1
UKUPNI ABCD2 SKOR	0-7

Na osnovu rezultata skora bolesnici se mogu svrstati u 3 grupe:

ABCD2 skor	Dvodnevni rizik od pojave MU	Komentar	Rizik
0-3	1,0%	nije potrebna hospitalizacija	mali
4-5	4,1%	opravdana hospitalizacija	srednji
6-7	8,1%	obavezna hospitalizacija	visok

Visok rizik od MU imaju bolesnici sa:

- TIA tokom istog dana, odnosno tokom tri dana,
- ponovljenom, odnosno krešendo TIA,
- ABCD2 skorom ≥ 4 ,
- UZ karotida odnosno TCD VB sliva sa stenozom simptomatskog krvnog suda $\geq 50\%$,
- EKG sa atrijalnom fibrilacijom.

Ovakvi bolesnici bi trebalo da budu primljeni u bolnicu radi dodatnih pretraga i primjene rane terapije.

Nizak rizik od MU imaju bolesnici sa:

- TIA prije više od nedelju dana,
- jednom epizodom TIA,
- ABCD2 skorom < 4 ,
- nesigurnim 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 liječenja.

Prema mišljenju vodećih eksperata u terapijskom smislu se savjetuje hitna i energična primjena kombinacije antiagregacionih lijekova i statina (aspirin 300 mg i atorvastatin 80 mg) u prvih mjesec dana, a ukoliko je u pitanju bolesnik u posebno velikom riziku (dijabetes melitus pored ostalih faktora rizika), daje se klopido-grel u dozi do 75 mg uz statin.

Kod bolesnika koji su u posebno visokom riziku preporučuje se jednomjesečna terapija aspirinom, klopido-grelom i statinom, a potom nastaviti samo jednim antiagregacionim lijekom.

Sigurnost dvojne antiagregacione terapije u ovom kontekstu, a prvenstveno se misli na cerebralne hemoragijske komplikacije, nije kompromitovana jer tkivno oštećenje ne postoji, ili je minimalno.

Nivo dokaza B, stepen preporuke I

Bolesnici sa TIA treba da budu ispitani što je prije moguće.

Nivo dokaza B, stepen preporuke I

Bolesnicima sa TIA treba uraditi CT tokom prvih 24h i/ili DWI MRI po mogućnosti odmah.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Neinvazivni neurovaskularni pregled ekstrakranijalnih arterija mozga treba da bude rutinski pregled kod bolesnika sa TIA.

Nivo dokaza B, stepen preporuke I

EKG pregled treba uraditi što je prije moguće.

5 Dijagnostički postupak

U ispitivanju bolesnika sa AIMU potrebno je sprovesti dijagnostički postupak koji treba da odgovori na sljedeća 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 primjenu trombolitičke terapije?
- Da li su kod bolesnika prisutne druge neurološke ili somatske komplikacije koje mogu uticati na terapijski pristup?

5.1 Anamneza i neurološki pregled

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

Značajno je što preciznije definisati vrijeme nastanka AMU faktore rizika i terapiju koju bolesnik uzima sa posebnim osvrtom na antikoagulantnu terapiju . Kod bolesnika:

- kod kojih su tegobe nastale u toku sna koji je trajao više sati;
- sa izolovanom afazijom, a nema svjedoka 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 vrijeme kada je bolesnik poslednji put viđen bez neuroloških simptoma označava se kao vrijeme kada je došlo do AIMU.

Sljedeći korak u dijagnostičkom postupku posle uvida u vitalne funkcije, podrazumijeva kompletan neurološki pregled sa skorovanjem stanja svijesti 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 primjene trombolitičke terapije.

GCS (Glasgow Coma Score)

Test	Odgovor	Ocjena
otvaranje očiju	nikad	1
	na bolnu draž	2
	na spontanu verbalnu stimulaciju	3
	spontano	4

Test	Odgovor	Ocjena
najbolji verbalni odgovor	nema odgovora	1
	nerazumljivi zvuci	2
	neprikladne riječi	3
	razgovara, dezorjentisan	4
	normalan	5
najbolji motorni odgovor	nema odgovora	1
	decerebraciona rigidnost	2
	dekortikaciona rigidnost	3
	fleksiono povlačenje	4
	lokalizuje bol	5
	izvršava naloge	6

NIHSS skala:

Stanje svijesti (skorovati „3“ kada ne postoje reakcije na bol osim automatizma)

- 0 – budan
- 1 – somnolentan, budi se na laku stimulaciju
- 2 – sopor
- 3 – koma

Stanje svijesti – pitanja (koji je mjesec; koliko je star)

(kod kome, sopora ili afazije bez razumijevanja skorovati „2“; kod intubacije, teške dizatrije, govora, barijere, ali bez afazije skorovati „1“)

- 0 – tačno odgovara
- 1 – na 1 tačno odgovara
- 2 – netačno odgovara

Stanje svijesti – 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

Pokreti bulbusa

(kod besvjesnog stanja uočiti refleksne pokrete očiju)

(kod izolovanih lezija III, IV, VI skorovati „1“)

- 0 – normalni
 - 1 – paraliza pogleda
 - 2 – paraliza i devijacija pogleda
-

Širina vidnog polja

(kada nema saradnje, provjeriti naglim upadom prsta u vidno polje; kod kome skorovati „3“;

kod postojanja neglekta skorovati „1“)

