

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Sanja D. Medić

**PROGNOSTIČKA STUDIJA
AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA**

doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Sanja D. Medić

**PROGNOSTIC STUDY
OF ACUTE ISCHEMIC STROKE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

Mentor:

Prof. dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Ljiljana Beslač Bumbaširević, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

Akademik prof. dr Vladimir Kostić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Nadežda Šternić Čovičković, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr sc. med. Branislava Mršulja, viši naučni saradnik u penziji

Datum odbrane:

*Veliku zahvalnost na stručnoj pomoći i podršci dugujem
Prof. Tatjani Pekmezović i Prof. Ljiljani Beslač Bumbaširević.
Zahvaljujem se na saradnji kolegama i osoblju Odeljenja
Urgentne neurologije Klinike za neurologiju, KCS, i
Specijalne bolnice za prevenciju i lečenje cerebrovaskularnih
bolesti "Sveti Sava"*

PROGNOSTIČKA STUDIJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

REZIME

Iako je akutni ishemijski moždani udar (AIMU) jedan od vodećih uzroka obolevanja, invaliditeta i umiranja u populaciji Beograda, podaci o prognostičkim karakteristikama ove bolesti su gotovo nepoznati. Identifikovanje najznačajnijih faktora koji utiču na preživljavanje, rizik od invaliditeta i recidiva značajno je za planiranje dužine lečenja i rehabilitacije, kreiranje optimalnih dijagnostičkih, terapijskih i preventivnih strategija, kao i za organizaciju odgovarajućih grana zdravstvene službe.

Ciljevi rada su bili: procena stopa preživljavanja bolesnika sa prvim AIMU, procena stopa fatalnosti AIMU u prvih 28 dana i nakon 1. godine praćenja, procena stopa recidiva AIMU, funkcionalnog statusa bolesnika koji prežive AIMU i prognostičkog značaja odabranih varijabli.

Prospektivna kohortna studija obuhvatila je 300 bolesnika sa prvim AIMU, koji su se sukcesivno javljali u periodu od mesec dana (2008. godine) u dve glavne neurološke ustanove za lečenje moždanog udara u Beogradu (Odeljenje Urgentne neurologije Klinike za neurologiju, KCS, i Specijalna bolnica za prevenciju i lečenje cerebrovaskularnih bolesti "Sveti Sava"). Kod svih pacijenata je pri prijemu primenjen standardizovan dijagnostički protokol koji je obuhvatao prikupljanje svih relevantnih podataka, uključujući informacije o sociodemografskim karakteristikama i vaskularnim faktorima rizika, neurološki i internistički pregled, uzimanje uzoraka krvi za laboratorijske analize i CT ili MR pregled endokranijuma. Za razmatranje etiologije od značaja su bile i neurovaskularne dijagnostičke metode kao i ehokardiografija. Težina AIMU je određena prema NIHSS skali, a stepen funkcionalne zavisnosti i invaliditeta na osnovu modifikovanog Rankinovog skora (mRS) i Barthel indexa (BI). Za određivanje tipa AIMU primenjena je etiopatogenetska TOAST klasifikacija. Informacije o ishodu prikupljene su posle prvih 28 dana i po završetku prve godine praćenja. Posle godinu dana od nastanka AIMU ponovo je procenjen funkcionalni status bolesnika, na osnovu mRS i BI. Statistička analiza rezultata obuhvatila je, pored

parametrijskih i neparametrijskih testova, Kaplan-Meyerovu i Coxovu hazardnu regresionu analizu.

Rezultati prikazane studije pokazali su visoku prevalenciju vaskularnih faktora rizika, posebno hipertenzije (u preko 80% slučajeva) u ispitivanoj kohorti. Istraživanje je pokazalo da pacijenti sa AIMU imaju najviši rizik od smrtnog ishoda u prvih 28 dana. Letalitet naših pacijenata u prvih 28 dana je iznosio 19%, što je iznad očekivanog u poređenju sa većinom drugih kohortnih studija. Takođe, kratkoročne i dugoročne stope preživljavanja u našoj studiji ($81 \pm 2,3\%$ u prvih 28 dana, $78,3 \pm 2,7\%$ u prvih godinu dana), bile su niže od očekivanih. Razlika u 28-dnevnom preživljavanju pacijenata sa različitim tipovima AIMU (prema TOAST klasifikaciji) je statistički značajna ($p=0,001$), s tim da najveću verovatnoću preživljavanja imaju pacijenti sa AIMU usled okluzije malih krvnih sudova mozga, a najmanju pacijenti sa kardioembolijskim moždanim udarom. Razlika u jednogodišnjem preživljavanju prema TOAST tipu AIMU je na granici statističke značajnosti ($p=0,058$). Multivarijantnom analizom kao najznačajniji nezavisni prediktori 28-dnevnog i jednogodišnjeg mortaliteta izdvojeni su težina moždanog udara i pojava intrahospitalnih komplikacija. Takođe, hipertenzija i nemogućnost primene rane fizikalne terapije su bili nezavisni prediktori ranog mortaliteta, a godine starosti su značajno uticale na jednogodišnji mortalitet. Prema univarijantnoj analizi, dodatni nepovoljni prediktori 28-dnevnog i jednogodišnjeg preživljavanja posle prvog AIMU su: boravak u stacionarnoj gerijatrijskoj ustanovi, kardiomiopatija i teži stepen funkcionalne onesposobljenosti. Dodatni prognostički faktori povezani samo sa 28-dnevnim mortalitetom su bili: atrijalna fibrilacija, raniji TIA, dislipidemija, viši nivo ukupnog holesterola i glikemije pri prijemu, viši sistolni i dijastolni arterijski pritisak pri prijemu, snižen nivo svesti i afazija. Prognostički faktori koji se prema univarijantnoj analizi odnose samo na jednogodišnji mortalitet su bili niži stepen edukacije i premorbidna demencija. Moguće objašnjenje razlike u kratkoročnoj i dugoročnoj prognozi leži u činjenici da se većina navedenih kratkoročnih prognostičkih faktora može modifikovati intenzivnom sekundarnom prevencijom, što umanjuje njihov uticaj na dugoročni mortalitet. Najčešći uzrok smrti u prvih 28 dana je doživljeni AIMU. U prvih godinu dana 77% bolesnika umire od posledica prvog AIMU i recidiva, a 90% od posledica svih vaskularnih bolesti zajedno.

Rezultati naše studije su ukazali na lošiji funkcionalni oporavak od očekivanog. Posle godinu dana od AIMU, 54,3% preživelih pacijenata je bilo funkcionalno zavisno od tuđe pomoći ($mRS \geq 3$). Nezavisni prediktori lošeg funkcionalnog ishoda su teži stepen onesposobljenosti posle AIMU i dijabetes melitus.

Učestalost recidiva od 13,8% u prvoj godini posle nastanka AIMU bila je na gornjoj granici očekivane. Najveći rizik od recidiva je u prva tri meseca posle inicijalnog AIMU (9%). Mortalitet od recidiva je veći nego od prvog AIMU. Nezavisni prediktori recidiva AIMU su teži oblik prvog AIMU i razvoj intrahospitalnih komplikacija.

Pacijenti koji prežive AIMU imaju veći rizik od infarkta srca (2,7% u prvih godinu dana posle prvog AIMU).

U našem istraživanju prikazana je analiza kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta AIMU kod ispitanika koji su obuhvaćeni prvom studijom incidencije moždanog udara u Beogradu. Nepovoljni rezultati u vezi preživljavanja, funkcionalnog oporavka i recidiva potvrđuju značaj edukacije stanovništva kao i optimalne kontrole vaskularnih faktora rizika. Takođe, rad demonstrira značaj prevencije i lečenja intrahospitalnih komplikacija, kao i rane primene fizikalne terapije u lečenju AIMU.

Ključne reči: moždani udar, prognoza, mortalitet, recidiv, funkcionalni oporavak

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurologija

PROGNOSTIC STUDY OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

ABSTRACT

Stroke is one of the leading causes of morbidity, disability and mortality in Belgrade population, but predictors of stroke outcome are almost unknown. The identification of the most important predictors of mortality, functional disability and stroke recurrence could be used to select specific management strategies and set realistic therapeutic goals, to improve discharge planning and anticipate the need for rehabilitation and community support.

The aims of this study are to determine the 28-day and the 1-year survival probabilities and fatality rates after first-ever ischemic stroke, to determine 1-year functional disability and stroke recurrence rates and to identify the baseline predictors of 28-day and 1-year mortality.

We prospectively and consecutively collected data on 300 patients with first-ever acute ischemic stroke admitted to two main neurological institutions for cerebrovascular diseases in Belgrade during one month 2008 (Department of Emergency Neurology, Clinic of Neurology, Clinical center of Serbia, and Special Hospital for Cerebrovascular Diseases "Sveti Sava"). All cases had undergone a standardized neurological assessment at admission included information on demographic characteristics and vascular risk factors, neurological examination, biochemical blood tests, CT or MR of the brain. In order to detect possible stroke mechanisms neurovascular diagnostic procedures and echocardiography were performed. Stroke severity at baseline was assessed with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the level of disability or dependence in activities of daily living in stroke victims was assessed with the modified Rankin Scale (mRS) and Barthel index (BI). Each stroke was classified into subtype groups by etiopathogenetic mechanisms using TOAST criteria. Data on stroke outcome were obtained at 28 days and one year after stroke onset. One year after stroke onset, functional status was assessed again, with mRS and BI. The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative survival

probability. The predictive value of different variables in 28-day and 1-year survival was assessed by Cox proportional hazard regression model.

The results of this study demonstrated the high prevalence of vascular risk factors, especially hypertension (in more than 80% cases), in our study population. We found that the highest risk of death is during the first 28 days after stroke. The 28-day case-fatality ratio of 19% in our study is higher than expected in comparison with other cohort studies. Additionally, short-term and long-term survival rates registered in our study ($81\pm 2.3\%$ for 28-day and $78.3\pm 2.7\%$ for 1-year) are also lower than previously reported. We found statistically significant differences in 28-day survival among stroke subtypes ($p=0.001$), with the highest probability of survival in small-vessel occlusion ischemic stroke and the lowest one in cardioembolism. The difference in 1-year survival among TOAST subtypes in our study did not reach statistical significance ($p=0.058$). The multivariate Cox proportional hazard models confirmed that severity of stroke and in-hospital complications are ordinary independent predictors of both 28-day and 1-year mortality in our study. For short-term mortality, additional independent prognostic factors were hypertension and early physical therapy, while for long-term, older age. We also identified, by univariate analysis, some additional factors such as nursing home residence, presence of heart failure, and degree of disability, as common unfavorable predictors of both 28-day and 1-year mortality after first-ever ischemic stroke. The results also showed that additional prognostic factors related only to 28-day mortality were atrial fibrillation, history of TIA, dyslipidemia, baseline levels of total cholesterol and glucose, systolic and diastolic blood pressure on admission, decreased level of consciousness, and aphasia. Additional prognostic factor associated only with 1-year mortality were lower education and premorbid dementia. A possible explanation for the discrepancy between short-term and long-term prognosis is that most of the above mentioned short-term prognostic factors could be modified through intensive secondary prevention that could reduce their negative impact on long-term mortality.

The most common cause of death during the first 28 days was the initial stroke. During the first year, 77% of deaths were due to the direct effects of the first-ever or recurrent stroke, and 90% of deaths were from all vascular events.

Functional recovery of our patients were worse than expected. One year after stroke onset, 54.3% of survivors were functionally dependent ($mRS \geq 3$). Significant

predictors of 1-year functional dependency were degree of initial disability and diabetes mellitus.

The 1-year stroke recurrence rate of 13.8% was at the upper level of previously reported. Patients were most at risk of stroke recurrence in the first 3 months (9%). Mortality in patients with recurrent stroke is higher than in patients with first stroke. Independent predictors of stroke recurrence were severity of initial stroke and in-hospital complications.

Stroke survivors were at higher risk for myocardial infarction (2.7% within the first year after stroke).

In our study short- and long-term mortality after first-ever acute ischemic stroke were analyzed in patients who participated in the first stroke incidence study, organized in Belgrade. The unfavorable findings about survival, stroke recurrence and functional recovery support the need for public education and optimal vascular risk factors control. Also, our study demonstrated the importance of appropriate prevention and treatment of in-hospital complications, as well as early initiation of physical therapy in stroke management.

Key words: stroke, prognosis, mortality, recurrence, functional recovery

Field: Medicine

Subfield: Neurology

SADRŽAJ

1.0 UVOD	
1.1 Istorijat akutnog ishemijskog moždanog udara	1
1.2 Definicija i epidemiologija akutnog ishemijskog moždanog udara	3
1.3 Patogeneza akutnog ishemijskog moždanog udara	6
1.4 Klasifikacija akutnog ishemijskog moždanog udara	6
1.5 Skale za procenu stanja bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom	10
1.6 Dijagnostički postupak kod akutnog ishemijskog moždanog udara	12
1.7 Faktori rizika za akutni ishemijski moždani udar	13
1.8 Primarna prevencija akutnog ishemijskog moždanog udara	17
1.9 Lečenje bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom	19
1.10 Sekundarna prevencija akutnog ishemijskog moždanog udara	22
1.11 Prognoza akutnog ishemijskog moždanog udara	24
2.0 CILJEVI	28
3.0 METODE ISTRAŽIVANJA	29
3.1 Ispitanici	29
3.2. Prikupljanje podataka	29
3.3 Praćenje bolesnika	30
3.4. Statistička analiza podataka	31
4.0 REZULTATI	34
4.1. Karakteristike kohorte (odabrane varijable)	34
4.1.1 Sociodemografske karakteristike	34
4.1.2. Vaskularni faktori rizika	35
4.1.3 Raniji tranzitorni ishemijski ataci	37
4.1.4 Vitalni i laboratorijski parametri pri prijemu	38
4.1.5 TOAST klasifikacija akutnog ishemijskog moždanog udara	39
4.1.6 Neurološki nalaz pri prijemu	40

4.1.7 Stenoza krvnih sudova vrata	41
4.1.8 Vreme do dolaska u bolnicu	41
4.1.9 Intrahospitalne komplikacije	41
4.1.10 Primena rane fizikalne terapije	42
4.2. Vitalni status	42
4.2.1 Letalitet pacijenata sa prvim akutnim ishemijskim moždanim udarom	42
4.2.2 Verovatnoća preživljavanja i stope mortaliteta	44
4.2.3 Prediktivan značaj tipa akutnog ishemijskog moždanog udara za preživljavanje	45
4.2.4 Prediktivan značaj odabranih varijabli za 28-dnevno preživljavanje	48
4.2.5 Prediktivan značaj odabranih varijabli za 1-godišnje preživljavanje	55
4.2.6 Uzroci smrti bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom u prvih godinu dana	62
4.3. Funkcionalni status	63
4.3.1 Prediktivan značaj odabranih varijabli za funkcionalan ishod akutnog ishemijskog moždanog udara	63
4.4. Recidivi	70
4.4.1 Stope recidiva	70
4.4.2 Prediktivan značaj tipa prvog akutnog ishemijskog moždanog udara za pojavu recidiva	71
4.4.3 Prediktivan značaj odabranih varijabli za pojavu recidiva	72
4.5 Infarkt srca kod pacijenata koji su imali akutni ishemijski moždani udar	78
5.0.DISKUSIJA	79
6.0 ZAKLJUČCI	90
7.0 LITERATURA	93
8.0 BIOGRAFIJA AUTORA	112

1.0 U V O D

1.1 Istorijat akutnog ishemijskog moždanog udara

Moždani udar se kao bolest prvi put pominje u spisima Hipokrata starim preko 2400 godina (1). Još raniji opisi stanja koje bi odgovaralo moždanom udaru u levoj hemisferi mozga zapisani su u Bibliji, u Knjizi Psalama (500-600. god. p.n.e.): “Ako te zaboravim, O Jerusalime, neka se moja desna ruka oduzme! Neka se moj jezik zalepi za nepce, ako te se ne setim, ako te, Jerusalime, ne slavim kao najveću radost” (2). Desnostrana oduzetost sa afazijom u to vreme je smatrana Božjom kaznom.

Hipokrat je bolesti dao naziv “apopleksija” što na grčkom znači “nasilni udar”, zbog naglog prelaska iz punog zdravlja u stanje onesposobljenosti. Naravno, nije se mnogo znalo o anatomiji i vaskularizaciji mozga, kao ni o uzrocima i lečenju moždanog udara. Prema Hipokratu, uzrok apopleksije bio je zastoj krvi, kao jednog od četiri humoralna tkiva, koje održava duh i vitalnost (3).

Claudius Galen (131-201.god.n.e.), jedna od najznačajnijih ličnosti antičke medicine, prihvatio je i unapredio Hipokratovo učenje. On je eksperimentalno pokazao da se krv prenosi arterijama a ne vazduhom što je bilo uobičajeno mišljenje. Galenov uticaj se održavao vekovima, sve do renesanse, a apopleksija je objašnjavana humoralnim teorijama i teorijama opstrukcije (4).

Prekretnicu u razumevanju etiologije moždanog udara predstavlja otkriće švajcarskog lekara i anatoma Johanna Jacoba Wepfera, polovinom XVII veka. U svom životnom delu „Historiae apoplecticum” Wepfer daje precizan opis krvnih sudova baze mozga (6 godina pre Wilisa po kojem je poligon nazvan), identifikuje glavne arterije koje mozak snabdevaju krvlju i dolazi do zaključka, poredeći kliničku sliku i post-mortem nalaz, da je moždani udar posledica krvarenja ili okluzije cerebralnih arterija. Ono što je Wepferu izmicalo je fokalna priroda moždanog udara, kao i mesto lezije – u kontralateralnoj hemisferi u odnosu na zahvaćenu stranu (5).

Domencio Mistichelli iz Pize je opisao dekusaciju piramidnog trakta i zaključio da je paraliza na kontralateralnoj strani u odnosu na mesto moždanog udara, što je i ilustrovao u svojoj knjizi o apopleksiji 1709. godine (6).

Izuzetan doprinos razumevanju anatomskog supstrata moždanog udara dao je Giovanni Battista Morgagni. On je 1761. godine, u svojoj 79. godini, objavio impresivnu seriju kliničko-patoloških opservacija u kapitalnom delu “De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis” (“Mesto i uzrok bolesti na osnovu anatomskih opservacija”). Morgagni je ne samo potvrdio zapažanje o “ukrštenoj paralizi“ već je uočio dva oblika apopleksije koje je nazvao “apoplexia serosa” i “apoplexia sanguinea” (3, 7, 8).

Tek polovinom XIX veka, zahvaljujući poljskom lekaru i patologu Rudolfu Virchowu, dolazi se do ključnog saznanja o tromboemboliji kao najčešćem patofiziološkom mehanizmu moždanog udara (9).

Uporedo sa naučnim saznanjima u narodu su dugo opstajala mišljenja o moždanom udaru kao natprirodnom fenomenu, “Božjoj odmazdi” ili “ruci pravde”. Čak su i pojedini lekari smatrali da ima nečeg natprirodnog u Sili koja čoveka obara na tlo, oduzima mu svest i čini ga nepokretnim.