- 0 – normalno
 - 1 – parcijalna hemianopsija
 - 2 – potpuna hemianopsija
 - 3 – sljepilo
-

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
-

5a. Motorika – počinje se sa neparetičnom stranom – **lijeva ruka** (test tonjenja – kod sjedećih bolesnika podići eksteniranu 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 poslije 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
-

5b. Motorika – **desna ruka** (test tonjenja – kao kod lijeve ruke) 0 – bez tonjenja poslije 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 neparetnom stranom – **lijeva noga** (test tonjenja – podignuti ekstediranu

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

6b. Motorika – **desna noga** (test tonjenja – kao kod lijeve noge) **0** – bez tonjenja poslije 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

7. Ataksija ekstremiteta (test prst–nos–prst i peta–koljeno, skoruju se obje strane)

(kod hemipareze postojanje ataksije se ocjenjuje kada je izraženija nego što je postojeća slabost; kod amputacije, hemiplegije i kome skorovati „0“)

0 – ne postoji

1 – postoji na ruci ili nozi

2 – i na ruci i na nozi

Zahvaćen ekstremitet:

– lijeva ruka – desna ruka

– lijeva noga – desna noga

8. Senzibilitet (ako bolesnik ne saraduje, ocjenjuje se reakcija na bol; ako postoji senzitivna polineuropatija, ne ocjenjuje se)

(kod sopora ili afazije skoruje se „0“ ili „1“, kod lezija moždanog stabla, kvadriplegije i kome skorovati „2“)

0 – noramlan

1 – lakši ispad, spontana utrnulost

2 – teži ispad, postoji hipestezija

9. Govor (ocjenjuje se spontani govor, razumijevanje 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“)

0 – nema afazije

1 – blaga do umjerena disfazija (oskudijeva u riječima, složenije naloge ne razume)

2 – teška disfazija (fragmentovan govor, znatno otežana komunikacija i razumijevanje)

3 – globalna afazija, mutističnost

10. Dizartrija

(kod intubacije ili slično skorovati „0“, kod mutizma ili kome skorovati „3“)

0 – ne postoji

1 – blaga do umjerena

2 – teška (govor nerazumljiv)

11. Fenomen neglekta (istovremeno vizuelna, auditivna ili taktilna stimulacija sa obje strane)

(kod kome skorovati „2“)

0 – ne postoji

1 – parcijalni neglekt (auditivne., vizuelne., taktilne. ili tjelesni)

2 – potpuni neglekt za sve modalitete

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Kod svih bolesnika sa MU na prijemu potrebno je uraditi:

- neurološki status (uključujući NIHSS i GKS);
- vitalne parametre uključujući puls, KP, temperaturu, saturaciju kiseonikom, laboratorijska ispitivanja (glikemija, KKS, rutinske biohemijske analize, elektroliti, koagulaconi status);
- praćenje respiratorne funkcije, EKG;
- Ro pluća treba da bude uradjen posebno kada bolesnik ima kliničku sliku kardiološkog ili pulmološkog oboljenja;
- frekvencija praćenja ovih parametara zavisi od bolesnikovog stanja.

5.2 NEUROIMAGING

Kompjuterizovana tomografija mozga (CT)

Kompjuterizovana tomografija mozga (CT) je zlatni standard za MU jer omogućava:

- isključivanje drugih, nevaskularnih uzroka neurološkog deficita;
- jasnu diferencijaciju između ishemijskog i hemoragijskog AMU;

- selekciju bolesnika pogodnih za različite urgentne terapijske procedure (npr. primjenu trombolitičke i druge reperfuzione terapije, 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 bijele mase;
- edematozni girusi sa zaravnjenim sulkusima;
- hiperdenzni arterijski znak (a. cerebri medije, a. cerebri anterior, a. cerebri posterior);
- gubitak insularne trake;
- hipootenuacija 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 nijesu prediktor odgovora na primjenu trombolitičke terapije čak i kada su prisutni u više od trećine vaskularne teritorije a. cerebri medije. Rani znaci ishemije mozga ili okluzije krvnog suda nijesu kontraindikacija za primjenu trombolitičke terapije, ali postojanje hipodenziteta i edema sugeriše da je prošlo više od šest sati od nastanka AMU kada primena ove terapije nije moguća.

Izvođenje inicijalnog CT glave kod bolesnika sa AMU treba da ima prioritet nad drugim bolesnicima.

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 stanja bolesnika koji je liječen trombolitičkom terapijom, CT glave treba uraditi neposredno poslije pogoršanja

Nivo dokaza A stepen preporuke I

Kod svih bolesnika sa AIMU preporučuje se primjena nativnog CT glave bez odlaganja.

Nivo dokaza A stepen preporuke II

Kada je moguće, preporučuje se i primjena MR glave, posebno kod bolesnika sa sumnjom na male kortikalne i subkortikalne infarkte ili infarkte u zadnjem slivu.

Magnetna rezonanca glave (MR)

Danas postoje senzitivne MR tehnike (DWI MR – *diffusion – weighted imaging*, PWI MR – *perfusion weighted imaging*) koje mogu da registruju rane promjene u ishemijskoj zoni već nakon nekolikominuta od početka bolesti. Prednost ovih tehnika je da mogu u ranoj fazi da prikažu zonu ishemijskepenumbre, odnosno tkivo koje je u riziku za nastanak infarkta i gdje bi primjena reperfuzione terapijemogla biti od koristi i kada je prošlo više od 4,5 sata od početka simptoma MU.

5.3 Neurovaskularne metode

Kod bolesnika sa AIMU neophodno je da se napravi procjena njihovog vaskularnog statusa. Čak i kada bolesnik ima kardiološko oboljenje sa visokim rizikom za embolizaciju, ne znači da je ono i uzrok AIMU. Postoji veliki broj dijagnostičkih postupaka za ispitivanje krvnih sudova vrata i mozga. Izbor procedure zavisi od tehnološke opremljenosti zdravstvene ustanove, ali i dijagnostičkih zahtjeva. Poredinvazivne digitalne suptraksione angiografije najsenzitivnija neinvazivna metoda prikaza stenoza iliokluzija intrakranijalnih ili ekstrakranijalnih arterija je MR angiografija sa primjenom kontrasta, a manje senzitivni su ultrazvučni pregled krvnih sudova vrata, transkranijalni dopler i CT angiografija.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Kod svih bolesnika sa AIMU preporučuje se procjena vaskularnog statusa tokom bolesti.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Kod bolesnika sa TIA, blažim AIMU ili sa brzim povlačenjem simptoma AIMU preporučuje se urgentna dijagnostika vaskularnog statusa (ultrazvuk, MR ili CT angiografija).

5.4 Druge metode

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Kod svih bolesnika sa AIMU treba uraditi kliničko i elektrokardiografsko ispitivanje srca. Bolesti srca vrlo često mogu biti u osnovi etiologije AIMU (atrijalna fibrilacija, vještačka valvula, akutni infarkt srca i sl.). Poremećaji srčanog ritma posebno permanentna ili paroksizmalna atrijalna fibrilacija, često su uzrok AIMU.

Kod bolesnika naročito mlađe životne dobi može biti neophodno i ehokardiografsko ispitivanje srca – transtorakalno ili transezofagealno radi isključivanja nekih ređih uzroka AIMU (prolazan foramen ovale, atrijalna septalna aneurizma, prolaps mitralne valvule i dr.).

Indikacije za ehokardiografski pregled su

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

Nivo dokaza B, stepen preporuke III

Ehokardiografija se preporučuje kod selekcionisanih bolesnika sa AIMU.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Svakom bolesniku je neophodno uraditi :

- glikemiju
- elektrolite
- kompletnu krvnu sliku sa trombocitima
- protrombinsko (INR) i parcijalno tromboplastinsko vrijeme
- lipidni status sa frakcijama
- C reaktivni protein
- sedimentaciju eritrocita
- 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.).

6 Hospitalno liječenje

6.1 Rekanalizacija okludiranog krvnog suda – tromboliza

Prvi put je NINDS studija 1995. godine pokazala da tromboliza sa intravenskom primjenom 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. Studija je rađena u 39 centara u Sjedinjenim Američkim Državama, bilo je uključeno ukupno 624 bolesnika, maksimalna doza lijeka je iznosila 90 mg, i pokazano je da 11–13% bolesnika liječenih sa rtPA posle 90 dana ima bolji ishod, da je mortalitet u grupi liječenih nesigifikantno niži, a da se kao komplikacija ove terapije javlja intracerebralna hemoragija u 6,4% bolesnika, od kojih je 3% fatalno.

Nakon NINDS studije 1996. godine, FDA u SAD registrovala je lijek za liječenje AIMU, a 2002. Godine rutinska upotreba lijeka 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 liječenih u prva tri sata značajno smanjen nepovoljan ishod bolesti, ali bez uticaja na stepen smrtnosti. Od 2002. godine u međunarodnom, multicentričnom SITS-IST registru postoji više od 20.000 bolesnika sa AIMU liječenih trombolizom.

Retrospektivnom analizom ovog registra ne samo da je potvrđena efikasnost ove terapije u praksi nego postoje i pokazatelji da su neželjeni efekti terapije manji nego u randomizovanim studijama.

Meta-analiza tri velike studije (ATLANTIS, ECASS II, NINDS) sugerisala je efikasnost trombolitičke terapije i u periodu posle tri sata od početka bolesti. 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. Ipak, produženje terapijskog prozora ne bi smjelo da odloži primjenu terapije jer je dokazana čvrsta povezanost između brzine liječenja i uspješnog ishoda.

6.2 Službe i jedinice za liječenje moždanog udara (JMU)

Nivo dokaza **A**, stepen preporuke **I**

Bolesnicima sa AIMU neophodna je specijalizovana multidisciplinarna njega koju pružaju *jedinice za moždani udar* (JMU), slično kao koronarne jedinice za akutni infarkt miokarda. Pored toga, uslovi za primjenu trombolitičke terapije su:

- - 24h dostupnost CT-a;
- utvrđeni protokoli za liječenje MU i i. v. rtPA;
- 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 KP, EKG-a, saturacije kiseonikom, glukoze u krvi i tjelesne temperature.