Nepoznavanje pravog uzroka bolesti dovelo je do raznih alternativnih teorija i pogrešnog lečenja – emeticima, laksativima, elektricitetom i puštanjem krvi. Iako je još u XIX veku iskustvo jasno ukazivalo da puštanje krvi nema povoljnog efekta, tek je 1935. godine u Osierovim “Principima medicinske prakse” preporučeno da se venesekcija ne primenjuje u lečenju moždanog udara (4, 10).

Dvadeseti vek dovodi do eksplozije saznanja u medicinskim naukama, kroz bazična i klinička istraživanja i posebno kroz uvođenje sofisticiranih dijagnostičkih metoda u poslednjim dekadama veka. Primena kompjuterizovane tomografije (CT) i magnetne rezonance mozga (MR) omogućila je precizan uvid u patološke promene u moždanom tkivu. Sagledavanje morfologije i patologije krvnih sudova mozga omogućeno je različitim dijagnostičkim metodama, od konvencionalne angiografije, preko digitalne subtracione angiografije i ultrazvučnih metoda, do CT i MR angiografije. Razvojem posebnih tehnika kao što su funkcionalna MR, MR spektroskopija, SPECT i PET stečena su saznanja o regionalnom protoku krvi u mozgu i intenzitetu metaboličke aktivnosti, odnosno omogućena su fiziološka i biohemijska ispitivanja in vivo (11).

Razumevanje patofizioloških mehanizama moždanog udara dovelo je novih terapijskih strategija i probudilo realni otimizam da se moždani udar može lečiti ako se

shvati kao urgentno stanje koje zahteva multidisciplinarni pristup i edukaciju svakog učesnika u procesu lečenja i oporavka.

1.2 Definicija i epidemiologija akutnog ishemijskog moždanog udara

Pod cerebrovaskularnim bolestima (CVB) podrazumevaju se svi poremećaji u kojima je deo mozga ili ceo mozak prolazno ili trajno oštećen ishemijom ili krvavljenjem i/ili kod kojih je jedan ili više krvnih sudova mozga primarno oštećen patološkim procesom (12). Ovako definisane CVB obuhvataju širok spektar različitih kliničkih entiteta među kojima najveći klinički značaj ima akutni moždani udar (AMU) kao najčešći uzrok smrtnog ishoda. AMU se definiše kao fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije, koji nastaje naglo, traje duže od 60 minuta, a posledica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom (12, 13).

Prema patoanatomskom supstratu razlikujemo dva osnovna tipa:

1. Akutni ishemijski moždani udar (AIMU) koji nastaje zbog nedovoljnog ili potpunog prekida dotoka krvi u određeni region mozga usled okluzije krvnog suda embolijskim materijalom ili razvojem tromboze in situ. Posledično dolazi do ishemijske nekroze moždanog tkiva odnosno infarkta mozga.
2. Hemoragijski moždani koji udar nastaje usled ruptуре krvnog suda ili vaskularne malformacije, sa izlivom krvi u parenhim mozga (intracerebralna hemoragija – ICH) ili u subarahnoidalni prostor (subarahnoidalna hemoragija – SAH) (11-13).

Najčešće se javlja AIMU koji čini 75-85% svih moždanih udara, zatim sledi ICH u 15-20% slučajeva, pa SAH koja se javlja u oko 6% slučajeva (14). Iako AIMU zbog svoje učestalosti ima najveći uticaj na zdravstveno stanje populacije, ICH i SAH, kao visoko fatalni entiteti, značajno doprinose opterećenju društva moždanim udarom (15).

U 7-40% slučajeva tranzitorni ishemijski atak (TIA) prethodi AIMU (16). TIA predstavlja prolaznu epizodu neurološke disfunkcije uzrokovanu fokalnom ishemijom mozga, kičmene moždine ili retine u trajanju do 60 minuta (17). Prepoznavanje značaja TIA kao prediktora AIMU dovelo je do novog koncepta urgentnog zbrinjavanja

bolesnika sa TIA koji podrazumeva primenu istih dijagnostičkih, terapijskih i preventivnih mera kao kod moždanog udara (18). Rizik od AIMU je najveći u prvih 24-48h posle TIA i iznosi 5% (17). U prvih 90 dana nakon TIA rizik iznosi 9,2-17,3%, a u prvoj godini AIMU će doživeti oko 15-20% bolesnika sa prethodnim TIA (18). U periodu od 5 godina bolesnici sa TIA imaju približno isti rizik od infarkta miokarda i nagle srčane smrti kao i od AIMU. Nedavno je u nekoliko studija pokazano da rana primena mera sekundarne prevencije, kao i sprovođenje dijagnostičkih procedura u prva 24 sata od TIA, značajno snižava stopu AIMU u prvih godinu dana (17-21).

AMU je jedan od vodećih uzroka teške onesposobljenosti i umiranja u mnogim zemljama. Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) u svetu od AMU oboli godišnje oko 15 miliona ljudi, oko 5 miliona umire zbog ovog uzroka, a isto toliko ostaje trajno onesposobljeno (22). U razvijenim zemljama AMU je rangiran na trećem mestu među uzrocima smrti, posle kardiovaskularnih i malignih oboljenja (23).

Sumarni pokazatelji kojima se procenjuje opterećenje populacije bolešću su gubitak života zbog prevremenog umiranja, tzv. YLL (Years of lost life), kao i godine života korigovane u odnosu na invalidnost, tzv. DALY (engl. Disability adjusted life years) (24). Zbog CVB se godišnje izgubi oko 50 miliona DALY-ja na globalnom nivou (3,5% ukupnog DALY-ja). U Evropskom regionu CVB uzrokuju 6,8% ukupnog DALY-ja (23-25). Studija opterećenja populacije bolešću i povredama u Srbiji, 2000. godine, pokazala je da je AMU odgovoran za 136.090 DALY-ja, i bio je vodeći uzrok DALY-ja u ženskoj (70.295 DALY-ja) i drugi po redu uzrok DALY-ja u muškoj populaciji (65.795 DALY-ja). Moždani udar je bio najčešći pojedinačni uzrok prevremene smrtnosti kod žena (18% ukupnih YLL) i na drugom mestu kod muškaraca (13% ukupnih YLL) (26).

Podaci o incidenciji i prevalenciji AMU od esencijalnog su značaja za procenu opterećenosti populacije, kao i za planiranje prevencije i lečenja AMU. Incidencija AMU se na svetskom nivou kreće od 100 do preko 1000 novih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje (27). Kada se posmatraju pojedini tipovi moždanog udara, stope incidencije za AIMU su u širokom opsegu od 200/100.000 do preko 500/100.000, za ICH su 30-120/100.000, a za SAH 3-20/100.000 (28).

Jedan od najpouzdanijih izvora epidemioloških podataka je sistem registra za moždani udar, poput onog koji je ustanovljen u okviru projekta MONICA (engl.

MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease), pod pokroviteljstvom SZO, u velikom broju centara u 18 zemalja (29). Projekat MONICA je pokazao relativno veliku geografsku raznolikost u incidenciji AMU, pri čemu su stope u manje razvijenim zemljama među najvišim u svetu (24). Prema skorašnjoj analizi, najniže stope incidencije u Evropi beleže se u Francuskoj i Švajcarskoj, a najviše (čak do tri puta više) su u Litvaniji i Grčkoj (30). Značajna razlika u incidenciji moždanog udara između geografski bliskih zemalja Istočne i Zapadne Evrope dovodi do zaključka da su potencijalno modifikujući faktori rizika važniji od genetske predispozicije (31).

U Beogradu je incidencija moždanog udara bila potpuno nepoznata do marta 2007. godine kada je započeta jednogodišnja studija incidencije ovog oboljenja, u svih 7 neuroloških ustanova na teritoriji grada. Na osnovu rezultata studije sirova stopa incidencije je iznosila 288,7/100.000, i to za muškarce 307,8/100.000 a za žene 270,6/100.000. AIMU je registrovan kod 76,8% bolesnika, ICH kod 19,2%, a SAH u 4% slučajeva (32).

Najbolja mera ukupne opterećenosti društva moždanim udarom je prevalencija, koja predstavlja proporciju osoba koje su preživele AMU. Prevalencija AMU na svetskom nivou iznosi 0,5-1% i ima tendenciju porasta što je rezultat boljeg preživljavanja, kao i starenja populacije (33). Na visinu prevalencije utiče više faktora kao što su tip moždanog udara, uzrast obolelog, razvijenost, dostupnost i kvalitet zdravstvene zaštite i drugo (24).

Prema SZO, stope mortaliteta od CVB na nivou svetske populacije iznose 103,3/100.000 za muškarce i 130,0/100.000 za žene, s tim da postoje izuzetno velike varijacije, pa tako, posmatrano na globalnom nivou, zemlje Istočne Evrope, posebno Bugarska i Rumunija, kao i Ruska Federacija imaju iskoro 15 puta veću stopu mortaliteta u odnosu na Švajcarsku, Australiju i USA (34). Projekat MONICA je ukazao na različitu distribuciju stopa mortaliteta u Istočnoj i Zapadnoj Evropi, što se delom može objasniti velikim socijalnim i ekonomskim razlikama (35).

U Srbiji, moždani udar je vodeći uzrok smrti u ženskoj populaciji (20,8% svih smrtnih ishoda) i drugi po učestalosti u muškaraca (15,5%) (26). U nedavnoj analizi mortaliteta u populaciji Beograda, (period praćenja: 1989-2003), prosečna standardizovana stopa mortaliteta iznosila je 90,8/100.000, i to 98,0/100.000 za

muškarce i 82,4/100.000 za žene, sa najvišim vrednostima od 1994-1998. godine (36). U razvijenim zemljama, posebno u Japanu, SAD i zapadnoj Evropi beleži se znatan pad mortaliteta u drugoj polovini XX veka (31). Zbog značajne razlike u mortalitetu među različitim zemljama i geografskim regionima, strategije prevencije i terapije trebalo bi da se zasnivaju na riziku od mortaliteta koji je specifičan za posmatrano područje.

S obzirom da je starenje populacije značajan činilac koji utiče na epidemiologiju moždanog udara, očekuje se da će učestalost hroničnih bolesti, posebno kardiovaskularnih oboljenja, malignih bolesti i moždanog udara, i dalje rasti i biti najveći javno-zdravstveni problem u mnogim zemljama u bliskoj budućnosti (24, 30).

1.3 Patogeneza akutnog ishemijskog moždanog udara

Normalan protok krvi u mozgu koji iznosi oko 50ml krvi na 100g tkiva u minuti održava se konstantnim u širokom rasponu perfuzionih pritisaka zahvaljujući cerebralnim autoregacionim mehanizmima (12, 37). Kada usled okluzije neke od arterija mozga dođe do naglog smanjenja moždanog protoka ispod 20% od normalne vrednosti (manje od 10ml/100mg/min), zbog teške ishemije nastaju ireverzibilne promene odnosno infarkt tkiva u odgovarajućoj vaskularnoj teritoriji (38). Infarktno ognjište okruženo je zonom ishemijske penumbre u kojoj još uvek postoji izvestan rezidualni protok krvi (manji od 20ml/100g/min) (39). U ovoj oblasti neuroni su funkcionalno „nemi“ (prestaje električna komunikacija između njih) ali strukturno još uvek intaktni. U narednim satima dolazi do progresivnog pogoršanja jer se zona centralne nekroze radijalno širi na račun penumbre usled sekundarnog neuronalnog oštećenja (12, 40). Cilj svih terapijskih pokušaja u lečenju AIMU je održavanje vijabilnosti ovih neurona odnosno uspostavljanje reperfuzije u tzv. terapijskom prozoru od 4,5 sata (13, 41).

1.4 Klasifikacija akutnog ishemijskog moždanog udara

Svaka klasifikacija bolesti koja je u upotrebi iskazuje aktuelni stepen poznavanja suštine problema kojim se bavi. Još uvek nedostaje univerzalna i visoko

pouzdana klasifikacija AIMU, ali savremena dijagnostika i bolje razumevanje etiopatogenetskih mehanizama omogućavaju da se ova saznanja inkorporiraju u nove modele koji treba da budu precizni, jednostavni i praktični, primenljivi kako u kliničkoj praksi tako i u istraživačkom radu (42).

Ranije klasifikacije zasnivale su se na kliničkoj slici, anatomiji i patologiji. Jedna od klasifikacija koja se i danas koristi, najčešće u istraživačke svrhe, je Oksfordska klasifikacija (prema populacionoj epidemiološkoj studiji Oxfordshire Community Stroke Project) (43) koja se zasniva na anatomskej distribuciji ishemijskog infarkta. Ona obuhvata:

1. Sindrom potpunog infarkta prednje cirkulacije (TACS – Total anterior circulation syndrome)
2. Sindrom parcijalnog infarkta prednje cirkulacije (PACS – Partial anterior circulation syndrome)
3. Lakunarni sindrom (LACS – Lacunar syndrome)
4. Sindrom infarkta zadnje cirkulacije (POCS – Posterior infarction circulation syndrome)

Ova klasifikacija je jednostavna za primenu jer zahvaćena vaskularna teritorija lako može da se odredi prema kliničkoj slici i CT pregledu glave koji se obavlja kod svakog bolesnika. S druge strane, Oksfordska klasifikacija ne pruža podatke o uzrocima AIMU i potencijalnim faktorima rizika, niti informacije važne za izbor terapijskog i preventivnog tretmana (44).

S obzirom da je pokazano da etiologija moždanog udara utiče na prognozu, rizik od recidiva i terapijski pristup, pažnja se sve više usmerava na etiološke klasifikacije. Od 1993. godine većina kliničkih i epidemioloških istraživanja primenjuje TOAST klasifikaciju AIMU, nazvanu po studiji Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (45) čija je prvobitna svrha bila da se pacijenti sa AIMU klasifikuju u određene grupe kako bi se odredio potencijalni efekat primene niskomolekularnog heparinoida (danaparoida) kod pojedinih tipova AIMU. TOAST klasifikacija obuhvata 5 tipova AIMU (45):

1. AIMU usled ateroskleroze velikih arterija

Klinička slika čine: znaci hemisferičnog oštećenja (korteksa, subkorteksa), oštećenja moždanog stabla, cerebeluma.

Kliničku dijagnozu podržavaju: raniji TIA u istoj vaskularnoj teritoriji.

Radiološki znaci: CT ili MR pokazuju leziju > 1,5cm kompatibilnu sa simptomima.

Neurovaskularni nalaz: ultrazvučni ili arteriografski pregledi pokazuju stenozu > 50% ili okluziju odgovarajuće ekstrakranijalne ili intrakranijalne arterije.

2. AIMU usled kardioembolizacija

Klinički i radiološki (CT ili MR) znaci su slični kao kod AIMU usled ateroskleroze velikih arterija.

Kliničku dijagnozu podržavaju: raniji TIA ili moždani udari u različitim vaskularnim teritorijama ili sistemska embolizacija.

Dopunska ispitivanja (EKG, ehokardiografija) identifikuju bar jedan kardiološki izvor embolizacije. Visok rizik od kardioembolizacije imaju: mehanička srčana valvula, atrijalna fibrilacija, mitralna stenozna sa atrijalnom fibrilacijom, tromb u levoj pretkomori, skorašnji srčani infarkt (pre manje od 4 nedelje), tromb u levoj komori, dilatativna kardiomiopatija, akinezija segmenta leve komore, atrijalni miksom, infektivni endokarditis. Umereno visok rizik od kardioembolizacije imaju: mitralna stenozna bez atrijalne fibrilacije, aneurizma atrijalnog septuma, prolazan foramen ovale, atrijalni flater, nebakterijski trombotični endokarditis, kongestivna srčana bolest, hipokinetski segment leve komore, srčani infarkt pre više od 4 nedelje a manje od 6 meseci, plak na ascedentnoj aorti > 4mm.

Dopunski pregledi treba da isključe stenozu odgovarajućih magistralnih krvnih sudova vrata > 50%.

3. AIMU usled okluzije malih artrijsa (lakunarni infarkti)

Kliničku sliku čine: tipični lakunarni sindromi (čisto motorna hemiplegija/hemipareza, čisto senzorni moždani udar, senzomotorni moždani udar, ataksična hemipareza, sindrom dizartrijsa i nespretne ruke) ili atipični lakunarni sindromi.

Kliničku dijagnozu podržavaju: hipertenzija ili dijabetes melitus u anamnezi.

Radiološki znaci: CT ili MR pokazuju leziju < 1,5cm ili je nalaz normalan.

Dopunskim ispitivanjima isključeni su potencijalni izvori kardijalne embolizacije i stenozna ipsilateralnih magistralnih krvnih sudova vrata > 50%.

4. AIMU drugog uzroka

Dopunskim ispitivanjem identifikuju se tzv. retki uzroci AIMU (neaterosklerotske vaskulopatije - neinflamatorne i inflamatorne, hiperkoagulabilna stanja, drugi

hematološki poremećaji, antifosfolipidni sindrom i dr.), a isključen je kardijalni embolizam i ateroskleroza velikih arterija.

Radiološki znaci ukazuju na akutni ishemijski infarkt bez obzira na veličinu i lokalizaciju.

5. AIMU neutvrđenog uzroka

Smatra se da je AIMU neutvrđenog uzroka ako:

- uzrok nije otkriven i pored ekstenzivnog ispitivanja,
- nedostaje neki od dijagnostičkih testova koji se smatra neophodnim za utvrđivanje etiologije,
- postoje dva ili više potencijalnih uzroka AIMU.

Smatra se da je najveći nedostatak TOAST klasifikacije što se, prema navedenim kriterijumima, nesrazmerno veliki procenat moždanih udara svrstava u grupu AIMU neutvrđenog uzroka (44). Zbog toga se otišlo korak dalje u traganju za što preciznijom etiološkom klasifikacijom koja ne bi umanjila njenu pouzdanost, pa su kreirane modifikacije kojima je znatno smanjena grupa AIMU neutvrđenog uzroka (46, 47). Ay, Koroshetz i sar. su predložili SSS (Stop Stroke Study) TOAST klasifikaciju koja je našla svoju primenu u studijama i kliničkoj praksi (47). Prema ovom modelu svaki tip AIMU je podeljen na tri subkategorije: dokazan, verovatan i moguć, što omogućava svrstavanje AIMU u najverovatniju TOAST kategoriju uz smanjenje broja moždanih udara neutvrđenog uzroka.

Napredne dijagnostičke metode omogućavaju otkrivanje sve većeg broja različitih, često kompetitivnih etiopatogenetskih mehanizama. Amarenco, Bogousslavsky i sar. su predložili zanimljiv koncept koji uzima u obzir sve potencijalne uzroke, označene prema stepenu verovatnoće kauzalnog odnosa (48). Prema predloženoj A-S-C-O klasifikaciji svakom od 4 fenotipa: A (ateroskleroza), S (bolest malih arterija), C (kardiomebolizacija) i O (drugi uzroci) pridružen je odgovarajući stepen verovatnoće: 1 (za definitivan uzrok), 2 (za moguć uzrok) ili 3 (za uzrok koji nije verovatan). Tako je pacijent sa 70% stenozom ipsilateralne karotidne arterije, leukoarajozom, atrijskom fibrilacijom i trombocitozom klasifikovan kao A1-S3-C1-O3. Dakle, nijedan moguć uzrok se ne zanemaruje a terapija se usmerava prema najverovatnijem (48).

1.5 Skale za procenu stanja bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom

Najprecizniji način procene stanja pacijenata sa AMU je skorovanje težine bolesti i funkcionalne zavisnosti prema standardizovanim skalama. Njihova primena je postala neophodna i kod donošenja odluka o primeni trombolitičke terapije.

Jedna od najpogodnijih i najčešće primenjivanih skala za procenu težine AMU je skala Nacionalnog instituta za neurološke poremećaje i moždani udar SAD (The National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS) (49). Prvobitno, NIHSS skala je dizajnirana kao oruđe istraživača za precizno određivanje inicijalnog neurološkog statusa pacijenata sa AMU uključenih u kliničke studije. Osim što obezbeđuje komunikaciju između istraživača, NIHSS skala se danas široko primenjuje u kliničkoj praksi radi procene težine moždanog udara, prognoze ishoda i određivanja terapijskog tretmana. NIHSS skala je validna u predikciji veličine lezije, a može pomoći i u identifikovanju bolesnika koji su u velikom riziku od moždanog krvarenja prilikom primene trombolitičke terapije (50, 51). Pokazano je da je inicijalni NIHSS skor značajan prediktor kako kratkoročnog tako i dugoročnog ishoda pacijenata koji su imali AMU (52-54).

NIHSS skala obuhvata procenu težine moždanog udara na osnovu stanja svesti, ekstraokularnih i vidnih poremećaja, slabosti facijalne muskulature, motorne funkcije ekstremiteta, ataksije, poremećaja senzibiliteta, neglektu i poremećaja govora. Svaki parametar se skoruje od 0 do 2, 3 ili 4, pri čemu 0 označava normalnu funkciju. Maksimalan skor je 42, a AMU sa skorom iznad 22 se smatra veoma teškim (49).

Za procenu stanja svesti pacijenata koji su imali AMU najčešće se primenjuje Glazgovska skala kome (The Glasgow Coma Scale - GCS) (55). Dizajnirana je još 1974. godine od strane neurohirurga Univerzitetske bolnice za neuronauke u Glazgovu, radi procene inicijalnog stanja svesti posle traume mozga. Vremenom je, zbog svoje jednostavnosti, pouzdanosti i prognostičkog značaja, počela da se široko primenjuje u jedinicama intenzivne nege kod pacijenata sa poremećajima svesti različitog uzroka, uključujući AMU (56). Nivo svesti se skoruje na osnovu ispitivanja tri funkcije: otvaranja očiju, verbalnog odgovora i motornog odgovora (na neparalizovanoj strani). Treba imati u vidu da prisustvo afazije kod pacijenata sa AMU može da utiče na skor nezavisno od stanja svesti (57). Najniži skor je 3 i označava najdublju komu, dok

pacijenti sa normalnim stanjem svesti imaju skor 15. Generalno se smatra da skor ispod 8 označava duboku komu. Originalna skala je imala maksimalan skor 14 jer nije uključivala kategoriju „abnormalne fleksije“ u motornom odgovoru, tako da se danas u većini centara (pa i u Glazgovu) zapravo primenjuje navedena modifikovana verzija (58).

U više studija je potvrđen značaj GCS skora u predikciji mortaliteta kod pacijenata sa AIMU (53, 59, 60). AIMU u zadnjem slivu je često praćen poremećajima svesti. Tsao i sar. su objavili interesantnu studiju koja se odnosi na značaj GCS skora u predikciji funkcionalnog ishoda kod pacijenata sa AIMU u zadnjem slivu koji su leženi trombolitičkom terapijom (61). Pacijenti sa višim inicijalnim GCS skorom su značajno češće imali dobar funkcionalni ishod posle tri meseca (definisan kao skor 0-2 prema modifikovanoj Rankinovoj skali). Prema rezultatima ove studije težina poremećaja svesti procenjena prema GCS je značajniji prediktor funkcionalnog oporavka posle trombolitičke terapije u odnosu na inicijalni NIHSS skor (61).

Konzistentan pristup proceni oporavka pacijenata sa AIMU je od izuzetnog značaja u kliničkom i istraživačkom radu. Za preciznu procenu funkcionalnog statusa i stepena onesposobljenosti najčešće se koriste modifikovana Rankinova skala (mRS) i Barthel index (BI) (62).

Rankin je još 1957. godine dizajnirao skalu za merenje onesposobljenosti, a od osamdesetih godina prošlog veka primenjuje se modifikovana verzija koja gradi težinu onesposobljenosti od 0 (nema simptoma) do 5 (najteži stepen – teška onesposobljenost koja zahteva neprekidnu negu) (63). Modifikovana RS je našla široku primenu i postala značajan instrument u kvantifikovanju motornog i kognitivnog funkcionisanja pacijenta, uzimajući u obzir zavisnost od tuđe pomoći u obavljanju svakodnevnih aktivnosti (64). U novije vreme sve je više pokazatelja da je mRS skor značajna determinanta dugoročnog ishoda AIMU (65).

Barthel index, skala koja je dobila naziv po njenom kreatoru Dorothei Barthel, prvu kliničku primenu je imala 1955. godine radi praćenja efekta rehabilitacije pacijenata koji su imali AIMU (66). BI obuhvata 10 funkcija koje se odnose na aktivnosti svakodnevnog života, sa skorom od 100 do 0, tj. od potpuno nezavisnog (skor 100) do potpuno zavisnog izvođenja (skor 0). Količina pomoći i utrošenog vremena koja je potrebna da se obavi odgovarajuća aktivnost određuje skor svake

varijable. Pored primene u kliničkim studijama, BI se najčešće primenjuje u praćenju funkcionalnog stanja pacijenata tokom rehabilitacije posle AMU i ima značajnu ulogu u predikciji funkcionalnog oporavka (67).

1.6 Dijagnostički postupak kod akutnog ishemijskog moždanog udara

Za postavljanje dijagnoze AIMU pored kliničkih parametara neophodna je primena neurovizuelizacionih metoda (CT ili MR mozga) koje omogućavaju da se isključe drugi, nevaskularni uzroci neurološkog deficita, da se napravi diferencijacija između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara i da se selektuju kandidati za urgentne reperfuzione procedure (trombolitička terapija, urgentne endovaskularne intervencije) (13, 41).

Kod svih pacijenata sa sumnjom na AMU bez odlaganja treba uraditi CT ili MR pregled glave, pre svega radi isključenja hemoragijskog moždanog udara zbog različitog terapijskog pristupa (13). Ishemijski infarkti se, zavisno od masivnosti, prikazuju na CT snimku posle 6h-72 h od nastanka. U prvih 6h kod velikih infarkta se mogu zapaziti rani znaci ishemije čije prisustvo povećava rizik za hemoragičnu transformaciju infarkta posle trombolize, ali nije kontraindikacija za njenu primenu (69, 70). Obuka za prepoznavanje ranih znakova ishemije i korišćenje ASPECT sistema skorovanja značajno doprinosi ranom detektovanju ishemijskih lezija (70-72). MR je senzitivniji metod od CT pregleda, ranije se uočava ishemijski infarkt, a sa približnom učestalošću se dijagnostikuje intracerebralna hemoragija (73). MR pregled glave se preporučuje i ako postoji sumnja na male kortikalne i subkortikalne infarkte, na infarkte u zadnjem slivu i klinički „neme“ ishemije (13, 74).

Danas se primenjuju i specijalne CT i MR tehnike (perfuzioni CT, difuzioni i perfuzioni MR pregledi) koje omogućavaju rano otkrivanje ishemijske lezije, odnosno mogu u ranoj fazi da prikažu tkivo koje je u riziku za nastanak infarkta (zonu ishemijske penumbre), gde bi primena reperfuzione terapije mogla biti od koristi i posle više od 4,5 sati od početka simptoma AIMU (41, 68, 75).

Obavezan deo dijagnostičkog postupka kod pacijenata sa AIMU je procena njihovog vaskularnog statusa. Najpristupačnija neurovaskularna metoda je ultrazvučni pregled krvnih sudova vrata koji osim procene stepena stenoze arterije daje dragocene

podatke o lumenu i zidu arterije, osobinama plaka i njihovom emboligenom potencijalu, kao i o hemodinamskom aspektu (76). Transkranijalni Doppler pruža uvid u stanje intrakranijalne cirkulacije i jedina je tehnika za detekciju cirkulišućih mikroembolusa koji su posebno česti kod pacijenata sa aterosklerozom velikih arterija (76, 77). Najsenzitivnije neinvazivne metode za prikazivanje stenozе ili okluzije intrakranijalnih i ekstrakranijalnih arterija su MR angiografija (MRA) bez ili sa primenom kontrasta koja se može kombinovati sa MR glave u jednom pregledu i CT angiografija (CTA) sa primenom kontrasta, koja pruža trodimenzionalan prikaz više arterijskih slivova uključujući male arterije baze mozga i ima odličnu anatomsku rezoluciju (78). Zlatni standard u evaluaciji krvnih sudova vrata i glave je digitalna subtrakciona angiografija (DSA) sa kojom se obično porede sve ostale metode, ali koja se zbog invazivnosti sve ređe primenjuje (79). Korišćena je za procenu stepena karotidne stenozе u studijama procene rizika za AIMU i procene odnosa rizika i koristi karotidne endarterektomije (ECST 1998, NASCET 1998) (80, 81). Iako postoji visok procenat poklapanja rezultata (u oko 80% slučajeva), ipak se pre operativnog lečenja visokostepene simptomatske karotidne stenozе (70-99%) koja je dijagnostikovana duplex ultrasonografskim pregledom preporučuje primena neke od senzitivnijih neurovaskularnih metoda (MRA, CTA, DSA) (41). Prema studiji Patela i saradnika, nijedna neinvazivna tehnika ne dostiže tačnost DSA pa je pre karotidne endarterektomije potrebno primeniti dve ili čak 3 neinvazivne metode ako se nalazi prve dve ne slažu (82).

S obzirom da su bolesti srca često etiološki povezane sa moždanim udarom, kod svih bolesnika sa AIMU je potrebno uraditi kardiološki pregled sa elektrokardiografijom (EKG) uz produženi EKG monitoring (13). Kada postoji sumnja na srčanu aritmiju ili kada drugi uzrok AIMU nije otkriven, preporučuje se 24-časovni holter EKG (13, 41). Rezultati sistemske meta-analize su pokazali da se EKG holterom kod 4,6% bolesnika sa AIMU ili TIA detektuje novootkrivena paroksizmalna ili permanentna atrijalna fibrilacija, bez obzira na inicijalni EKG (83). U selekcionisanim slučajevima potrebno je uraditi ehokardiografsko (transtorakalno ili transezofagealno) ispitivanje, posebno kod mladih osoba i kada postoji sumnja na kardiogeni izvor embolizacije ili ako uzrok AIMU nije utvrđen (84, 85).

Neophodan deo dijagnostičkog postupka su biohemijske analize krvi (elektroliti, glikemija, lipidni status sa frakcijama, parametri bubrežne i jetrine funkcije, C reaktivni protein) (13). U toku hospitalizacije potrebno je praćenje glikemije zbog mogućnosti postojanja neotkrivenog dijabetesa ili stres hiperglikemije, sa negativnim uticajem na prognozu bolesti (86). Svakom pacijentu treba uraditi kompletnu krvnu sliku sa sedimentacijom, kao i protrombinsko (INR) i parcijalno tromboplastinsko vreme (13, 41). Kod etiološki nerazjašnjenih slučajeva rade se dopunske analize krvi: 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. (13, 41, 87).

1.7 Faktori rizika za akutni ishemijski moždani udar

Faktori rizika za moždani udar su istovremeno faktori rizika za aterosklerozu pa se zajednički nazivaju vaskularnim faktorima rizika. Njihova standardna podela odnosi se na faktore rizika na koje se ne može uticati kao što su starost, pol, rasa, etnička pripadnost i hereditet i na faktore na koje se može uticati i čije prepoznavanje je od najvećeg značaja jer se njihov negativan uticaj može modifikovati merama prevencije (13, 15, 88, 89).

Hipertenzija je najvažniji pojedinačni faktor rizika posle odmaklog životnog doba. Osobe sa hipertenzijom imaju tri puta veći rizik od AIMU u odnosu na normotenzivnu populaciju. Incidenca raste sa povećanjem i sistolnog i dijastolnog pritiska, mada po neki studijama više korelira sa vrednostima sistolnog pritiska (13, 89). Iako još nisu razjašnjeni svi mehanizmi kojima hipertenzija utiče na povećanje rizika od AIMU, ustanovljeno je da hipertoničari imaju smanjenu aktivnost endotelijalnog azot - oksida koji ima vazodilatatorni i antitrombotički efekat, a povećanu aktivnost endotelina 1 sa vazokonstriktornim dejstvom. Hipertenzija i mehaničkim stresom doprinosi disfunkciji endotela - početnom događaju u procesu aterogeneze (15, 34, 89).

Dijabetes melitus i poremećaji glikoregulacije (hiperinsulinemija i insulinorezistencija) su takođe dokazani faktori rizika za nastanak AIMU (13, 41, 89). Studije su pokazale da pacijenti sa dijabetesom imaju 2 - 4 puta veći rizik od ishemijskog moždanog udara u odnosu na populaciju sa normalnim vrednostima glikemije (90, 91). U

pitanju su složeni mehanizmi kojima se značajno ubrzava aterogeneza. Hiperglikemija dovodi do glikozilacije proteina pri čemu se nakupljaju tzv. završni produkti uznapredovale glikozilacije koji interakcijom sa ćelijama endotela dovode do njegove disfunkcije i pokreću inflamatorno - proliferativne mehanizme u procesu aterogeneze. Istovremeno se stvara protrombotička sredina usled smanjene fibrinolitičke aktivnosti, povećanja adhezivnosti i agregabilnosti trombocita, povećanja nivoa fibrinogena i VII i VIII faktora koagulacije (92). Veći rizik od AIMU imaju mlađi pacijenti sa dijabetesom, a posle šeste decenije života rizik opada. Hiperinsulinemija menja odnos LDL/HDL u korist LDL i takođe podstiče aterogenezu (90-92).

Iako je povišen nivo holesterola dobro poznat faktor rizika za aterosklerozu i srčani udar, tek su skorije epidemiološke studije pokazale da postoji povezanost i sa AIMU (89, 93, 94). Pacijenti sa povišenom HDL frakcijom imaju manji rizik od moždanog udara (95) dok su dokazi o značaju povišenih triglicerida kao rizikofaktora nekonzistentni (96).

Ustanovljeno je da pušači oba pola imaju 1,5 put veći rizik od AIMU u odnosu na nepušače (97, 98). Nikotin i drugi sastojci dima cigarete inhibiraju sintezu prostaciklina u endotelnim ćelijama, podstiču inflamaciju u procesu aterogeneze, dovode do hiperhomocisteinemije i povećavaju viskoznost krvi (99). Rizik je dva puta veći kod "strasnih" pušača u odnosu na osobe koje puše povremeno ili manje od 20 cigareta dnevno (13). Po prestanku pušenja rizik se smanjuje i vraća na nivo nepušača za oko 5 godina ili ostaje blago povišen kod intenzivnijeg pušenja (100). Pojedine studije ukazuju da i "pasivno" pušenje povećava rizik od AIMU (101).

Atrijalna fibrilacija se javlja u 0,4% odrasle populacije, ali prevalencija raste sa godinama i dostiže 15% kod starijih od 75 godina (102). Atrijalna fibrilacija je najčešći uzrok (u skoro 50% slučajeva) kardioembolijskog AIMU koji čini petinu svih ishemijskih AIMU (13). Usled treperenja, pretkomore gube svoju funkciju srčane pumpe, dolazi do staze krvi i uslova za formiranje tromba, sa posledičnom cerebralnom ili sistemskom embolizacijom. Osobe sa permanentnom i paroksizmalnom nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom imaju 4-5 puta veći rizik od AIMU, a godišnji rizik iznosi 5- 8%, s tim da je mnogo manji kod mlađih od 60 godina i ako nema udruženih faktora rizika za AIMU (103, 104).

Drugi kardiološki poremećaji kao što su akutni infarkt miokarda, dilataciona kardiomiopatija, veštačke valvule, bakterijski i trombotički endokarditis, mitralna stenoza, prolaps mitralne valvule, intrakardijalni kongentalni defekti, atrijalni miksom, takođe su udruženi sa češćom pojavom AIMU (13, 89).

Potencijalnim faktorima rizika se smatraju: gojaznost, fizička neaktivnost, način ishrane, zloupotreba alkohola, hiperhomocisteinemija, supstituciona terapija hormonima, oralna kontraceptivna sredstva, "sleep apnea" sindrom (13, 41, 89).

Tzv. "novi faktori rizika" – odnose se na nasledne ili stečene poremećaje sa prokoagulantnim efektom, kao što su: deficit proteina C i S (fiziološki antikoagulansi), deficit protrombina III (kofaktor heparina), rezistentnost na aktivirani protein C usled (Leiden) mutacije gena za V faktor koagulacije, kongenitalni poremećaj fibrinolitičkog sistema, povećan nivo fibrinogena, prisustvo antifosfolipidnih antitela kao što su antikardiolipinska antitela i lupus antikoagulant, pa čak i seropozitivnost na Chlamydiu pneumoniae. Na ove faktore treba misliti posebno kod mlađih osoba sa cerebralnim venskim trombozama i rekurentnim moždanim udarima, u odsustvu "klasičnih" rizikofaktora za AIMU (13, 89, 105).

Nekoliko kliničkih studija je pokazalo da migrena (posebno sa aurom) kod mlađih žena, naročito ako su pušači, povećava rizik od AIMU (106).

Pacijenti sa asimptomatskom karotidnom stenozom većom od 75% imaju rizik od AIMU od 2% - 5% unutar prvih godinu dana. Rizik raste proporcionalno stepenu stenozе (107, 108).

Značaj pojedinih faktora rizika razlikuje se kod različitih tipova AIMU. Za najčešći aterotrombotički tip ishemijskog AIMU osnovni faktori rizika su isti kao za aterosklerozu i srčani udar: hipertenzija, dijabetes, pušenje i dislipidemija. Najvažniji faktor rizika za lakunarni infarkt je dugotrajna hipertenzija. Dodatni faktor je poremećaj glikoregulacije, a uticaj dislipidemije i pušenja je mali. Za kardioembolijski infarkt glavni faktor rizika je atrijalna fibrilacija ali su važni i drugi kardiološki poremećaji, kao i hipertenzija i dijabetes (34).

1.8 Primarna prevencija akutnog ishemijskog moždanog udara

Poznavanje faktora rizika za AIMU, uz potrebu utvrđivanja njihove zastupljenosti u našoj populaciji, otvara prostor za plansku i sveobuhvatnu prevenciju koja se zasniva na dokazima proisteklim iz visoko pouzdanih studija ili, u slabije definisanim slučajevima, na konsenzusu eksperata (13).