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

6.3 Inkluzioni kriterijumi za i. v. primjenu rtPA:

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

6.4 Ekskluzioni kriterijumi za i. v. primjenu rtPA:

- neizvjesno tačno vrijeme nastanka AIMU;
- neurološki simptomi koji se brzo i kompletno povlače ili se radi o blagom neurološkom deficitu;
- MU ili ozbiljna trauma glave u prethodna tri mjeseca;
- veća operativna intervencija u prethodnih 14 dana;
- ranija intrakranijalna hemoragija;
- sistolni arterijski pritisak preko 185 mmHg ili dijastolni preko 110 mmHg u trenutku započinjanja rtPA;
- potreba za agresivnom antihipertenzivnom terapijom;
- simptomi koji sugerišu SAH i pored negativnog CT nalaza;
- gastrointestinalno ili urogenitalno krvarenje u prethodnom 21 danu;
- arterijska punkcija na mestu koje nije dostupno kompresiji u prethodnih sedam dana;
- lumbalna punkcija u prethodnih sedam dana;
- primjena heparina u toku prethodnih 48 sati ili produženo PTT;
- protrombinsko vrijeme sa INR većim od 1.7;
- broj trombocita ispod 100.000;
- vrijednost glikemije ispod 2,7 mmol/L ili iznad 22,2 mmol/L;
- akutni infarkt miokarda u prethodna tri mjeseca.

6.5 Protokol primjene rtPA po dolasku u bolnicu:

0–10 minuta od dolaska u bolnicu:

- utvrditi vitalne funkcije, kratak neurološki pregled i NIHSS;
- ustanoviti tačno vrijeme početka simptoma;
- najava CT kabinetu o hitnom snimanju;
- plasiranje dvije 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 minuta od dolaska u bolnicu:

- izvođenje CT glave;
- EKG;
- utvrđivanje inkluzionih i ekskluzionih kriterijuma;
- ponovno mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled.

Poslije započinjanja primjene i. v. trombolize sa rtPA:

- smještaj bolesnika u jedinicu intenzivne njege ili JMU;
- mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled na svakih 15 minuta prva dva sata, potom na 30 minuta narednih 6 sati i dalje na 1h narednih 16 sati;
- provjeravanje mjesta 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 Sistolni KP > 180 mmHg ili Dijastolni KP > 105 mmHg, dati antihipertenzive tako da vrijednosti budu ispod ovih granica;
- ništa per os sem lijekova 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 24h;
- odlaganje davanja antiagregacionih ili antikoagulantnih lijekova prva 24 sata;
- Acetaminofen (paracetamol) za bol na svakih 4–6h, ranija medikamentozna terapija.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Preporučuje se intravenska primjena rtPA (0,9 mg/kg TT, max. 90 mg, 10% u i. v. bolusu, ostatak u i. v. infuziji tokom 60 minuta kod bolesnika sa AIMU u prva 4,5 sata od nastanka simptoma.

6.6 Sprečavanje i liječenje 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.

Ciljevi liječenja 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 liječenje podrazumijeva blagu restrikciju tečnosti, a rastvori, kao što je npr. 5% glukoza, mogu pogoršati edem mozga. Terapijom se mora djelovati i na faktore koji favorizuju povećanje IPK (hipoksija, hiperkarbija, hipertermija).

Glava treba da bude u blago eleviranom položaju, 20-30 stepeni sa ciljem da se potpomogne venska drenaža. Kod bolesnika koji ima značajno povećan IPK porast arterijskog TA može biti kompenzatorna mjera za održanje odgovarajućeg moždanog perfuzionog pritiska.

Hiperventilacija je urgentna terapijska mjera koja odmah deluje. Smanjenje pCO₂ za 5 do 10 mmHg, dovodi do sniženja IKP za 25–30%;

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 primijeniti 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. Maksimalna dnevna doza ne treba da pređe 2 g/kg.

Rutinska primjena antiedematozne terapije Manitolom nema opravdanja.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Kortikosteroidi se ne preporučuju za liječenje moždanog edema i povećanog IKP nakon AIMU.

Nivo dokaza B, stepen preporuke IIa

Osmoterapija i hiperventilacija se preporučuju za liječenje bolesnika čije se stanje pogoršava zbog povećanja IPK (računajući i hernijaciju).

Rana primjena opštih terapijskih mera podrazumijeva kontrolu i korekciju:

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

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Kod bolesnika sa AIMU ne bi trebalo rutinski sprovoditi antihipertenzivnu terapiju ukoliko sistolni arterijski pritisak nije veći od 220 ili dijastolni veći od 120 mmHg.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

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 vrijednosti.

Nivo dokaza B, stepen preporuke IIa

Sublingvalno korišćenje kalcijum antagonista kao što je nifedipin treba izbjegavati zbog nagle apsorpcije i abruptnog obaranja TA.

Prehospitalne terapijske mjere

Osnovni cilj u liječenju AMU je da se smanji akutno (ishemijsko) oštećenje mozga i da se obezbijedi maksimalni oporavak bolesnika. Ovakav pristup podrazumijeva tretiranje AMU kao bolesti koja se liječi po prvom stepenu hitnosti, gdje faktor vrijeme postaje praktično najvažniji element uspješnosti tretmana, to jest sprečavanja prelaska reverzibilnog oštećenja neurona (penumbre) u ireverzibilno oštećenje.