Kao rana faza primarne prevencije izdvaja se primordijalna prevencija koja je usmerena na mlađu populaciju sa ciljem da se zdravstvenom edukacijom izbegne ili odloži razvoj faktora rizika za AIMU (34).

Primarna prevencija podrazumeva identifikovanje, otklanjanje i lečenje faktora rizika pre pojave inicijalnog AIMU odnosno sprečavanje njegovog nastanka (89). Naravno pažnja je usmerena na faktore rizika koji se mogu modifikovati, pre svega na hipertenziju koja je najjači i najkonzistentniji vaskularni faktor rizika. U kontroli hipertenzije primenjuju se nefarmakološki i farmakološki postupci sa ciljem da se krvni pritisak snizi do normalnih vrednosti (<140/90mmHg ili <135/80mmHg kod dijabetičara) (41, 109). Rizik od AIMU se smanjuje srazmerno sniženju pritiska (89). Nijedna grupa antihipertenzivnih lekova se nije nametnula kao superiorna u odnosu na ostale (89, 110), ali je ustanovljeno da dobro regulisana hipertenzija snižava rizik od AIMU za 36 - 42% (13, 111).

Iako je dijabetes prepoznat kao nezavisan faktor rizika za AIMU (90, 91), još uvek nije dokazano da dobra kontrola glikemije snižava rizik od moždanog udara (89, 112). Ipak, na tome treba insistirati da bi se sprečile druge komplikacije dijabetesa. Takođe, kod dijabetičara je veća prevalencija udruženih vaskularnih faktora rizika koje treba energično lečiti, posebno hipertenziju (13). Meta-analiza nekoliko velikih studija nije pokazala da postoji značajna efikasnost antiagregacione terapije u primarnoj prevenciji AIMU kod dijabetičara (113). Primena aspirina ipak može biti korisna kod dijabetičara sa visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti (13, 89).

Antilipemici iz grupe statina smanjuju nivo LDL holesterola za 30–50%. Meta-analiza koja je obuhvatila 26 studija sa preko 90.000 bolesnika pokazala je da statini smanjuju rizik od bilo kog tipa AMU za oko 21% (114). Velika HPS studija (Heart Protection Study) pokazala je da simvastatin u dozi od 40mg dnevno redukuje rizik od AIMU (kao i od drugih vaskularnih događaja) za oko 25% kod pacijenata sa

koronarnom bolešću, drugim okluzivnim arterijskim bolestima ili dijabetesom. Efekat je pokazan i pri inicijalnim vrednostima ukupnog holesterola $< 5,0$ mmol/l i LDL $< 3,0$ mmol/l (115). U primarnoj prevenciji AIMU preporučuje se primena statina kod bolesnika u visokom riziku (sa koronarnom bolešću i dijabetesom) (13). Efekat drugih antilipemika na smanjenje rizika od AIMU nije utvrđen (3, 89).

Primarna prevencija obuhvata i: prestanak pušenja i prekomernog unosa alkohola, promenu stila života (odgovarajuća ishrana i fizička aktivnost), izbegavanje hormonske supstitucione terapije, lečenje hiperhomocisteinemije i dr. (13, 41, 89).

Preporuke o primeni antitrombotičke terapije u primarnoj prevenciji AIMU još uvek nisu jasno definisane. Nedavna WHS studija (Women's Health Study) koja je obuhvatila skoro 40.000 žena starosti preko 45 godina pokazala je da niske doze aspirina ne utiču na učestalost infarkta miokarda niti na smrt kardiogenog uzroka, ali smanjuju rizik od AIMU (116). Na osnovu ovih rezultata doneta je preporuka o korišćenju niskih doza aspirina u primarnoj prevenciji AIMU kod žena starijih od 45 godina koje nisu u povećanom riziku od intrakranijalnog krvarenja i dobro tolerišu lek, mada je efekat prevencije mali (13). Primena malih doza aspirina se može razmatrati kod muškaraca u cilju primarne prevencije infarkta srca, ali nije pokazano da dolazi do smanjenja rizika od AIMU (13, 41). Za sada nema dovoljno podataka o efikasnosti drugih antiagregacionih lekova i oni se ne mogu preporučiti u primarnoj prevenciji (13, 41).

Antikoagulantna terapija (ciljni INR od 2-3) pokazuje visoku efikasnost u primarnoj prevenciji AIMU kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, sa smanjenjem relativnog rizika za 64% i smanjenjem mortaliteta za 26% (117). Aspirin smanjuje rizik od AIMU za 22%. (117). Oralna antikoagulantna terapija preporučuje se osobama sa atrijskom fibrilacijom koje su u visokom riziku od kardioembolizacije, dok se osobama u niskom riziku (mlađi od 60 godina, bez dodatnih faktora rizika) preporučuje aspirin ili nije potrebna nikakva terapija (13, 41, 89). Osobama u umerenom riziku može se uvesti aspirin ili antikoagulantna terapija, a odluka se donosi prema proceni rizika krvarenja i mogućnosti monitoringa INR (13, 41, 89). Novi antikoagulantni lekovi (dabigatran) omogućavaju lakšu primenu jer nema potrebe za laboratorijskom kontrolom, neželjeni efekti su manji, a efikasnost je ista (118).

Karotidna hirurgija kod asimptomatske karotidne stenoze može se razmatrati u izabranim slučajevima kada je stenoza veća od 60% na angiografiji, odnosno 70% na ultrazvučnom pregledu, u ustanovama u kojima je perioperativni rizik od smrti ili AIMU manji od 3%. (13, 107, 119, 120). Ako se na osnovu procene rizika i koristi donese odluka o konzervativnom lečenju primenjuju se antiagregacioni lekovi, statini i ACE inhibitori u terapiji hipertenzije uz korekciju stila života (13, 121). Primena savremene medikamentozne terapije dovela je do pada godišnje stope AIMU na $\leq 1\%$ kod konzervativno lečenih bolesnika sa asimptomatskom karotidnom stenozom (13, 122). Nedostaju adekvatne studije koje bi pokazale superiornost karotidnog stentinga kod bolesnika sa asimptomatskom karotidnom bolešću u odnosu na endarterektomiju ili konzervativno lečenje (89, 123).

1.9 Lečenje akutnog ishemijskog moždanog udara

Prekretnicu u tretiranju AIMU predstavlja prihvatanje urgentnog koncepta lečenja, s ciljem da se uspostavi rekanalizacija i reperfuzija u zoni penumbre pre nego što dođe do ireverzibilnog oštećenja neurona. Urgentni pristup lečenju zahteva široku edukaciju stanovništva radi prepoznavanja simptoma bolesti i traženja hitne medicinske pomoći, zatim edukaciju profesionalaca na svim nivoima zbrinjavanja, brz transport i odgovarajući prehospitalni tretman kao i lečenje u jedinicama za moždani udar (JMU) (13, 41). Primarne i napredne (univerzitetske) JMU obezbeđuju specijalizovan multidisciplinarni pristup lečenju pacijenata sa AIMU koji podrazumeva kontinuirano praćenje vitalnih funkcija, brz pristup dijagnostičkim analizama sa ciljem da se na vreme selektuju pacijenti za reperfuzionu terapiju i korišćenje standardizovanih protokola lečenja (13, 41, 124).

Savremeni terapijski tretman obuhvata:

- ranu primenu opštih terapijskih mera
- primenu trombolitičke terapije kod odabranih pacijenata
- sprečavanje i lečenje komplikacija od strane nervnog sistema
- sprečavanje i lečenje komplikacija od strane ostalih sistema
- ranu primenu fizikalne terapije (13, 41, 124)

Opšte terapijske mere podrazumevaju kontrolu i korekciju: disanja, telesne temperature, hipertenzije i hipotenzije, srčane radnje, hiperglikemije i hipoglikemije, elektrolita i balansa tečnosti (13, 41, 125).

Oko 80% bolesnika u akutnoj fazi AIMU ima hipertenziju ali se ona kod većine spontano normalizuje u prvih nekoliko sati ili dana (13). Pored pacijenata sa ranije dijagnostikovanom hipertenzijom mnogi bolesnici imaju nelečenu hipertenziju ili se povećanje pritiska javlja kao posledica poremećaja autonomne regulacije kardiovaskularnog sistema. Obaranje krvnog pritiska odmah posle nastanka AIMU, u uslovima kada je oštećena cerebralna autoregulacija, može da dovede do sniženja moždanog protoka i širenja ishemijske lezije (126). Prema aktuelnim preporukama, krvni pritisak treba oprezno snižavati tek ako su vrednosti veće od 220 mmHg za sistolni i 120 mmHg za dijastolni pritisak. Izuzeci se odnose na postojanje drugih sistemskih oboljenja koja zahtevaju sniženje pritiska, kao što su akutni infarkt srca, edem pluća, aortna disekcija, akutna bubrežna insuficijencija. Ako je bolesnik kandidat za trombolizu krvni pritisak treba održavati ispod 180/110mmHg (13, 41, 127).

Oko 20% pacijenata sa AIMU ima dijabetes melitus a još je češća akutna hiperglikemija kao odgovor organizma na stres (128). Novije studije pokazuju da je hiperglikemija povezana sa težim AIMU i lošijom prognozom u pogledu preživljavanja i funkcionalnog ishoda (128-130). Stoga je neophodna kontrola glikemije i održavanje u ciljnim vrednostima od 4-10mmol/ (13, 41). Pri tretiranju hiperglikemije važno je izbeći hipoglikemiju koja takođe nepovoljno utiče na tok i prognozu bolesti (13).

Prekretnicu u lečenju AIMU predstavlja uvođenje trombolitičke terapije na osnovu rezultati NINDS studije iz 1995. godine (131). Intravenska primena rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rtPA) u dozi od 0,9 mg/kgTT (max 90 mg, 10% u i. v. bolusu, ostatak u i. v. infuziji tokom 60 min.) preporučuje se kod bolesnika sa AIMU u prva 4,5 sata od nastanka simptoma (13). Od 2002. godine više od 20.000 bolesnika sa AIMU lečenih trombolizom obuhvaćeno je međunarodnim multicentričnim SITS-IST registrom (132). Retrospektivnom analizom ovog registra potvrđena je efikasnost ove terapije u praksi, uz manje neželjenih efekata nego u randomizovanim studijama. U Srbiji se tromboliza primenjuje od 2006. godine, sa sličnom učestalošću neželjenih efekata i izuzetno visokim stepenom efikasnosti u poređenju sa bolesnicima SITS-IST registra. Svi bolesnici sa AIMU lečeni u Srbiji

prijavljaju se u SETIS registar (Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke), koji prati bezbednost i efikasnost primene ove terapije (133). Na osnovu rezultata novijih studija (posebno ECASS III) terapijski prozor je produžen sa 3 na 4,5 sata, s tim što terapiju treba započeti što pre jer je dokazana čvrsta povezanost između brzine lečenja i uspešnosti ishoda (132, 134). Primena trombolize je ograničena na usko selektovanu grupu pacijenata prema jasno definisanim uključujućim i isključujućim kriterijumima koji se moraju striktno poštovati, s obzirom da se radi o potencijalno fatalnoj terapiji (13).

Spečavanje i lečenje komplikacija AIMU od strane nervnog sistema odnosi se na lečenje klinički značajnog edema mozga (osmoterapija i hiperventilacija, hirurška dekompresija kod malignog edema), lečenje ponavljanih epileptičkih napada, psihomotorne agitiranosti i simptomatskih hemoragijskih transformacija (13, 41).

Kod pacijenata sa AIMU često se javljaju komplikacije od strane ostalih sistema, kao što su urinarne infekcije i inkontinencija, pneumonija i druge respiratorne infekcije, duboke venske tromboze, dekubitusi, disfagija, kao i veoma ozbiljne kardiološke komplikacije (aritmije, akutni infarkt miokarda, akutna srčana insuficijencija) i plućna embolija koja je odgovorna za čak 10% smrtnog ishoda AIMU. Učestalost komplikacija i njihov negativan uticaj na ishod AIMU još više potenciraju značaj lečenja pacijenata sa AIMU u JMU u kojima postoje optimalni uslovi za njihovu prevenciju, rano registrovanje i uspešno lečenje (13, 41, 135, 136).

Urinarne infekcije su posebno čest problem kod nepokretnih bolesnika i mogu biti uzrok sepse u oko 15% slučajeva, što značajno povećava stopu mortaliteta (137). Adekvatna rehidracija uz acidifikaciju urina i intermitentnu kateterizaciju smanjuje rizik od infekcije, dok se antibiotici (prema antibiogramu) koriste u lečenju ali se ne preporučuju kao profilaksa (68).

Pneumonija, posebno aspiraciona, je druga po učestalosti komplikacija posle urinarnih infekcija i često se završava smrtnim ishodom. Najznačajnija je prevencija u vidu rane mobilizacije, vežbi disanja i gutanja, a kod sumnje na pneumoniju treba primeniti antibiotike (13, 135-137).

Pacijenti vezani za postelju su u velikom riziku od dubokih venskih tromboza, koje mogu biti izvor plućnih embolusa. Primenom preventivnih mera značajno je smanjena njihova učestalost koja je prema ranijim studijama iznosila od 20 do čak 70%

(138). U profilaksi se primenjuje heparin subkutano u dozi od 5.000 jedinica na 12 sati (ili niskomolekularni heparini), elevacija paretične noge, kompresivne čarape i rana fizikalna terapija. U slučaju da ipak dođe do duboke venske tromboze, antikoagulantna terapija se primenjuje intravenozno u kontinuiranoj infuziji (13).

U prevenciji dekubitalnih rana najznačajnija je rana mobilizacija uz pažljivu negu i upotrebu dekubitalnih dušeka (13, 41).

Sa rehabilitacijom pacijenata treba početi što ranije posle AIMU jer je pokazano da rehabilitacioni tretman, pored izuzetno značajne uloge u prevenciji komplikacija, povoljno utiče na preživljavanje i funkcionalni oporavak pacijenata (139). Cilj rehabilitacije je da se omogući optimalno fizičko, intelektualno, psihološko i socijalno funkcionisanje (140). Rana rehabilitacija, kao jedna od osnovnih komponenti JMU, sprovodi se od strane multidisciplinarnog tima i obuhvata fizikalnu terapiju, okupacionu terapiju baziranu na aktivnostima svakodnevnog života, logopedski tretman, psihološku i socijalnu podršku (41, 139, 141).

Fizikalna terapija u JMU podrazumeva ranu mobilizaciju i kineziterapiju, a kod najtežih bolesnika primenjuju se pasivne vežbe u postelji, vežbe disanja i gutanja (13, 139, 141, 142). Pacijenti sa invaliditetom nastavljaju rehabilitaciju u odgovarajućim ustanovama. Meta-analiza je pokazala da kontinuirana rehabilitacija tokom prve godine posle AIMU snižava rizik od funkcionalne onesposobljenosti i pozitivno utiče na aktivnosti svakodnevnog života (143).

1.10 Sekundarna prevencija akutnog ishemijskog moždanog udara

Sekundarna prevencija je usmerena na osobe koje su već imale TIA ili AIMU, sa ciljem da se smanji rizik od njihove ponovne pojave.

Posle doživljenog AIMU pacijentima se uvodi antiagregaciona terapija. Postoje tri terapijske opcije - aspirin, klopidogrel ili kombinacija aspirina i dipiridamola, a izbor zavisi od individualnih osobina bolesnika (profil faktora rizika, tolerancija i dr.) (13, 18).

Aspirin kod većine pacijenata treba uvesti u prvih 24 - 48h od AIMU, u dozi od 100-300mg (13, 144). Ne treba ga uvoditi unutar 24h od primene trombolize (13, 41).

Druga opcija je kombinacija aspirina (50mg) i dipiridamola sa prolongiranim oslobađanjem (200mg dva puta dnevno), koja se pokazala efikasnijom od samog aspirina

u ESPS II studiji (The European Stroke Prevention Study) smanjujući rizik za 37% u odnosu na 18,1% u "aspirinskoj" grupi (145). Rezultati četiri velike randomizovane studije koje su proučavale efekat kombinacije dipiridamola i aspirina kod bolesnika sa TIA ili AIMU, ukazali su da je ova kombinacija bar isto toliko efikasna kao sam aspirin u sekundarnoj prevenciji AIMU, ali se slabije toleriše zbog čestih glavobolja (18).

Treća opcija je klopidogrel (75 mg dnevno) kao lek izbora iz grupe tienopiridina. Rezultati CAPRIE studije pokazali su da je klopidogrel blago efikasniji od aspirina u sekundarnoj prevenciji zajedno posmatranih vaskularnih događaja (146). Može se preporučiti kao lek prvog izbora u slučaju nepodnošenja aspirina i kod visokorizičnih pacijenata (147). Dosadašnje studije nisu pokazale prednost kombinacije klopidogrela i aspirina dok je rizik od krvarenja bio značajno veći (MATCH, CHARISMA) (147, 148).

Nema opravdanja za rano uvođenje parenteralne antikoagulantne terapije posle AIMU jer ni u jednoj velikoj studiji nije potvrđen povoljan efekat na ishod i rizik od recidiva, a povećava se rizik od hemoragijskih komplikacija (13, 18, 149, 150). Izvesnu korist od heparinoida bi jedino mogli da imaju pacijenti sa AIMU koji je posledica ateroskleroze velikih arterija, ali prethodno CT pregledom treba isključiti intrakranijalnu hemoragiju, veliki infarkt (rani znaci ishemije) i značajnu leukoarajozu (151).

Oralna antikoagulantna terapija ima svoje mesto u sekundarnoj prevenciji pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom (INR 2-3), prostetičkim valvulama (INR 2,5-3,5), reumatskom bolešću mitralne valvule i razvojem akutnog infarkta miokarda komplikovanog muralnim trombom u levoj komori (13, 41). Postoje izvesni dokazi u prilog primene antikoagulantne oralne terapije i u specifičnim situacijama kao što su: aterom aorte, fuziformna aneurizma bazilarne arterije, disekcija vratnih arterija, definisane koagulopatije (deficit proteina C i S, rezistencija aktiviranog proteina C), cerebralna venska tromboza i sindrom antifosfolipidnih antitela (13).

Ostale mere sekundarne prevencije odnose se na lečenje hipertenzije, uvođenje statina (bez obzira na inicijalne vrednosti holesterola), prestanak pušenja i promenu stila života (13, 18).

Na osnovu rezultata velikih studija (NASCET, ESCT, VA) definisani su kriterijumi za karotidnu endarterektomiju (KEA) kod simptomatskih bolesnika, uz uslov da je u centrima u kojima se izvodi stepen perioperativnih komplikacija manji od 6% (152-154). KEA je indicovana kod pacijenata sa stenozom ipsilateralne karotidne arterije

od 70-99%, sa skorašnjim ishemijskim događajem (< 180 dana), može se razmatrati i kod pacijenata sa stenozom od 50-69%, a ne preporučuje se ako je stenozna manja od 50% (13, 18). Najveću korist od intervencije imaju bolesnici sa blagim AIMU ili TIA u okviru dve nedelje od događaja (rana revaskularizacija) (155). Pacijenti ostaju na antiagregacionoj terapiji pre, za vreme i posle KEA, a preporučuje se i primena statina i modifikovanje stila života (13).

Još uvek nisu jasno definisani kriterijumi za primenu karotidne angioplastike i stentovanja. Najčešće se primenjuju kod bolesnika sa kontraindikacijama za KEA, ako je stenozna nepristupačna i nakon restenoze posle KEA ili radijacije (13, 156).

1.11 Prognoza akutnog ishemijskog moždanog udara

Pitanje koje se veoma često nameće, ne samo u svakodnevnoj kliničkoj praksi, već i kao izraz nedovoljnog poznavanja prirodnog toka bolesti, odnosi se na prognozu AIMU. Identifikovanje najznačajnijih faktora koji utiču na preživljavanje, rizik od invaliditeta i recidiva značajni su, kako za samog bolesnika i njegovu porodicu, tako i za planiranje dužine lečenja i rehabilitacije, kreiranje optimalnih dijagnostičkih, terapijskih i preventivnih strategija, kao i za organizaciju odgovarajućih grana zdravstvene službe (52, 59, 157).

Rezultati dosadašnjih studija pokazuju da je rizik od smrtnog ishoda najviši u prvih 28 dana od moždanog udara (52-54). Kod pacijenata sa AIMU 28-dnevni letalitet iznosi od 10% to 26%, dok jednogodišnji varira u rasponu od 26% to 32% (52). Narednih godina letalitet opada i iznosi oko 5% godišnje (52). Tako je kumulativni rizik umiranja posle 5 godina 58-67%, a posle 10 godina 65-80% (158-160).

Rizik umiranja je značajno uslovljen i tipom AIMU. Najveći letalitet imaju pacijenti sa kardioembolijskim moždanim udarom i moždanim udarom usled ateroskleroze velikih arterija (45, 161). Generalno, najbolju kratkoročnu prognozu imaju bolesnici sa okluzijom malih krvnih sudova, ali se ni za lakunarni infarkt ne može reći da predstavlja benigni oblik AIMU, jer 25% ovih bolesnika neće preživeti 2-godišnji period (162).

Do sada je analiziran uticaj velikog broja različitih faktora na rizik od smrtnog ishoda posle AIMU. Za neke od njih, kao što su godine starosti i težina AIMU postoji

konsenzus o negativnom uticaju na preživljavanje, dok za mnoge druge ne postoje definitivni i jasni stavovi (159, 160, 162-165).

Rezultati ranijih epidemioloških studija, poput Framinghamske, ukazivali su da je smrtni ishod AIMU značajno češći kod osoba muškog pola (166), što u većini novijih studija nije potvrđeno (159, 160, 162, 163). Podaci u literaturi u vezi prognostičkog značaja hipertenzije su kontroverzni (28, 162-166). Mada je poznato da je hipertenzija, posle uzrasta, najvažniji faktor rizika za nastanak AIMU, novija istraživanja retko ukazuju na značaj hipertenzije u predikciji mortaliteta (159, 162, 163, 168). Većina istraživača navodi povezanost atrijalne fibrilacije sa češćim smrtnim ishodom posle AIMU (163, 165, 167-169), dok je prognostički značaj drugih kardioloških bolesti i poremećaja (ishemijska bolest srca, srčana insuficijencija, srčane mane i dr.) još uvek nedovoljno utvrđen (170-172). U više studija pokazano je da je dijabetes prediktor lošeg ishoda AIMU, posebno dugoročnog (162, 172-174), mada i tu postoje neslaganja (159, 160, 163). Izgleda da veći značaj ima akutna hiperglikemija pri prijemu u bolnicu (89). Značaj dislipidemije kao prognostičkog faktora nije dovoljno razmatran, ali rezultati ukazuju da više utiče na rizik od obolevanja, nego na prognozu AIMU (160). Stavovi vezani za prediktivnu vrednost prethodnih TIA u literaturi nisu usaglašeni (163, 167, 171, 172). Neke novije studije ukazuju da premorbidna demencija povećava rizik od smrti, recidiva i funkcionalne onesposobljenosti posle AIMU (163, 175). Od navika, jedino je pušenje u nekim studijama prepoznato kao nepovoljan prognostički faktor AIMU (172, 176).

Kao nepovoljni, mada nedovoljno ispitani, prediktori mortaliteta navode se i: niži nivo edukacije, niži socio-ekonomski status, boravak u gerijatrijskim stacionarnim ustanovama, premorbidna onesposobljenost, visok arterijski krvni pritisak pri prijemu, prisustvo hemipareze, poremećaja svesti i afazije, karotidna okluzivna bolest, komorbiditetne bolesti, intrahospitalne komplikacije, izostanak rane rehabilitacije i socijalne podrške (52-54, 162-165).

Prognostički značaj različitih parametara je i vremenski uslovljen. U prvih 28 dana najveći uticaj na preživljavanje imaju uzrast bolesnika, tip moždanog udara, težina bolesti i funkcionalna onesposobljenost (53, 162), a u kasnijem toku kao najvažniji prognostički faktori se izdvajaju uzrast, težina AIMU, atrijalna fibrilacija i recidiv AIMU (163, 167).

Analizom uzroka smrti ustanovljeno je da je u prvih mesec dana u oko 80% slučajeva letalan ishod posledica doživljenog moždanog udara (159, 160). U desetogodišnjem periodu više od polovine bolesnika umire od posledica inicijalnog moždanog udara, recidiva i kardiovaskularnih bolesti (159, 160, 172, 177). Pokazano je da pacijenti posle AIMU imaju veći rizik od prevremene smrti. U prvoj godini posle moždanog udara rizik od smrti je 10 puta veći od očekivanog u opštoj populaciji istog uzrasta i pola, a tokom naredne 4 godine rizik od smrti je dva puta veći od očekivanog (164). Može se zaključiti da AIMU skraćuje očekivanu dužinu života, ne samo u ranom periodu, već i u svim narednim godinama. Ovo saznanje potencira značaj rigorozne kontrole i lečenja vaskularnih faktora rizika.

Procena posledica AIMU, odnosno funkcionalne zavisnosti i stepena invaliditeta, od izuzetnog je zdravstvenog, socijalnog i ekonomskog značaja. Više od 50% bolesnika koji prežive AIMU nastavlja život sa različitim stepenom invaliditeta, a posle godinu dana oko 30-45% bolesnika je funkcionalno zavisno od tuđe pomoći (15, 23, 167). Najznačajniji prediktor lošeg funkcionalnog ishoda je težina moždanog udara (163, 165). Brzina oporavka je direktno proporcionalna težini bolesti. Najveći funkcionalni oporavak se očekuje u prvih nekoliko nedelja do prva 3 meseca, odnosno do prvih 6 meseci kod teških oblika (52, 178). Takođe, zapaženo je da oporavak zavisi od tipa AIMU. Tako je u studiji Petty i sar. (Rocester, USA) samo 27% pacijenata sa kardioembolijskim moždanim udarom bilo funkcionalno nezavisno posle godinu dana, u odnosu na 82% pacijenata sa lakunarnim moždanim udarom (179).

Rizik od recidiva moždanog udara je najveći u prvih godinu dana i iznosi 12 - 13%, a zatim na godišnjem nivou 4-6% (52, 176). U intervalu od 5 godina, jedna četvrtina do jedne trećine bolesnika doživi recidiv (52, 176, 180). Novije studije pokazuju da je najveća učestalost recidiva u prvim nedeljama i mesecima posle inicijalnog moždanog udara (52).

Meta-analiza četiri populacione studije je pokazala da se rizik od ranog recidiva moždanog udara (u prva 3 meseca) značajno razlikuje u zavisnosti od tipa AIMU (prema TOAST klasifikaciji) - najveći rizik imaju pacijenti sa moždanim udarom usled ateroskleroze velikih arterija, a najmanji pacijenti sa okluzijom malih krvnih sudova mozga (181). Druge studije ističu da kardioembolijski moždani udar nosi najveći dugoročni rizik od recidiva (52, 182, 183).

Preovlađuje mišljenje da je recidiv najčešće istog tipa kao inicijalni AIMU, posebno kada su u pitanju AIMU usled ateroskleroze velikih arterija i kardioembolijski moždani udar, ali rezultati nisu dovoljno usaglašeni da bi se tip novog AIMU mogao predvideti na osnovu inicijalnog (179, 182, 183).

U literaturi se navode različiti faktori kao mogući prediktori recidiva AIMU. Najčešće su to: dijabetes melitus, atrijska fibrilacija, starije godine, prehodni TIA, kardiomiopatija, hipertenzija i demencija (52, 163, 176, 184). Ipak, nijedan faktor se nije izdvojio kao konzistentan nezavisan prediktor recidiva. Rezultati velikih studija - Oxfordshire Community Stroke Project i Perth Community Stroke Study, su ukazali da parametri koji povećavaju rizik od prvog moždanog udara nemaju isti značaj u predikciji recidiva (176, 184).

Bolesnici koji dožive AIMU imaju i veći rizik od infarkta miokarda (oko 3% godišnje), s obzirom da se najčešće radi o generalizovanoj bolesti (aterosklerozi) vaskularnog sistema (6, 185).

Jedan od značajnih aspekata prognoze moždanog udara je kvalitet života bolesnika sa AIMU. Procena različitih vidova kvaliteta života posle moždanog udara pomogla bi ne samo boljem sagledavanju prirode bolesti i efikasnosti primenjene terapije već i poboljšanju socijalne reintegracije ovih bolesnika (186).

2.0 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ove studije uključuju procene:

- 1) stopa preživljavanja bolesnika sa prvim AIMU
- 2) stopa fatalnosti AIMU u prvih 28 dana i nakon 1. godine praćenja
- 3) stopa recidiva AIMU
- 4) funkcionalnog statusa bolesnika koji prežive AIMU
- 5) prognostičkog značaja odabranih varijabli

3.0 METODE ISTRAŽIVANJA

3.1 Ispitanici

Prospektivna kohortna studija obuhvatila je 300 bolesnika sa prvim AIMU, lečenih na Odeljenju Urgentne neurologije Klinike za neurologiju, KCS i u Specijalnoj bolnici za prevenciju i lečenje cerebrovaskularnih bolesti "Sveti Sava" u Beogradu. Kohorta od 300 bolesnika je odabrana na taj način što su u ispitivanje uključeni svi bolesnici sa prvim AIMU koji su se sukcesivno javljali u periodu od mesec dana (2008. godine) u navedene ustanove, a koji imaju stalno mesto boravka na teritoriji Beograda. Na osnovu rezultata studije incidencije AMU koja je sprovedena u populaciji Beograda, od 1. marta 2007. do 1. marta 2008. godine, najviše obolelih (preko 90%) se javlja u pomenute dve zdravstvene ustanove. Veličina uzorka napravljena je na osnovu mesečne dinamike javljanja bolesnika sa prvim AIMU u posmatranom periodu od godinu dana.

3.2 Prikupljanje podataka

Za svakog pacijenta direktnim kontaktom i analizom bolničke dokumentacije prikupljeni su svi relevantni podaci, uključujući informacije o demografskim karakteristikama, ličnoj i porodičnoj anamnezi, posebno o vaskularnim faktorima rizika. Neurološki i internistički pregled, biohemijske analize krvi, krvna slika, CT ili MR pregled endokranijuma obavljani su kod svakog pacijenta pri prijemu. Za razmatranje etiopatogenetske klasifikacije AIMU od značaja su bile i neurovaskularne dijagnostičke metode: ultrazvučni pregled krvnih sudova vrata, transkranijalni dopler, CT ili MR angiografija krvnih sudova glave i vrata, kao i ehokardiografija kod sumnje na kardioembolijski moždani udar. Neurološkim pregledom određena je težina AIMU prema NIHSS skali (49). Step funkcionalne zavisnosti i invaliditeta procenjen je na osnovu mRS (63) i BI (66) u prvih 24 sata po prijemu u bolnicu. Funkcionalna zavisnost je definisana kao mRS skor ≥ 3 (163, 165, 186). Za procenu stanja svesti korišćena je Glazgovska skala kome pri čemu skor ispod 15 označava snižen nivo svesti (55).

Ishemijski moždani udar je klasifikovan prema TOAST kriterijumima koji podrazumevaju etiološku poddelu na: a) AIMU usled ateroskleroze velikih arterija, b) kardioembolijski AIMU, c) AIMU usled okluzije malih krvnih sudova mozga (lakunarni infarkt), d) AIMU druge etiologije i e) AIMU neutvrđene etiologije (45).

Evidentirani su svi pacijenti kod kojih je primenjena rana fizikalna terapija, započeta u prvih 48 sati. Registrovane su intrahospitalne medicinske komplikacije, definisane kao ne-neurološke komplikacije koje zahtevaju terapijsku intervenciju tokom bolničkog lečenja. Za svakog pacijenta je zabeleženo vreme od početka prvih simptoma do dolaska u bolnicu (u satima).

Zbog malog broja (8 pacijenata u toku perioda uključivanja), bolesnici koji su lečeni trombolitičkom terapijom nisu uključeni u studiju, odnosno varijabla koja se odnosila na način lečenja nije analizirana.

3.3 Praćenje bolesnika

Bolesnici su praćeni godinu dana od početka moždanog udara odnosno za umrle od početka moždanog udara do vremena smrti. Pod ishodom se podrazumeva:

- 1) da li je pacijent živ/umro (uzrok i vreme smrti)
- 2) sa recidivom / bez recidiva (vreme do recidiva)
- 3) infarkt srca

Informacije o ishodu posle prvih 28 dana i po završetku prve godine praćenja, dobijene su putem kontakta sa bolesnicima, njihovim porodicama i lekarima koji su nastavili njihovo primarno lečenje. Takođe, po završetku prve godine praćenja, procenjen je funkcionalni oporavak bolesnika sa AIMU, na osnovu mRS i BI.

Uzroci smrti su podeljeni u 5 grupa, prema klasifikaciji u okviru studije Oxfordshire Community Stroke Project, koja je primenjena i u drugim većim studijama (177):

- 1) smrt usled prvog AIMU kao direktna posledica oštećenja mozga ili kao rezultat kasnijih komplikacija zbog imobilnosti, uključujući smrt usled bronhopneumonije čak i nekoliko godina posle prvog moždanog udara ukoliko se smatra da je povezana sa njim

2) smrt usled recidiva moždanog udara, kao direktna posledica oštećenja mozga ili kao udaljena komplikacija zbog imobilnosti

3) smrt usled kardiovaskularnih bolesti (KVB), sigurno ili verovatno uzrokovana akutnim infarktom miokarda, rupturom aneurizme abdominalne aorte, perifernom arterijskom bolešću ili nagla i neobjašnjiva smrt

4) smrt usled nevascularnih događaja, koja nije povezana sa moždanim udarom i koja podrazumeva bolesti kao što su maligne, zatim povrede i samoubistvo

5) smrt neutvrđenog uzroka ukoliko je nedovoljno informacija da bi se uzrok ustanovio

Za recidiv AIMU je, radi poređenja rezultata, prihvaćena najčešće korišćena definicija, po kojoj se pod recidivom podrazumeva svaki novi akutni neurološki deficit koji odgovara AIMU u drugoj vaskularnoj teritoriji i koji se javi posle više od 24h od inicijalnog AIMU ili akutni neurološki deficit koji odgovara AIMU u istoj vaskularnoj teritoriji a koji se javi posle više od 21 dana (176, 180, 187, 188).

Studijom su bile obuhvaćene sledeće varijable:

1. *Sociodemografske karakteristike:*

- uzrast
- pol
- stepen obrazovanja: bez škole, nezavršena ili završena osnovna škola; srednja škola; više ili visoko obrazovanje
- mesto stanovanja pre AIMU: u svom domaćinstvu, nezavisan; u svom domaćinstvu, zavisan; u stacionarnoj gerijatrijskoj ustanovi

2. *Vaskularni faktori rizika:*

- hipertenzija (dužina trajanja; dobro ili loše regulisana)
- ishemijska bolest srca
- atrijalna fibrilacija
- kardiomiopatija
- veštačke valvule
- srčane mane
- ishemijska bolest perifernih krvnih sudova
- dijabetes melitus (dužina trajanja; insulin zavisan ili nezavisan)
- dislipidemija

- pušenje (dužina pušačkog staža; pack/years)
- konzumiranje alkohola (dužina trajanja)
- porodična anamneza za moždani udar

3. *Prethodni TIA* (broj; vreme: do mesec dana pre AIMU, od mesec dana do godinu dana, više od godinu dana pre nastanka AIMU)

4. *Vitalni i laboratorijski parametri pri prijemu:*

- sistolni arterijski krvni pritisak (sKP)
- dijastolni arterijski krvni pritisak (dKP)
- holesterol (ukupni, HDL, LDL)
- trigliceridi
- glikemija
- hematokrit

5. *Tip AIMU - TOAST klasifikacija:*

- a) ateroskleroza velikih arterija, b) kardioembolizacija,
- c) okluzija malih krvnih sudova (lakunarni infarkt),
- d) AIMU druge etiologije, e) AIMU neutvrđene etiologije

6. *Neurološki status:*

- težina AIMU - NIHSS skor
- funkcionalni status: mRS
- stepen onesposobljenosti: BI
- hemipareza
- afazija
- poremećaj svesti
- znaci lezije zadnje lobanjske jame

7. *Ultrazvučni nalaz na krvnim sudovima vrata:*

- stepen stenozе

8. *Vreme od početka prvih simptoma do dolaska u bolnicu (u satima)*

9. *Rana fizikalna terapija*

10. *Intrahospitalne komplikacije*

Svi pacijenti, ili u slučaju stanja poremećene svesti, članovi njihovih porodica potpisali su informisani pristanak za učešće u studiji. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.4 Statistička analiza podataka

Statistička analiza podataka obuhvatila je metode deskriptivne statistike, t-test, χ^2 test, analizu preživljavanja po Kaplan-Meyeru i Coxovu hazardnu regresionu analizu. Svi parametri su izračunati na nivou celokupne bolesničke populacije, kao i u odnosu na podgrupe bolesnika sa različitim tipovima AIMU.

Verovatnoća preživljavanja za celu populaciju obolelih, kao i za podgrupe prema odabranim karakteristikama, određivana je Kaplan-Meyerovom metodom, uz korišćenje log-rank testa (modifikovani χ^2 test) za međusobna poređenja. Početak bolesti je smatran početkom perioda lečenja, a kao ishodne (outcome) varijable korišćeni su različiti događaji: smrtni ishod, recidiv AIMU, infarkt miokarda. Kada se kao ishodna varijabla uzme smrtni ishod, celokupno trajanje bolesti je uzeto kao vreme praćenja. U proceni prognoze AIMU korišćena je i medijana preživljavanja sa korespondirajućim 95% intervalima poverenja.

Prediktivna vrednost ispitivanih varijabli, odnosno njihov značaj za prognozu bolesti određen je univarijantnom i multivarijantnom Coxovom hazardnom regresionom analizom. Kao mera efekta korišćen je hazard ratio (HR) sa 95% intervalima poverenja. Sve varijable za koje je univarijantnom regresionom analizom dobijena statistička značajnost na nivou 0,05, uključivane su u multivarijantne modele.