Gubitak vremena koji značajno utiče na uspjeh liječenja registruje se na više različitih nivoa:

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

Edukacija stanovništva i profesionalaca koji učestvuju u liječenju bolesnika sa AMU jedini je dokazani način da se poveća broj tromboliziranih bolesnika i samim tim smanji stopa smrtnosti i invaliditeta.

Da bi se obezbijedila što jasnija komunikacija sa stanovništvom, veoma je važno da se *ujednači terminologija* i da se umjesto 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 moždani udar* ili *moždani infarkt* (po uzoru na srčani udar ili infarkt).

Osnovni cilj edukativne kampanje stanovništva je:

- upoznavanje sa simptomima AMU (slabost polovine lica, tijela, smetnje govora, gubitak ravnoteže, kako bi se oni što prije prepoznali);
- upoznavanje sa činjenicom da se radi o ozbiljnoj bolesti (sa visokim stepenom smrtnosti i invaliditeta), koju je neophodno hitno liječiti (najveći uspjeh u liječenju postiže se u prvih nekoliko sati od početka simptoma);
- obavještenje o načinu kako se dolazi do službe hitne pomoći koja bi trebalo da po najhitnijem principu obezbijedi transport u ustanovu koja je opremljena (profesionalno i tehnološki) za liječenje ovakvih bolesnika.

Edukacija treba da obuhvati najšire stanovništvo, ali naročito one koji su u rizičnim grupama, kao što su porodice u kojima se javljaju vaskularne bolesti, bolesnici sa arterijskom hipertenzijom ili oni sa drugim faktorima rizika.

Dakle, edukacione kampanje treba da budu usmjerene ka osobama koje su u visokom riziku za vaskularnu bolest mozga, ali i ka osobama iz najbliže okoline osobe u riziku.

Pomalo je paradoksalno da se većina ljudi slaže da je AMU bolest koju je potrebno hitno liječiti, ali u situaciji kada bolest počne, samo 50% oboljelih se javlja SHMP.

Edukativne kampanje moraju da budu kontinuirane jer se njihov sadržaj zaboravlja poslije 3–6 mjeseci.

Edukacija profesionalaca treba da počne još za vrijeme medicinskih studija.

Kada je reč o edukaciji profesionalaca iz oblasti urgentne medicine koji u suštini predstavljaju početnu kariku liječenja, smatra se da je imperativ edukacija svih nivoa prehospitalnog zbrinjavanja, dakle dispečera, ljekara koji prvi pregleda bolesnika i transportuje ga u odogovarajući centar, ali i ljekara urgentnog prijema.

Cilj ove edukacije je da se spriječi gubitak vremena prije hospitalizacije, ali i da se na pravi način započne liječenje bolesnika. Smatra se da edukaciju iz oblasti MU ovoj grupi profesionalaca treba da obezbijede eksperti iz oblasti MU, ali takođe da je neophodna kontinuirana komunikacija između ljekara koji prehospitalno i hospitalno zbrinjavaju bolesnike, formiranje zajedničkih timova, organizovanje zajedničkih sastanaka, prikazivanje zajedničkih bolesnika, zajedničko učestvovanje u različitim istraživačkim studijama. Ovako organizovani timovi svakodnevnom saradnjom pokazuju mnogo veći uspjeh u tretiranju i liječenju bolesnika.

Posebna pažnja obraća se na *edukaciju dispečera* službe hitne pomoći koji na osnovu najkraćih podataka (telefonom dobijenih) treba da donese odluku o stepenu hitnosti tretiranja bolesnika.

U tom smislu su napravljeni protokoli koji bi bili osnov za orijentaciju dispečera, a koji sadrže sledeća pitanja:

1. Opšte podatke o bolesniku: ime, prezime, godište, adresa.
2. Tačno vrijeme početka simptoma (kada je bolesnik poslednji put viđen bez simptoma).
3. U kakvim su okolnostima nastale tegobe: u miru ili naporu, naglo ili postepeno?
4. Da li je bolesnik imao izmijenjeno stanje svijesti?
5. Da li ima glavobolju, mučninu, nagon za povraćanjem?
6. Da li se žali na vrtoglavicu, smetnje gutanja i govora, nestabilnost pri hodu, mutno ili nejasno viđenje?
7. Da li razumije sagovornika?
8. Da li može da govori (jasno ili zapliće jezikom)?
9. Da li su mu se iskrivila usta?
10. Da li postoji slabost ili trnjenje polovine lica i tijela ili jednog ekstremiteta?
11. Podaci o prethodnim bolestima, operacijama, traumama.
12. Da li je bilo krvarenja unutar tri mjeseca?
13. Koju je terapiju bolesnik prethodno uzimao?

Nivo dokaza B, stepen preporuke II

Preporučuje se hitno obraćanje službi hitne pomoći i prioritet kod dispečera služne hitne pomoći.

Nivo dokaza B, stepen preporuke III

Preporučuje se prioritet transporta sa najavom dolaska bolesnika u odgovarajuću bolnicu.

Dispečeri donose pogrešnu odluku u do 50% slučajeva, a čak iako su specijalno obučavani iz domena AMU greška se javlja u 25% slučajeva.