4.0 REZULTATI

Ukupno 300 pacijenata sa prvim AIMU uključeno je u studiju.

4.1. Karakteristike ispitivane kohorte (odabrane varijable)

4.1.1 Sociodemografske karakteristike

Starosna dob naših pacijenata je bila u rasponu od 43 do 94 godine. Prosečna starost bolesnika je bila $71,3 \pm 9,8$ godina.

Tabela 1. Struktura pacijenata po polu

POL	BROJ PACIJENATA	%
MUŠKI	152	50,7
ŽENSKI	148	49,3
UKUPNO	300	100,0

Od 300 bolesnika, 152 (50,7%) je bilo muškog a 148 (49,3%) ženskog pola.

Tabela 2. Struktura pacijenata po stepenu obrazovanja

STEPEN OBRAZOVANJA	BROJ PACIJENATA	%
Bez škole, nezavršena osnovna škola, završena osnovna škola	131	43,7
Srednja škola	134	44,7
Viša škola i univerzitetsko obrazovanje	35	11,6
UKUPNO	300	100,0

Najviše je bilo pacijenata sa srednješkoljskim obrazovanjem - 134 (44,7%), nešto manji broj pacijenata - 131 (43,7%) je imao niži stepen obrazovanja, a najmanje je bilo ispitanika sa višim i visokim obrazovanjem - 35 (11,6%).

Tabela 3. Struktura pacijenata prema mestu stanovanja odnosno zavisnosti od tuđe pomoći pre AIMU

MESTO STANOVANJA PRE AIMU	BROJ PACIJENATA	%
U svom domaćinstvu, nezavisan	238	79,4
U svom domaćinstvu, zavisan	55	18,3
U stacionarnoj gerijatrijskoj ustanovi	7	2,3
UKUPNO	300	100,0

Najveći broj pacijenata - 238 (79,3%) je pre prvog AIMU živeo u sopstvenom domaćinstvu, nezavisan od tuđe pomoći. Manji broj je živeo u sopstvenom domaćinstvu zavisan od tuđe pomoći - 55 (18,3%), a samo 7 (2,3%) pacijenata je pre AIMU živelo u gerijatrijskoj ustanovi stacionarnog tipa.

4.1.2 Vaskularni faktori rizika

Tabela 4. Distribucija vaskularnih faktora rizika kod pacijenata sa prvim AIMU u vreme uključivanja u kohortu

VASKULARNI FAKTORI RIZIKA	BROJ PACIJENATA	%
Arterijska hipertenzija	253	84,3
Ishemijska bolest srca	117	39,0
Atrijalna fibrilacija	82	27,3
Kardiomiopatija	82	27,3
Veštačke valvule	3	1,0
Srčane mane	6	2,0
Ishemijska bolest perifernih krvnih sudova	16	5,3
Dijabetes melitus	110	36,7
Dislipidemija	118	39,3
Pušenje	79	26,3
Unos alkohola	51	17,0
Hereditet za AMU	73	24,3

Najzastupljeniji vaskularni faktor rizika u našoj grupi pacijenata je bila hipertenzija, u čak 84,3% slučajeva. Zatim su sledili dislipidemija (39,3%), ishemijska bolest srca (39%) i dijabetes melitus (36,7%). Atrijalnu fibrilaciju je imalo 27,3% pacijenata kao i kardiomiopatiju. Skoro četvrtina bolesnika (24,3%) je imala pozitivan hereditet za moždani udar. Pušača je bilo 26,3%, a 17% pacijenata je svakodnevno unosilo alkoholna pića. U malom procentu su bili zastupljeni drugi vaskularni faktori rizika kao što su srčane mane (2%) i veštačke valvule (1%).

Zbog mogućeg prognostičkog značaja registrovali smo i pacijente koji su u ličnoj anamnezi imali dokumentovanu dijagnozu demencije (Alchajmerova bolest, vaskularna ili mešovita demencije), postavljenu od strane neurologa (20 - 6,7%).

Tabela 5. Distribucija pacijenata sa prvim AIMU prema uspešnosti kontrole hipertenzije

HIPERTENZIJA	BROJ PACIJENATA	%
Dobro regulisana	165	65,2
Loše regulisana	88	34,8
UKUPNO	253	100,0

Podaci o kontroli hipertenzije dobijeni su uvidom u medicinsku dokumentaciju i u razgovoru sa pacijentima i njihovim porodicama. Pod loše regulisanom hipertenzijom podrazumevane su vrednosti arterijskog pritiska $\geq 140/90$ mmHg. Dobro regulisanu hipertenziju imalo je 65,2% pacijenata, dok 34,8% bolesnika nije imalo adekvatno regulisanu hipertenziju (iz više razloga: neuzimanje ili neredovno uzimanje terapije, neadekvatna terapija). Prosečna dužina trajanja hipertenzije je bila 10,1 godina.

Tabela 6. Zastupljenost pojedinih tipova dijabetesa kod pacijenata sa prvim AIMU

DIJABETES MELITUS	BROJ PACIJENATA	%
Insulin zavisian	16	15,5
Insulin nezavisian	87	84,5
UKUPNO	103	100,0

Insulin nezavisan dijabetes je imalo 87 (84,5%) pacijenata, a insulin zavisan 16 (15,5%). Naši pacijenti su u proseku imali dijabetes u trajanju od 5,6 godina. Podaci su dobijeni za 103 pacijenta sa dijabetesom (od 110).

Tabela 7. Karakteristike pušačkog staža pacijenata sa prvim AIMU

PUŠENJE	MIN	MAX	Srednja vrednost	SD
Broj cigareta/dan	6	70	26,6	12,7
Pack-years	10	135	53,6	29,2

Pušači su imali dugogodišnji pušački staž (srednja vrednost $40,1 \pm 9,7$ godina), sa prosečnim brojem popušanih cigareta 26,6 dnevno i prosečnom godišnjom potrošnjom od 53,6 kutija cigareta. Podaci su dobijeni za 72 (od 79) pacijenata.

Prosečna dužina svakodnevnog unosa alkohola je bila $25,8 \pm 10$ godina. Podaci su dobijeni za 44 (od 51) pacijenta.

4.1.3 Raniji tranzitorni ishemijski ataci

Prvom AIMU prethodio je TIA u 49 (16,3%) slučajeva.

Tabela 8. Učestalost TIA pre prvog AIMU

TIA	BROJ PACIJENATA	%
jedan	38	77,6
dva i više	11	22,4
UKUPNO	49	100,0

Većina pacijenata – 38 (77,6%) je pre AIMU imala jedan TIA, a 11 (22,4%) dva ili više.

Tabela 9. Vreme javljanja TIA u odnosu na prvi AIMU

TIA	BROJ PACIJENATA	%
Do mesec dana pre AIMU	34	69,4
Od godinu dana do mesec dana pre AIMU	9	18,4
Više od godinu dana pre AIMU	6	12,2
UKUPNO	49	100

Većina pacijenata (69,4%) je imala TIA u periodu do mesec dana pre AIMU. U 18,4% slučajeva TIA je prethodio AIMU u periodu od godinu dana do mesec dana, a 12,2% pacijenata je imalo TIA u periodu dužem od godinu dana pre AIMU. Za pacijente koji su imali TIA u različitim periodima (2 pacijenta) u razmatranje je uzet TIA koji je u skorijem periodu prethodio AIMU.

4.1.4 Vitalni i laboratorijski parametri pri prijemu

Tabela 10. Vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska pri prijemu pacijenata sa prvim AIMU

ARTERIJSKI KRVNI PRITISAK (KP)	MIN (mmHg)	MAX (mmHg)	Srednja vrednost	SD
Sistolni KP na prijemu (sKP)	80,0	260,0	155,6	32,2
Dijastolni KP na prijemu (dKP)	60,0	160,0	90,8	16,2

Srednja vrednost sKP pri prijemu je bila $155,6 \pm 32,2$ mmHg, a dKP $90,8 \pm 16,2$ mmHg.

Tabela 11. Vrednosti laboratorijskih parametara pri prijemu pacijenata sa prvim AIMU

LABORATORIJSKI PARAMETRI PRI PRIJEMU	N	MIN (mmol/l)	MAX (mmol/l)	Srednja vrednost (mmol/l)	SD
Ukupni holesterol	283	2	10,7	5,6	1,4
HDL	39	0,99	3,54	1,5	0,4
LDL	39	2,93	6,45	4,3	0,7
Trigliceridi	280	0,3	6,6	1,6	0,9
Glikemija	297	1,8	26,1	7,3	3,6
Hematokrit	290	0,2*	0,5*	0,41*	0,01

N - broj pacijenata kod kojih su obavljene navedene analize krvi ; *1/l

Prosečna vrednost ukupnog holesterola koju su pacijenti imali pri prijemu je bila $5,6 \pm 1,4$ mmol/l (2-10,7 mmol/l). Prosečan nivo triglicerida je bio $1,6 \pm 0,9$ mmol (0,3-6,6 mmol/l). Vrednosti HDL i LDL holesterola su bile poznate za mali broj pacijenata (39) i iznosile su prosečno $1,5 \pm 0,4$ mmol/l za HDL i $4,3 \pm 0,7$ mmol/l za LDL. Glikemija se kod pacijenata pri prijemu kretala u rasponu od 1,8-26,1 mmol/l, sa srednjom vrednošću $7,3 \pm 3,6$ mmol/l. Hematokrit je iznosio u proseku $0,41 \pm 0,01$ l/l ($0,2-0,5$ l/l).

4.1.5 TOAST klasifikacija AIMU

Tabela 12. Zastupljenost pojedinih tipova AIMU prema TOAST klasifikaciji

TIP AIMU (TOAST)	BROJ PACIJENATA	%
Ateroskleroza velikih arterija	109	36,3
Kardioembolizacija	78	26,0
Okluzija malih krvnih sudova	68	22,7
AIMU druge etiologije	3	1,0
AIMU neutvrđene etiologije	42	14,0
UKUPNO	300	100,0

U našoj kohorti najčešći tip AIMU prema TOAST klasifikaciji je bio moždani udar usled ateroskleroze velikih arterija – u 36,3% slučajeva, zatim je sledio kardioembolijski moždani udar - u 26% slučajeva, pa moždani udar usled okluzije malih krvnih sudova (lakunarni infarkt) – kod 22,7% bolesnika. Akutni ishemijski moždani udar druge etiologije je imalo 1% bolesnika. U 14% slučajeva AIMU je svrstan u grupu moždanih udara neutvrđene etiologije, zbog prisustva dva ili više potencijalnih uzroka, zbog nedostatka značajnih dijagnostičkih testova, ili zbog toga što uzrok nije otkriven i pored ekstenzivnog ispitivanja.

4.1.6 Neurološki nalaz pri prijemu

Tabela 13. Težina moždanog udara, funkcionalna zavisnost i onesposobljenost pacijenata sa prvim AIMU pri prijemu

TEŽINA AIMU	MIN	MAX	Srednja vrednost	SD
NIHSS	2	42	11,4	8,1
mRS	1	5	3,9	1,1
BI	0	100	43,9	34,6

NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale, mRS- Modified Rankin Scale, BI-Barthel index

Prosečna težina AIMU procenjena prema NIHSS skali je bila $11,4 \pm 8,1$ (2-42). Prosečna težina funkcionalne zavisnosti pri prijemu izražena kroz mRS je iznosila $3,9 \pm 1,1$ (0-5), a prosečna vrednost BI onesposobljenosti je bila $43,9 \pm 34,6$ (0-100).

Tabela 14. Kliničke manifestacije pacijenata sa prvim AIMU pri prijemu

KLINIČKE MANIFESTACIJE	BROJ PACIJENATA	%
Poremećaj svesti	61	20,3
Hemipareza	293	97,7
Afazija	110	33,3
Znaci lezije zadnje lobanjske jame	58	19,3

Najčešći neurološki deficit registrovan pri prijemu je bila hemipareza, kod 293 (97,7%) pacijenata. Afazija je registrovana kod 110 (33,3%) bolesnika. Sa različitim stepenom poremećaja svesti (GCS<15) primljeno je 61 (20,3%) bolesnika, dok je znakove lezije zadnje lobanjske jame imalo 58 (19,3%) pacijenata.

4.1.7. Stenoza krvnih sudova vrata

Color duplex ultrasonografski pregled krvnih sudova vrata obavljen je kod 220 (73,3%) pacijenata. Srednja vrednost stepena stenozne klinički relevantne arterije je bila $62,8\% \pm 29$ (od 20%-100%). Stenozi arterije > 50% imalo je 62 (28,2%) bolesnika. Okluziju unutrašnje karotidne arterije je imalo 27 (12,3%) ispitanih pacijenata, a subokluziju (90-99%) – 11 (5%) bolesnika.

4.1.8. Vreme od prvih simptoma do dolaska u bolnicu

Prosečno vreme od pojave prvih simptoma AIMU do dolaska u bolnicu bilo je $16,6 \pm 31$ sati (od 30 minuta do 240 sati tj. 10 dana). Većina pacijenata - 262 (87,3%) se javila u bolnicu u prvih 24 sata. Manje od polovine pacijenata -124 (41,3%) je došlo u bolnicu u prva 3 sata, odnosno u prva 4,5 sata - 141 (47%), kada je potencijalno moguće primeniti trombolitičku terapiju.

4.1.9 Intrahospitalne komplikacije

Kod 111 pacijenta (37,0%) su zabeležene ne-neurološke komplikacije koje su zahtevale terapijsku intervenciju tokom hospitalizacije.

Tabela 15. Zastupljenost pojedinih intrahospitalnih komplikacija kod pacijenata sa prvim AIMU

KOMPLIKACIJE	BROJ PACIJENATA	%
Infekcija urinarnog trakta	53	17,7
Infekcija respiratornog trakta	29	9,7
- pneumonija	15	
- akutni bronhitis	14	
Edem pluća	3	1,0
Dekubitus	7	2,3
Sepsa	5	1,7
Duboka venska tromboza	14	7,7

Najčešće intrahospitalne komplikacije bile su urinarne infekcije (17,7%), zatim infekcije respiratornog trakta (9,7%), duboke venske tromboze (7,7%), dekubitusi (2,3%), sepsa (1,7%) i edem pluća (1%).

4.10. Primena rane fizikalne terapija

Rana fizikalna terapija započeta u prvih 48h od nastanka AIMU primenjena je kod 249 (83%) bolesnika.

4.2. Vitalni status

U toku jednogodišnjeg perioda praćenja podaci o preživljavanju su bili dostupni za 293 (97,7%) pacijenta.

4.2.1. Letalitet pacijenata sa AIMU

Na tabelama 16-18 prikazan je letalitet pacijenata sa prvim AIMU u toku hospitalizacije, u prvih 28 dana i u prvih godinu dana posle nastanka moždanog udara.

Tabela 16. Vitalni status pacijenata sa prvim AIMU pri otpustu iz bolnice

VITALNI STATUS PRI OTPUSTU	BROJ PACIJENATA	%
Živi	266	88,7
Umrli	34	11,3
Ukupno	300	100

U toku hospitalizacije umrlo je 34 (11,3%) bolesnika.

Tabela 17. Vitalni status pacijenata posle 28 dana od nastanka prvog AIMU

VITALNI STATUS POSLE 28 DANA OD AIMU	BROJ PACIJENATA	%
Živi	243	81
Umrli	57	19
Ukupno	300	100

U prvih 28 dana od nastanka AIMU umrlo je ukupno 57 (19%) bolesnika.

Tabela 18. Vitalni status pacijenata posle godinu dana od nastanka prvog AIMU

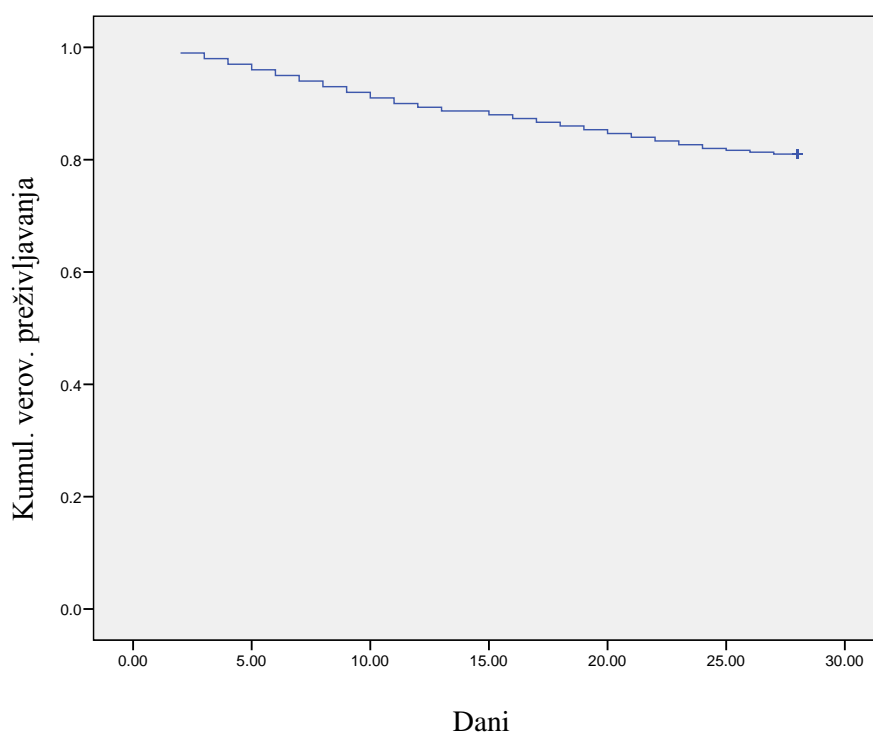
VITALNI STATUS POSLE GODINU DANA OD AIMU	BROJ PACIJENATA	%
Živi	184	62,8
Umrli	109	37,2
Ukupno	293	100

Između prvog i dvanastog meseca posle AIMU registrovali smo ishod kod 236 ispitanika dok za 7 bolesnika informacije nisu bile dostupne. Ukupan broj umrlih osoba u prvih godinu dana od nastanka AIMU je bio 109 (37,2%). Pedeset dva pacijenta (22%) od 236 preživelih posle 28 dana je umrlo u periodu do godinu dana.

4.2.2. Verovatnoće preživljavanja i stope mortaliteta

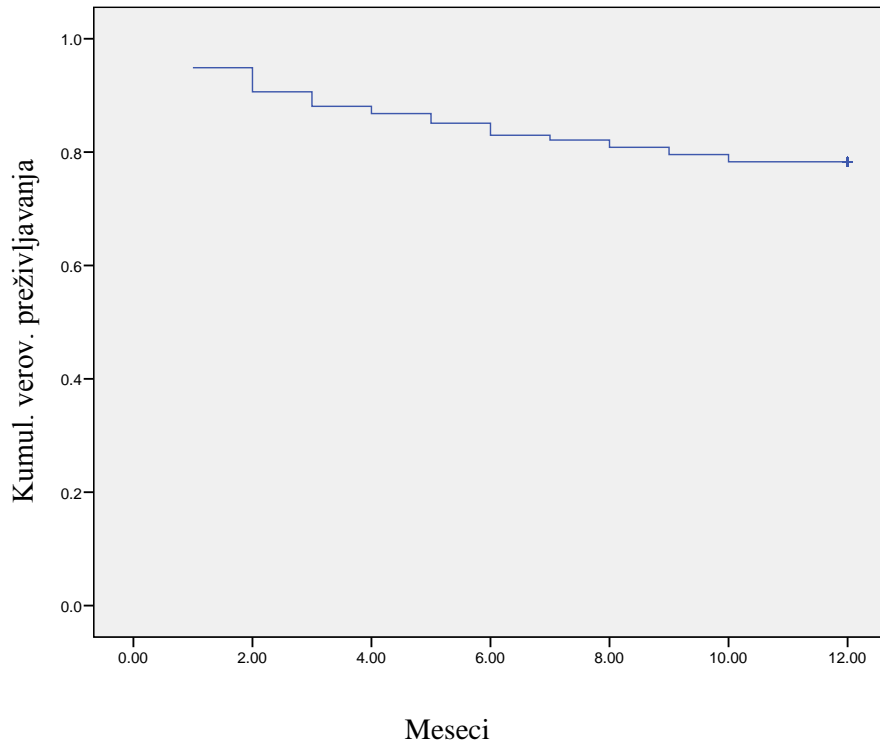
Kumulativne verovatnoće 28-dnevnog i jednogodišnjeg preživljavanja pacijenata sa prvim AIMU prikazane su na grafikonima 1 i 2.

Grafikon 1. Verovatnoća preživljavanja u prvih 28 dana posle AIMU



Kumulativna verovatnoća 28-dnevnog preživljavanja pacijenata sa prvim AIMU u našoj kohorti bila je $81 \pm 2.3\%$.

Grafikon 2. Verovatnoća preživljavanja u prvih godinu dana posle AIMU



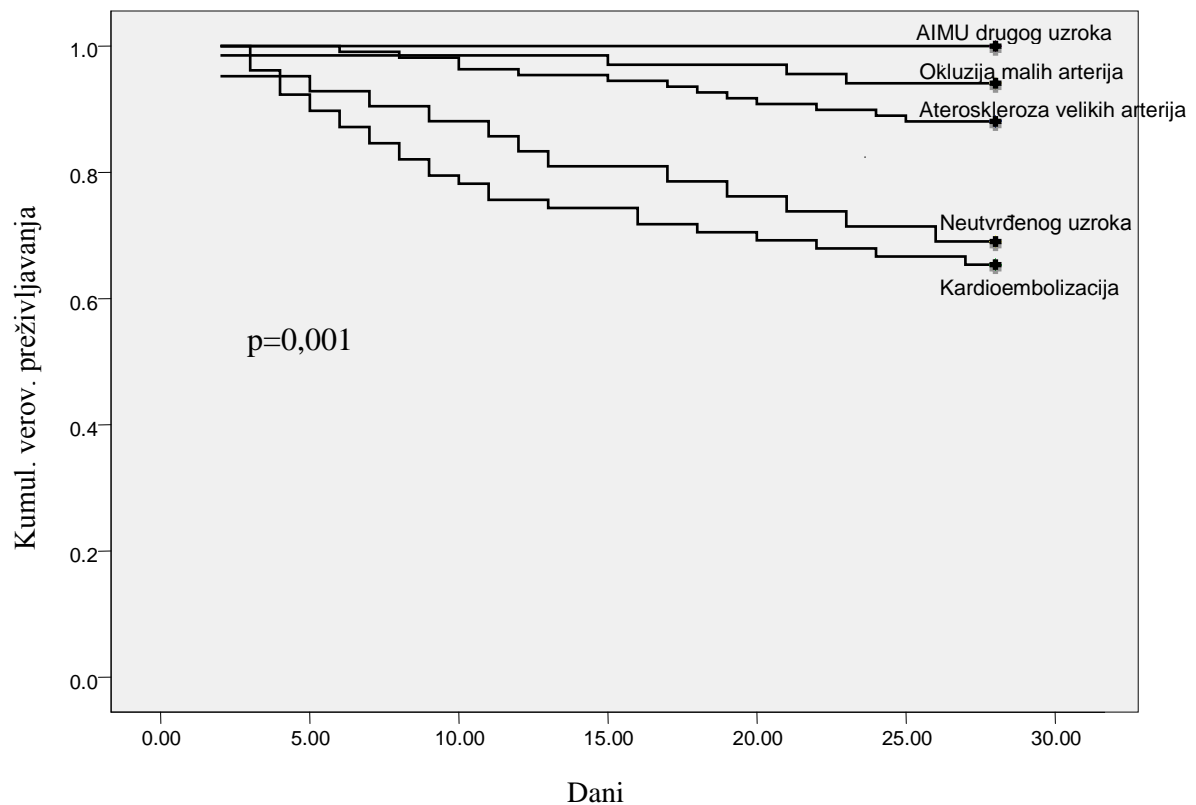
Kumulativna verovatnoća jednogodišnjeg preživljavanja pacijenata sa prvim AIMU bila je $78.3 \pm 2.7\%$.

Stopa mortaliteta obolelih od AIMU u periodu od 28 dana u našoj kohorti bila je 7.6/1000 pacijenata-dana, a u periodu od 1 godine 44/1000 pacijenata-meseci (3.7/1000 pacijenata-godina).

4.2.3. Prediktivan značaj tipa AIMU za preživljavanje

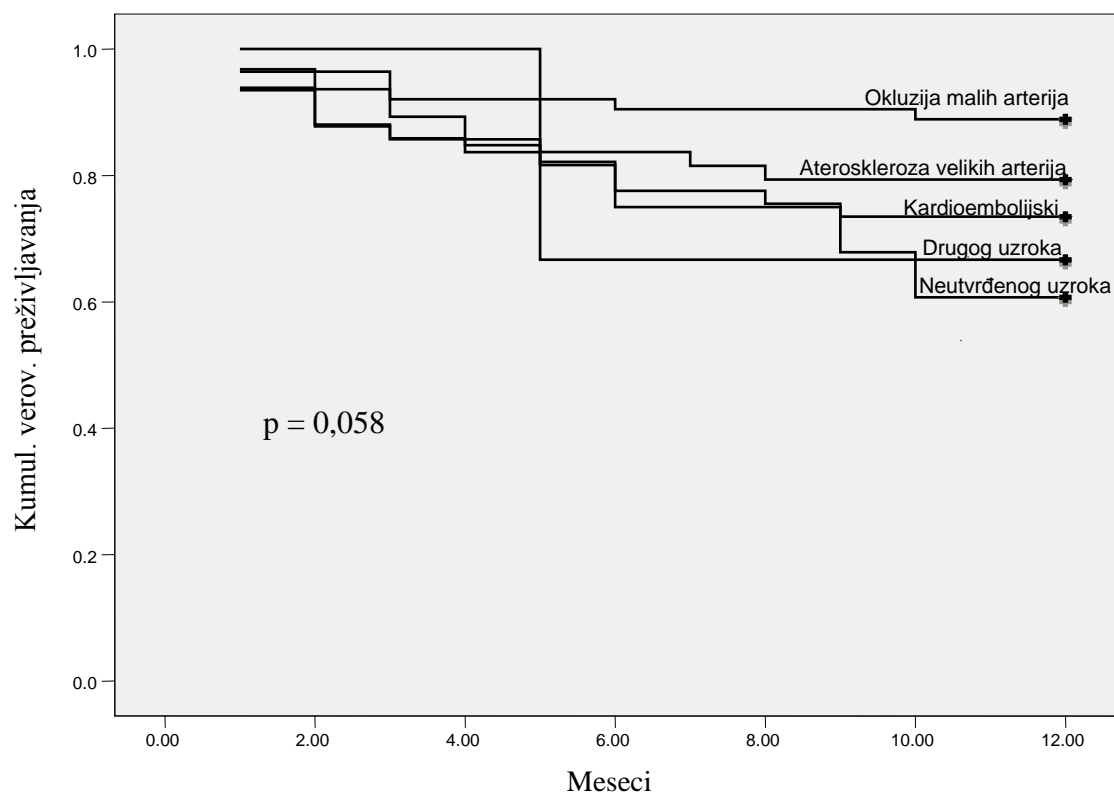
Na grafikonima 3 i 4 prikazane su kumulativne verovatnoće 28-dnevnog i jednogodišnjeg preživljavanja u odnosu na tip AIMU određene Kaplan-Meyerovom metodom.

Grafikon 3. Verovatnoća preživljavanja pacijenata sa AIMU u prvih 28 dana prema TOAST klasifikaciji



Prema TOAST klasifikaciji, najviša kumulativna verovatnoća preživljavanja registrovana je kod pacijenata sa okluzijom malih krvnih sudova mozga ($94.1 \pm 2.9\%$), zatim su sledili pacijenti sa aterosklerozom velikih arterija ($88.1 \pm 3.1\%$), pacijenti sa neutvrđenim uzrokom AIMU ($69.0 \pm 7.1\%$) i na kraju bolesnici sa AIMU usled kardioembolizacije sa najmanjom verovatnoćom 28-dnevnog preživljavanja ($65.4 \pm 5.4\%$). Razlika u jednomesečnom preživljavanju pacijenata sa različitim tipovima AIMU je statistički značajna (Log Rank=30.451, **p=0.001**).

Grafikon 4. Verovatnoća preživljavanja pacijenata sa AIMU u prvih godinu dana prema TOAST klasifikaciji



Kumulativna verovatnoća jednogodišnjeg preživljavanja prema TOAST tipu AIMU je bila prema sledećem redosledu, sa razlikom na granici statističke značajnosti (Log Rank=9,122, $p=0,058$): AIMU usled okluzije malih krvnih sudova mozga ($88,9\pm 4,0\%$), AIMU usled ateroskleroza velikih arterija ($79,3\pm 4,2\%$), kardioembolijski AIMU ($73,5\pm 6,3\%$), AIMU neutvrđene etiologije ($60,7\pm 9,2\%$).

Pacijenti sa AIMU drugog uzroka nisu analizirani zbog malog broja pacijenta (3) sa ovim tipom ishemijskog moždanog udara.

4.2.4. Prediktivan značaj odabranih varijabli za 28-dnevno preživljavanje

Prediktivna vrednost odabranih varijabli navedenih u metodologiji rada određena je univarijantnom i multivarijantnom Coxovom regresionom analizom.

Univarijantna regresiona analiza

Tabela 19. Prediktivan značaj sociodemografskih karakteristika za 28-dnevno preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

SOCIODEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE	HR (95% IP)	p
Godine života (71+vs.≤70 godina)	4,6 (2,3-9,5)	0,001
Pol	1,0 (0,6-1,7)	0,923
Stepen obrazovanja (visoko vs. srednješkolosko i osnovno)	0,7 (0,4-1,1)	0,055
Mesto stanovanja pre AIMU (stacionarna ustanova vs. sopstveni dom)	3,9 (1,4-10,9)	0,008

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Starost iznad 71 godine i boravak u stacionarnoj gerijatrijskoj ustanovi bili su visoko značajni prediktori mortaliteta ($p=0,001$, odnosno $p=0,008$). Na kratkoročno preživljavanje nisu uticali pol i stepen edukacije pacijenata.

Tabela 20. Prediktivna vrednost vaskularnih faktora rizika za 28-dnevno preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

FAKTORI RIZIKA	HR (95% IP)	p
Arterijska hipertenzija	2,4 (1,4-4,3)	0,002
Dužina hipertenzije (godine)	1,0 (0,9-1,1)	0,268
Loše regulisana hipertenzija	0,4 (0,2-0,9)	0,019
Ishemijska bolest srca	0,7 (0,4-1,1)	0,142
Atrijalna fibrilacija	2,8 (1,7-4,7)	0,001
Kardiomiopatija	2,2 (1,3-3,7)	0,003
Ishemijska bolest perifernih krvnih sudova	3,3 (0,5-24,0)	0,235
Dijabetes melitus	0,7 (0,4-1,2)	0,192
Dužina dijabetesa (godine)	1,0 (0,9-1,1)	0,162
Insulin zavisani dijabetes	1,1 (0,3-3,8)	0,876
Dislipidemija	2,8 (1,4-5,3)	0,003
Pušenje	1,7 (0,8-3,4)	0,179
Pack-years	1,0 (0,9-1,1)	0,539
Unos alkohola	1,0 (0,5-2,2)	0,913
Hereditet za AMU	1,3 (0,6-3,1)	0,531

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Zbog malog broja pacijenata varijable koje su se odnosile na bolesti srčanih zalistaka i srčane mane nisu analizirane.

Vaskularni faktori rizika sa negativnim uticajem na 28-dnevni mortalitet bili su: atrijalna fibrilacija ($p=0,001$), hipertenzija ($p=0,002$), kardiomiopatija ($p=0,003$) i dislipidemija ($p=0,003$). Loše regulisana hipertenzija je takođe značajno povećavala rizik od smrtnog ishoda ($0,019$), dok dužina hipertenzije nije uticala na smrtni ishod u

prvih 28 dana. Nije potvrđen prognostički značaj ishemijske bolesti srca i perifernih krvnih sudova, dijabetesa i navika (pušenje, unos alkohola).

Uticaj demencije na kratkoročno preživljavanje bio je malo ispod granice statističke značajnosti (HR=0,5, 95% IP 0,2-1,0, p=0,055).

Tabela 21. Prediktivan značaj ranijeg TIA za 28-dnevno preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

TIA	HR (95% IP)	p
Raniji TIA	3,9 (1,2-12,4)	0,022
Broj TIA	0,9 (0,5-1,8)	0,875
Datum TIA	1,6 (0,4-6,3)	0,540

Hazard ratio, IP – interval poverenja

TIA pre moždanog udara je bio nepovoljan prognostički faktor za 28-dnevno preživljavanje (p=0,022), dok njihov broj i vreme javljanja nisu uticali na ishod.

Tabela 22. Prediktivan značaj vitalnih i laboratorijskih parametara pri prijemu za 28-dnevno preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj analizi

VITALNI I LABORATORIJSKI PARAMETRI PRI PRIJEMU	HR (95% IP)	p
Sistolni pritisak na prijemu (sKP) (155+vs. ≤154)	2,5 (1,5-4,1)	0,001
Dijastolni pritisak na prijemu (dKP) (90+vs. ≤89)	2,0 (1,2-3,4)	0,010
Ukupni holesterol (5,6+vs. ≤5,5)	2,7 (1,2-6,5)	0,023
Trigliceridi (≤1,6 vs.1,7+)	0,9 (0,6-1,3)	0,489
Glikemija (7,3+vs. ≤7,2)	2,3 (1,4-3,9)	0,002
Hematokrit (≤0,4 vs.0,5+)	0,5 (0,1-7,7)	0,642

Kao faktori sa nepovoljnim uticajem na 28-dnevni mortalitet izdvojili su se: visina sKP (p=0,001) i dKP (p=0,010), vrednosti ukupnog holesterola (p=0,023) i glikemije (p=0,002) pri prijemu.

Tabela 23. Prediktivan značaj neurološkog nalaza pri prijemu za 28-dnevno preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

TEŽINA I KLINIŠKE MANIFESTACIJE AIMU	HR (95% IP)	p
NIHSS (11+vs. ≤10)	7,4 (3,9-14,1)	0,001
mRS (3-5 vs.0-2)	9,6 (3,0-17,7)	0,001
BI (45+vs.≤40)	0,2 (0,1-0,3)	0,001
Poremećaj svesti	1,0 (0,9-1,1)	0,001
Hemipareza	0,1 (0,01-71,3)	0,420
Afazija	2,9 (1,3-6,5)	0,007
Znaci lezije zadnje lobanjske jame	1,3 (0,7-2,7)	0,435

HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale, mRS- Modified Rankin Scale, BI-Barthel index

Težina AIMU (NIHSS) i stepen funkcionalne zavisnosti i onesposobljenosti prema mRS i BI skoru bili su visoko značajni prediktori ranog mortaliteta (p=0,001).

Poremećaj svesti pri prijemu (p=0,001), kao i afazija (p=0,007) nepovoljno su uticali na 28-dnevno preživljavanje. Nije potvrđen prognostički značaj hemipareze i znakova lezije zadnje lobanjske jame pri prijemu.

Tabela 24. Prediktivan značaj stenozе magistralnih arterija vrata za 28-dnevno preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
STEPEN STENOZE KLINIČKI RELEVANTNE ARTERIJE (<65 v.s. ≥ 65)	1,0 (0,9-1,1)	0,850

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Nije pokazano da smrtni ishod posle 28 dana od nastanka AIMU zavisi od stepena stenozе klinički relevantnih magistralnih arterija vrata (HR 1,00, 95% IP 0,9-1,1; p = 0,850).

Tabela 25. Prediktivan značaj vremena dolaska u bolnicu posle prvog AIMU za 28-dnevno preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
VREME OD PRVIH SIMPTOMA AIMU DO DOLASKA U BOLNICU (<17 v.s. ≥ 17)	1,0 (0,9-1,1)	0,953

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Vreme dolaska u bolnicu nije značajno uticalo na mortalitet od AIMU u prvih 28 dana.

Tabela 26. Prediktivan značaj rane fizikalne terapije za 28-dnevno preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
RANA FIZIKALNA TERAPIJA	0,2 (0,1-0,3)	0,001

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Izostanak rane fizikalne terapije je bio nepovoljan prognostički faktor za 28-dnevno preživljavanje ($p=0,001$).

Tabela 27. Prediktivan značaj pojave intrahospitalnih komplikacija za 28-dnevno preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
INTRAHOSPITALNE KOMPLIKACIJE	16,7 (9,3-20,1)	0,001

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Pacijenti sa intrahospitalnim komplikacijama imali su značajno veći rani mortalitet ($p=0,001$).

Multiivarijantna regresiona analiza

Varijable za koje je univarijantnom regresionom analizom dobijena statistička značajnost na nivou 0,05 uključene su u multivarijantni model.

Tabela 28. Prediktivan značaj odabranih varijabli za 28-dnevno preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU određen multivarijantnom regresionom analizom

VARIJABLE	HR (95% IP)	p
Hipertenzija	6,4 (1,4-9,4)	0,017
NIHSS	12,9 (12,8-18,9)	0,001
Rana fizikalna terapija	0,2 (0,1-0,3)	0,001
Intrahospitalne komplikacije	3,7 (0,1-0,3)	0,029

HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale

Multivarijantna analiza je pokazala da su nezavisni prediktori 28-dnevnog mortaliteta: hipertenzija ($p=0,017$), veća težina AIMU ($p=0,001$), intrahospitalne komplikacije ($p=0,001$) i izostanak rane fizikalne terapije ($p=0,029$).