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

- etiologije, patogeneze i klasifikacije AMU;
- mehanizama koji su razlog za urgentni pristup ovakvim bolesnicima („terapijski prozor“ – sprečavanje transformacije reverzibilnog oštećenja neurona u ireverzibilno);
- kliničke simptomatologije AMU;
- prepoznavanja TIA;
- identifikacije tačnog vremena početka bolesti – trenutka kada je bolesnik posljednji put viđen bez simptoma (zdrav);
- registrovanja vitalnih znakova i njihove korekcije po najsavremenijim medicinskim načelima (kada se radi o AIMU);
- elementarnog neurološkog pregleda koji podrazumijeva registrovane oduzete strane, smetnju govora, patološki nalaz na bulbomotorima, meningealne znake.

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

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

Brz transport i rano prehospitalno ispitivanje bolesnika

Transport do bolnice neophodno je sprovoditi kolima službe hitne medicinske pomoći (SHP) jer ovo obezbjeđuje najkraće moguće vrijeme do dolaska u ustanovu gdje će bolesnik biti liječen.

Jasno je da bolesnici koji se jave u ranoj fazi bolesti i imaju izgleda da dobiju trombolitičku terapiju u prva 4.5 sata, imaju apsolutni prioritet u transportu SHP u odnosu na sve druge bolesnike.

Prehospitalne opšte i potporne terapijske mjere

Ekipe SHP pružaju mjere koje održavaju vitalne parametre, tj. obezbjeđuju prolaznost respiratornih puteva, ventilaciju i cirkulaciju. Ekipe HMP registruje stanje svijesti (GKS), disanje, arterijski pritisak, tjelesnu temperaturu i orijentacioni neurološki nalaz.

Za procjenu i sugerisanje na postojanje AMU najčešće se koristi *Sinsinati prehospitalna skala*.

Sinsinati prehospitalna skala (za grubu neurološku procjenu kod AMU) samo jedan izmijenjen znak sugeriše AMU:

- 1. Asimetrija lica** (da li bolesnik simetrično pokazuje zube ili osmijeh)
 - normalno – pokreti obje strane lica su simetrični;
 - nenormalno – jedna strana lica zaostaje, slabije se kontrahuje, ugao usana niži.

- 2. Podizanje ruku** (bolesnik zatvorenih očiju drži obje ruke ispružene ispred sebe)
 - normalno – obje ruke simetrično pokreće, obje ruke drži simetrično (pronacija jedne ruke sugeriše slabost, može se ispitati i stisak šake);
 - nenormalno – jednu ruku aktivno ne pokreće ili teže pokreće, jedna ruka pada kada se ispruži.

- 3. Izmijenjen (poremećen) govor**
 - traži se od bolesnika da ponovi komplikovanu rečenicu;
 - normalno – bolesnik ponavlja rečenicu jasno i razgovjetno;
 - nenormalno – bolesnik ponavlja rečenicu nerazgovjetno, koristi pogrešne riječi ili nije u stanju da govori.

7 Prevencija AIMU

7.1 Primarna prevencija

Primarna prevencija MU je od ključnog značaja jer oko 80% MU predstavlja primarni događaj.

Cilj primarne prevencije je sprečavanje nastanka prvog AIMU, a to podrazumijeva liječenje faktora rizika na koje se može uticati: kontrola hipertenzije, izmjena stila života i individualizovana farmakološka terapija, dobra kontrola glikemije, primjena statina kod bolesnika sa dijabetesom, prestanak konzumiranja cigareta i alkohola.

7.2 Sekundarna prevencija

Cilj sekundarne prevencije AIMU je smanjenje rizika od ponovnog AIMU.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Za bolesnike sa nekardioembolijskim ishemijskim MU ili TIA primjena oralnih antiagregacionih lijekova je preporučena radi smanjenja rizika od ponavljanog MU i drugih kardiovaskularnih događaja dok oralna antikoagulantna terapija nije indikovana.

7.3 Preporuke za primjenu antiagregacione terapije u sekundarnoj prevenciji aimu

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Postoje tri terapijske opcije i sve se mogu smatrati PRVIM izborom zavisno od individualnih osobina bolesnika (profil faktora rizika, tolerancije i dr.).

1. **Aspirin** u monoterapiji u dozi od **50–325 mg/dan**;
2. **Kombinacija aspirin 25 mg + dipiridamol**: sa produženim oslobađanjem u dozi od 200 mg dva puta dnevno;
3. **Klopidogrel** u monoterapiji u dozi od **75 mg** dnevno.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Dodavanje aspirina klopidogrelu povećava rizik krvarenja i ne preporučuje se kao rutinska sekundarna prevencija posle AIMU.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Za bolesnike koji su alergični na aspirin preporučuje se uvođenje klopidogrela.

Nivo dokaza C, stepen preporuke IIb

Za bolesnike koji dožive ishemijski MU dok su na terapiji aspirinom nema dokaza da povećanje doze aspirina obezbjeđuje dodatno smanjenje rizika.

Nivo dokaza A, stepen preporuke I

Antikoagulantna terapija u sekundarnoj prevenciji AIMU primjenjuje se kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i skorašnjim AIMU jer smanjuje rizik od AIMU za oko 70%.

Optimalni intenzitet terapije postiže se sa ciljnom vrijednošću INR od 2,5 i poželjnim rasponom od 2 do 3.

Nivo dokaza B, stepen preporuke IIa

Antikoagulantna terapija osim kod kardioembolijskog AMU može biti korisna i u sljedećim specifičnim okolnostima:

- aterom luka aorte;
- fuziformna aneurizma bazilarne arterije;
- disekcija vratnih arterija;
- defisane koagulopatije: deficit proteina S, proteina C, rezistencija aktiviranog proteina C;
- cerebralna venska tromboza;
- sindrom antifosfolipidnih antitijela.

Kod bolesnika koji dožive AIMU ili TIA, uprkos adekvatnoj primjeni oralne antikoagulantne terapije, ne postoje podaci koji ukazuju da povećanje intenziteta terapije ili dodavanje antiagregacionog lijeka dodatno smanjuju rizik od daljih ishemijskih događaja. Naprotiv, oba postupka značajno povećavaju rizik od krvarenja.

Sekundarna prevencija moždanog udara podrazumijeva i pojedinačno tretiranje svih etioloških faktora koji dovode do moždanog udara.

Umjesto zaključka:

Moždani udar je katastrofalna bolest, ali se može liječiti. Rekanalizacijom okludiranog krvnog suda rtPA napravljen je preokret u terapiji moždanog udara, terapijski nihilizam je ustupio mjesto terapijskom optimizmu. Vrijeme je mozak, vrijeme je neuron, vrijeme je život - svaki minut je važan.

8 Literatura

1. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40: e573–583.
2. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360: 2066–2078.
3. 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.
4. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D, Ringleb P; SITS investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010;9:866-74.
5. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener HC, Albers GW. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874–880.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High -dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack . *N Engl J Med* 2006; 355 : 549 – 59 .
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(5):493-501.
8. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
9. 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.
10. Atansaković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J, i sar. Opterećenje bolestima i povredama u Srbiji, Sažetak. Beograd, Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije, 2003.
11. 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.
12. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:3863–3870.

13. Balucani C, Barlinn K, Zivanovic Z, Parnetti L et al. Dual antiplatelet therapy in secondary prevention of ischemic stroke: a ghost from the past or a new frontier? *Stroke research and treatment*. Vol 2010, article ID 427418, 8 pages.
14. Biffi A, Devan WJ, Anderson CD, Ayres AM, Schwab K, Cortellini L, Viswanathan A, Rost NS, Smith EE, Goldstein JN, Greenberg SM, Rosand J. Statin use and outcome after intracerebral hemorrhage: case-control study and meta-analysis. *Neurology* 2011;76(18):1581-1588.
15. Biller J, Ferro J (eds). *Evidence based management of stroke*. Gutenberg Press Ltd. Malta
16. 2011.
17. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. . Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study . *Neurology* 2007 ; 69 : 904 – 10 .
18. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11–23.
19. Chan W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164:741–747.
20. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG; for the WASID investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305–1316.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139 –1151.
22. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–1912.
23. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066 –2078.
24. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(suppl 6):299S–339S.
25. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134–138.
26. 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.
27. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421–1428.
 28. Epifanov Y , Dodel R , Haacke C , et al . Costs of acute stroke care on regular neurological wards: a comparison with stroke unit setting . *Health Policy* 2007 ; 81 : 339 – 49 .
 29. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–1262.
 30. European Atrial Fibrillation Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
 31. Flossmann E, Rothwell PM. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minorstroke. *Brain* 2003;126(pt 9):1940 –1954.
 32. Food Trial Collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
 33. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300:2142–2152.
 34. 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.
 35. 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. .
 36. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R. Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up. (HERS II). *JAMA*,2002;288:49-57.
 37. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE, SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358: 1572–1579..
 38. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–1502.

39. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857– 867.
40. Hayden M, Pigone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136: 161–172.
41. Heart Protection Study Collaborative Group . MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high - risk individuals: a randomized placebo - controlled trial . *Lancet* 2002 ; 360 : 7 – 22 .
42. Heart Protection Study Collaborative Group at Oxford University, UK. *Lancet* 2004;363:757- 767.
43. Huang Y, Cheng Y, Yansheng L, Xu E, Hong Z, Li Z, Zhang W, Ding M, Gao X, Fan D, Zeng J, Wong K, Lu C, Yao C; on behalf of the Cilostazol Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention (CASISP) Cooperation Investigators. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized, double-blind, pilot study. *Lancet Neurology* 2008;7:494–499.
44. Hugel B, Oldenburg WA, Neuhauser B, Hakaim AG. Effect of age and gender on restenosis after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2006; 20:602– 608.
45. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1969 –1974.
46. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huyruth MN, Giles MF et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. *Lancet*,2007;369:283-292
47. Jovanović DR, Beslač-Bumbaširević Lj, Budimkić T, Pekmezović T, Živković M, Kostić VK. Do women benefit more from systemic thrombolysis in acute ischemic stroke? A Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke (SETIS) study. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111:729-732.
48. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92:17– 40, ix.
49. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ; for the WASID investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2006;113:555–563.
50. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, Feldman TE, Kern MJ, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:172–209.
51. Langhorne P , Pollock A . What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing*
52. 2002 ; 31 : 365 – 71 .
53. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials

- in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
54. Lazzaro MA, Malhotra K, Mohammad YM. The role of antithrombotics in secondary stroke prevention. *Semin Neurol* 2010;30(5):492-500.
 55. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34:2475–2481.
 56. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-2191.
 57. Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W. The main components of stroke unit care: results of a European expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344 – 52 .
 58. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007; 38: 2935–2940.
 59. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2009;8(3):235-43.
 60. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
 61. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
 62. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a populationbased study. *Stroke* 2005;36:1115–1119.
 63. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.
 64. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, populationbased study. *Stroke* 2010; 41:e11–17.
 65. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, Colling C, Eskridge J, Deykin D, Winn HR; Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991;266:3289 – 3294.
 66. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction* 2001;96:1743–1756.
 67. Messe SR, Jauch EC. Transient ischemic attack: diagnostic evaluation. *Ann Emerg Med*, 2008;52:517-526.
 68. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P: A

- comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–1451.
69. Mori K, Aoki A, Yamamoto T, Maeda M. Aggressive decompressive surgery in patients with massive hemispheric embolic cerebral infarction associated with severe brain swelling. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:483–492.
 70. Mosca L, Banka C, Benjamin E, Berra K, Bushnell C, Dolor R, Ganiats T, Gomes A, Gornik H, Gracia C, Gulati M, Haan C, Judelson D, Keenan N, Kelepouris E, Michos E, Newby L, Oparil S, Ouyang P, Oz M, Petitti D, Pinn V, Redberg R, Scott R, Sherif K, Smith S, Sopko G, Steinhorn R, Stone N, Taubert K, Todd B, Urbina E, Wenger N. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481–1501.
 71. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005;112:1736–1742.
 72. Nakamura K, Barzi F, Lam TH, Huxley R, Feigin VL, Ueshima H, Woo J, Gu D, Ohkubo T, Lawes CM, Suh I, Woodward M. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Stroke* 2008;39:1694–1702.
 73. 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.
 74. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C, Guyatt G, Gould L, D'Uva C, Kapral M, Silver F. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol* 2006;5:749–754.
 75. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134–2141.
 76. Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Whitlock G, Woodward M. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2004;110:2678–2686.
 77. Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1038–1039.
 78. Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Lempert TE, Dowd CF, Halbach VV. Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique, and current status. *Radiology* 2000;217:26–41.
 79. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; 2008. Available at: <http://www.health.gov/paguidelines/>. Accessed August 14, 2010.
 80. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36(2):151–6.
 81. Rashid P, Leonardi - Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review . *Stroke* 2003 ; 34 : 2741 – 8 .

82. Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke. A meta-analysis. *JAMA*, 2003;289:579-588.
83. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
84. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
85. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke* 2004;35: 2425-2427.
86. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Alexander FC, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z; Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370(9596):1432-42.
87. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PROFESS Study Group. Aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238 -1251.
88. Sacco RI, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44:626-634.
89. Sacco RI, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1982;13:290-295.
90. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005 ; 36 : 1218 - 26 .
91. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220 -1226.
92. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, Hayashi K, Tohgi H, Fukuuchi Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Kobayashi S, Kondo K, Otomo E, Gotoh F; for the S-ACCESS Study Group. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS): a randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke* 2008;39:1827-1833.
93. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004;35:2362-2367.

94. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians 84 Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(suppl 6):546S–592S.
95. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;.
96. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665–1673.
97. 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.
98. 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.
99. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.
100. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701–1712.
101. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roie RO, Toni D, Lees KR. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303-1309.
102. Wardlaw J, Warlow C. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke – The updated cochrane database of systemic reviews metaanalysis. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:124.
103. Wardlaw JM: Overview of Cochrane thrombolysis meta-analysis. *Neurology* 2001;57(5 suppl 2): S69–S76.
104. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, Kromhout D. Physical activity and stroke: a meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol.* 2004;33:787–798.
105. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol* 2011;68(5):573-9.
106. Wilcox R , Bousser MG , Betteridge DJ , et al . Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04) . *Stroke* 2007; 38 : 865 – 73 .
107. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Proximalextracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 1998;55:470–478.
108. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882–1888.

109. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, Roubin GS, Diethrich EB, Henry M, Bailey S, Bergeron P, Dorros G, Eles G, Gaines P, Gomez CR, Gray B, Guimaraens J, Higashida R, Ho DS, Katzen B, Kambara A, Kumar V, Laborde JC, Leon M, Lim M, Londero H, Mesa J, Musacchio A, Myla S, Ramee S, Rodriguez A, Rosenfield K, Sakai N, Shawl F, Sievert H, Teitelbaum G, Theron JG, Vaclav P, Vozzi C, Yadav JS, Yoshimura SI. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:160–167.
110. Wolf PA, D'Agostino Rb, Belanger Aj, Kannel WB. Probability of stroke: A risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:312-318.
111. Woo K, Garg J, Hye RJ, Dilley RB. Contemporary results of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2010;41: 975–979.
112. Čovičković-Šternić N, Beslač-Bumbaširević Lj, Žarkov M, Klinika za neurologiju, Raičević R, Tončev G, Živković M, Klinika za neurologiju, Jovanović D, Šantrić-Miličević D, Nalić D, Pavlović A, Nacionalni vodič za ishemijski moždani udar, 2010.



www.mzd.gov.me