Tabela 29. Uporedni prikaz značajnih prediktivnih faktora za 28-dnevno preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU određenih univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom

VARIJABLE	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Godine (71+vs.≤70 godina)	4,6 (2,3-9,5)	0,001		
Mesto stanovanja (stacionarna ustanova vs. sopstveni dom)	3,9 (1,4-10,9)	0,008		
Hipertenzija	2,4 (1,4-4,3)	0,002	6,4 (1,4-9,4)	0,017
Atrijalna fibrilacija	2,8 (1,7-4,7)	0,001		
Kardiomiopatija	2,2 (1,3-3,7)	0,003		
Dislipidemija	2,8 (1,4-5,3)	0,003		
Tranzitorni ishemijski atak	3,9 (1,2-12,4)	0,022		
Sistolni krvni pritisak pri prijemu (155+vs. ≤154)	2,5 (1,5-4,1)	0,001		
Dijastolni krvni pritisak pri prijemu (90+vs. ≤89)	2,0 (1,2-3,4)	0,010		
Ukupni holesterol pri prijemu (5,6+vs. ≤5,5)	2,7 (1,2-6,5)	0,023		
Glukoza pri prijemu (7.3+vs. ≤7.2)	2,3 (1,4-3,9)	0,002		
NIHSS skor (11+vs. ≤10)	7,4 (3,9-14,1)	0,001	12,9 (2,8-18,9)	0,001
mRS skor (3-5 vs.0-2)	9,6 (3,0-17,7)	0,001		
BI (45+vs.≤40)	0,2 (0,1-0,3)	0,001		
Poremećaj svesti	5,8 (3,5-9,9)	0,001		
Afazija	2,9 (1,3-6,5)	0,007		
Rana fizikalna terapija	0,2 (0,1-0,3)	0,001	0,2 (0,1-0,3)	0,001
Intrahospitalne komplikacije	16,7 (9,3-20,1)	0,001	3,7 (1,1-12,0)	0,029

HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale, mRS-Modified Rankin Scale, BI-Barthel index

4.2.5. Prediktivan značaj odabranih varijabli za jednogodišnje preživljavanje

Prediktivan značaj odabranih varijabli za jednogodišnje preživljavanje određen je univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom kod 236 pacijenata. Nisu uključeni ispitanici za koje nisu bile dostupne informacije posle godinu dana (7), kao i umrli u prvih 28 dana (57) da bi se ustanovio potencijalno različit značaj prognostičkih faktora za 28-dnevno i 1-godišnje preživljavanje.

Univarijantna regresiona analiza

Tabela 30. Prediktivan značaj sociodemografskih karakteristika za jednogodišnje preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

SOCIODEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE	HR (95% IP)	p
Godine života (71+vs.≤70 godina)	4,2 (2,0-7,8)	0,001
Pol	1,2 (0,7-2,1)	0,505
Stepen obrazovanja (visoko vs. srednješkolsko i osnovno)	0,6 (0,4-0,9)	0,025
Mesto stanovanja pre AIMU (stacionarna ustanova vs. sopstveni dom)	5,8 (1,8-18,8)	0,003

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Nepovoljan uticaj na jednogodišnje preživljavanje imali su stariji uzrast, ($p=0,001$), niži stepen obrazovanja ($p=0,025$) i boravak u stacionarnoj gerijatrijskoj ustanovi ($p=0,003$). Pol pacijenata nije uticao na rizik od mortaliteta.

Tabela 31. Prediktivna vrednost vaskularnih faktora rizika za jednogodišnje preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

FAKTORI RIZIKA	HR (95% IP)	p
Arterijska hipertenzija	0,5 (0,2-1,5)	0,240
Dužina hipertenzije (godine)	1,0 (0,9-1,1)	0,542
Loše regulisana hipertenzija	0,7 (0,4-1,3)	0,209
Ishemijska bolest srca	0,8 (0,4-1,3)	0,347
Atrijalna fibrilacija	0,8 (0,4-1,4)	0,347
Kardiomiopatija	2,4 (1,2-3,6)	0,002
Ishemijska bolest perifernih krvnih sudova	0,5 (0,2-1,4)	0,197
Dijabetes melitus	0,6 (0,4-1,0)	0,068
Dužina dijabetesa (godine)	1,0 (0,9-1,1)	0,535
Insulin zavisani dijabetes	0,6 (0,2-1,4)	0,205
Dislipidemija	1,3 (0,7-2,3)	0,374
Pušenje	1,9 (0,9-3,9)	0,086
Pack-years	1,0 (0,9-1,1)	0,315
Unos alkohola	1,3 (0,6-3,0)	0,469
Hereditet za AMU	1,3 (0,6-2,7)	0,510

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Pacijenti sa kardiomiopatijom imali su veći rizik od smrtnog ishoda posle godinu dana od nastanka prvog AIMU ($p=0,002$). Nije potvrđen prediktivan značaj drugih vaskularnih faktora rizika.

Premorbidna demencija je bila nepovoljan prediktor jednogodišnjeg mortaliteta (HR=3,2, 95%CI 1,4-7,5, $p=0,008$).

Tabela 32. Prediktivan značaj ranijeg TIA za jednogodišnje preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

TIA	HR (95% IP)	p
Raniji TIA	2,4 (0,9-6,0)	0,063
Broj TIA	0,1 (0,01-177,2)	0,433
Datum TIA	0,9 (0,3-3,5)	0,896

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Pacijenti sa TIA pre prvog AIMU nisu imali lošiju dugoročnu prognozu, bez obzira na broj TIA i vreme javljanja.

Tabela 33. Prediktivan značaj vitalnih i laboratorijskih parametara pri prijemu za jednogodišnje preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

VITALNI I LABORATORIJSKI PARAMETRI PRI PRIJEMU	HR (95% IP)	p
Sistolni pritisak na prijemu (sKP) (155+vs. ≤154)	1,0 (0,9-1,1)	0,721
Dijastolni pritisak na prijemu (dKP) (90+vs. ≤89)	1,0 (0,9-1,1)	0,629
Ukupni holesterol (5,6+vs. ≤5,5)	0,8 (0,6-1,0)	0,050
Trigliceridi (≤1,6 vs.1,7+)	0,8 (0,5-1,1)	0,206
Glikemija (7.3+vs. ≤7.2)	1,1 (1,0-1,2)	0,148
Hematokrit (≤0,4 vs.0,5+)	0,1 (0,01-27,1)	0,442

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Visina sKP i dKP nije uticala na jednogodišnje preživljavanje, kao ni laboratorijski parametri zabeleženi pri prijemu u bolnicu.

Tabela 34. Prediktivan značaj neurološkog nalaza pri prijemu za jednogodišnje preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

TEŽINA I KLINIŠKE MANIFESTACIJE AIMU	HR (95% IP)	p
NIHSS (11+vs. ≤10)	5,2 (2,9-9,2)	0,001
mRS (3-5 vs.0-2)	4,5 (2,0-10,0)	0,001
BI (45+vs.≤40)	0,2 (0,1-0,4)	0,001
Poremećaj svesti	1,0 (0,9-1,1)	0,212
Hemipareza	0,1 (0,01-44,0)	0,382
Afazija	0,6 (0,3-1,1)	0,076
Znaci lezije zadnje lobanjske jame	2,0 (0,8-4,6)	0,119

HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale, mRS- Modified Rankin Scale, BI-Barthel index

Teži moždani udar kao i veći stepen funkcionalne onesposobljenosti bili su visoko značajni prediktori jednogodišnjeg mortaliteta ($p=0,001$). Dugoročno preživljavanje nije zavisilo od kliničkih manifestacija AIMU pri prijemu (prisustva hemipareze, poremećaja svesti, afazije, znakova lezije zadnje lobanjske jame).

Tabela 35. Prediktivan značaj stenozе magistralnih arterija vrata za jednogodišnje preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
STEPEN STENOZE KLINIČKI RELEVANTNE ARTERIJE	1,0 (0,1-1,1)	0,119

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Jednogodišnji mortalitet od prvog AIMU nije zavisio od stepena stenozе klinički relevantnih magistralnih arterija vrata (HR = 1,0, 95% IP 0,1-1,0; $p = 0,119$).

Tabela 36. Prediktivan značaj vremena dolaska u bolnicu posle AIMU za jednogodišnje preživljavanje bolesnika sa prvim AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
VREME OD PRVIH SIMPTOMA DO DOLASKA U BOLNICU (<17 v.s. ≥ 17)	3,0 (0,4-21,8)	0,275

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Vreme dolaska u bolnicu nije značajno uticalo na dugoročni mortalitet od AIMU.

Tabela 37. Prediktivan značaj rane fizikalne terapije za jednogodišnje preživljavanje prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
RANA FIZIKALNA TERAPIJA	1,0 (0,9-1,1)	0,107

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Nije utvrđeno da rana fizikalna terapija značajno utiče na jednogodišnje preživljavanje posle prvog AIMU.

Tabela 38. Prediktivan značaj intrahospitalnih komplikacija za jednogodišnje preživljavanje prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
INTRAHOSPITALNE KOMPLIKACIJE	3,9 (2,0-7,5)	0,001

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Prisustvo intrahospitalnih komplikacija je značajno povećavalo rizik od smrtnog ishoda i posle godinu dana od nastanka AIMU (p=0,001).

Multiivarijantna regresiona analiza

Tabela 39. Prediktivan značaj odabranih varijabli za jednogodišnje preživljavanje prema multivarijantnoj regresionoj analizi

VARIJABLE	HR (95% IP)	p
Godine života (71+vs.≤70 godina)	3,2 (1,6-6,3)	0,001
NIHSS (11+vs. ≤10)	4,3 (2,4-7,6)	0,001
Intrahospitalne komplikacije	2,4 (1.2-4.6)	0,008

HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale

Kao nezavisni prediktori jednogodišnjeg mortaliteta posle prvog AIMU, prema multivarijantnom modelu, izdvojili su se veća starosna dob ($p=0,001$), teži oblik AIMU ($p=0,001$) i prisustvo intrahospitalnih komplikacija ($p=0,008$).

Tabela 40. Uporedni prikaz značajnih prediktivnih faktora za jednogodišnje preživljavanje određenih univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom

VARIJABLE	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	HR (95%IP)	p	HR (95%CI)	p
Godine (71+vs.≤70 godina)	4,2 (2,0-7,8)	0,001	3,2 (1,6-6,4)	0.001
Nivo obrazovanja (visoko vs. srednješkolsko i osnovno)	0,6 (0,4-0,9)	0,025		
Mesto stanovanja (stacionarna ustanova vs. sopstveni dom)	5,8 (1,8-18,8)	0,003		
Kardiomiopatija	2,4 (1,2-3,6)	0,002		
Demencija	3,2 (1,4-7,5)	0,008		
NIHSS skor (11+vs. ≤10)	5,2 (2,9-9,2)	0,001	4,3 (2,4-7,6)	0.001
mRS skor (3-5 vs.0-2)	4,5 (2,0-10,0)	0,001		
BI (45+vs.≤40)	0,2 (0,1-0,4)	0,001		
Intrahospitalne komplikacije	3.9 (2.0-7.5)	0.001	2.4 (1.3-4.6)	0.008

HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale, mRS- Modified Rankin Scale, BI-Barthel index

4.2.6. Uzroci smrti bolesnika sa AIMU u prvih godinu dana

Na tabeli 41 prikazani su uzroci smrti pacijenata koji su umrli u prvih 28 dana, i u periodu od mesec dana do godinu dana posle prvog AIMU.

Tabela 41. Uzroci smrti u prvih 28 dana i od 29. dana do godinu dana posle AIMU

UZROK SMRTI	Broj pacijenata umrlih u prvih 28 dana (%)	Broj pacijenata umrlih od 29.dana do godinu dana (%)	UKUPNO (%)
Smrt usled prvog AIMU	49 (86,0)	16 (30,8)	65 (59,6)
Smrt usled recidiva AIMU	3 (5,3)	16 (30,8)	19 (17,4)
Smrt usled kardiovaskularnih bolesti	3 (5,3)	11 (21,2)	14 (12,8)
Smrt usled nevascularnih događaja	1 (1,7)	8 (15,3)	9 (8,4)
Smrt neutvrđenog uzroka	1 (1,7)	1 (1,9)	2 (1,8)
UKUPNO	57 (100)	52 (100)	109 (100)

U prvih 28 dana posle AIMU, kod 49 pacijenata (86%) uzrok smrti je bio inicijalni moždani udar, 3 pacijenta (5,3%) su umrli usled posledica recidiva, isti broj bolesnika (3) je umro zbog KVB (5,3%), 1 pacijent (1,7%) je umro usled nevascularnog događaja, a u 1 slučaju (1,7%) je smrtni ishod bio neutvrđenog uzroka.

Posle godinu dana praćenja pacijenata koji su preživeli prvih 28 dana, najčešći uzroci smrti, sa podjednakom učestalošću, bili su inicijalni moždani udar i recidiv AIMU (po 16 pacijenata - 30,8%), zatim je sledio smrtni ishod usled KVB (11 pacijenata - 21,2%), pa smrt usled nevascularnih događaja (8 pacijenata – 15,3%), a za jedan smrtni ishod (1,9%) uzrok je ostao neutvrđen.

Ukupno posmatrano, u prvih godinu dana 84 (77%) pacijenata je umrlo od posledica inicijalnog AIMU (59,6%) i recidiva (17,4%), a još 12,8% usled KVB, što znači da je čak 89,8% pacijenata umrlo od vaskularnih uzroka smrti. Nevascularni događaji bili su uzrok 8,4% smrtnih ishoda.

4.3. Funkcionalni status

Posle godinu dana od AIMU, od 184 preživelih pacijenata, 100 (54,3%) je bilo funkcionalno zavisno od tuđe pomoći ($mRS \geq 3$). Za 7 pacijenata nisu dobijeni podaci o funkcionalnom oporavku zbog nedostupnosti.

4.3.1. Prediktivan značaj odabranih varijabli za funkcionalan ishod AIMU

Prediktivna vrednost odabranih varijabli za funkcionalni ishod AIMU određena je univarijantnom i multivarijantnom Coxovom regresionom analizom.

Univarijantna regresiona analiza

Tabela 42. Prediktivan značaj sociodemografskih karakteristika za funkcionalni ishod posle godinu dana od nastanka prvog AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

SOCIODEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE	HR (95% IP)	p
Godine života (71+vs.≤70 godina)	1,0 (0,9-1,1)	0,435
Pol	1,5 (0,8-2,7)	0,192
Stepen obrazovanja (visoko vs. srednješkolsko i osnovno)	0,9 (0,7-1,2)	0,410
Mesto stanovanja pre AIMU (stacionarna ustanova vs. sopstveni dom)	6,0 (1,3-26,7)	0,019

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Pacijenti koji su živeli u stacionarnim gerijatrijskim ustanovama imali su značajno lošiji funkcionalni oporavak posle godinu dana od nastanka AIMU ($p=0,019$), u odnosu na bolesnike koji su živeli u sopstvenom domaćinstvu. Godine života, pol i nivo obrazovanja nisu uticali na oporavak.

Tabela 43. Prediktivan značaj vaskularnih faktora rizika za funkcionalni ishod posle godinu dana od nastanka prvog AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

VASKULARNI FAKTORI RIZIKA	HR (95% IP)	p
Arterijska hipertenzija	0,9 (0,4-2,1)	0,834
Dužina hipertenzije (godine)	1,0 (0,9-1,1)	0,560
Loše regulisana hipertenzija	1,4 (0,8-2,7)	0,275
Ishemijska bolest srca	1,2 (0,7-2,3)	0,488
Atrijalna fibrilacija	0,7 (0,4-1,5)	0,412
Kardiomiopatija	1,1 (0,5-2,4)	0,716
Ishemijska bolest perifernih krvnih sudova	0,6 (0,2-2,5)	0,502
Dijabetes melitus	0,5 (0,3-0,9)	0,034
Dužina dijabetesa (godine)	1,0 (0,9-1,1)	0,131
Insulin zavisani dijabetes	0,8 (0,1-4,3)	0,750
Dislipidemija	1,3 (0,7-2,3)	0,419
Pušenje	1,5 (0,8-2,8)	0,227
Pack-years	1,0 (0,9-1,1)	0,931
Unos alkohola	1,1 (0,5-2,4)	0,740
Hereditet za AMU	1,7(0,9-3,3)	0,102

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Od vaskularnih faktora rizika samo je dijabetes (bez obzira na tip i dužinu trajanja bolesti) bio prediktor lošijeg funkcionalnog oporavka posle godinu dana od nastanka AIMU ($p=0,034$).

Premorbidna demencija nije imala značajan uticaj na funkcionalni oporavak bolesnika sa AIMU (HR=1,0, 95%CI 0,9-1,1, $p=0,926$).

Tabela 44. Prediktivan značaj prethodnog TIA za funkcionalni ishod posle godinu dana od nastanka prvog AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

TIA	HR (95% IP)	p
Raniji TIA	0,9 (0,4-1,7)	0,682
Broj TIA	0,8 (0,2-3,2)	0,754
Datum TIA	0,7 (0,3-1,7)	0,399

Hazard ratio, IP – interval poverenja

TIA pre prvog AIMU nije imao značajnu ulogu u predikciji funkcionalnog ishoda.

Tabela 45. Prediktivan značaj vitalnih i biohemijskih parametara pri prijemu za funkcionalni ishod posle godinu dana od nastanka prvog AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

VITALNI I BIOHEMIJSKI PARAMETRI PRI PRIJEMU	HR (95% IP)	p
Sistolni pritisak na prijemu (155+vs. ≤154)	1,0 (0,9-1,1)	0,058
Dijastolni pritisak na prijemu (90+vs. ≤89)	1,0 (0,9-1,1)	0,246
Ukupni holesterol (5,6+vs. ≤5,5)	0,9 (0,7-1,1)	0,225
Trigliceridi (≤1,6 vs.1,7+)	1,2 (0,9-1,8)	0,244
Glikemija (7.3+vs. ≤7.2)	1,1 (1,0-1,2)	0,035
Hematokrit (≤0,4 vs.0,5+)	0,9 (0,7-1,2)	0,410

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Povišena glikemija pri prijemu (>7,3mmol/l) bila je nepovoljan faktor funkcionalnog oporavka od AIMU posle godinu dana (p=0,035). Ostali laboratorijski

parametri kao i visina KP pri prijemu nisu imali prognostički značaj za funkcionalan ishod.

Tabela 46. Prediktivan značaj neurološkog nalaza pri prijemu za funkcionalni ishod posle godinu dana od nastanka prvog AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

TEŽINA I KLINIČKE MANIFESTACIJE AIMU	HR (95% IP)	p
NIHSS skor (11+vs. ≤10)	1,1 (1,0-1,2)	0,019
mRS skor (3-5 vs.0-2)	1,6 (1,2-2,1)	0,001
BI (45+vs.≤40)	1,0 (0,9-1,1)	0,001
Poremećaj svesti	1,0 (0,9-1,1)	0,178
Hemipareza	0,6 (0,1-2,7)	0,489
Afazija	1,1 (0,6-2,0)	0,811
Znaci lezije zadnje lobanjske jame	0,6 (0,3-1,2)	0,141

HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale, mRS- Modified Rankin Scale, BI-Barthel index

Teži AIMU i veći stepen funkcionalne onesposobljenosti pri prijemu pacijenata sa prvim AIMU bili su udruženi sa lošijim funkcionalnim oporavkom posle godinu dana (NIHSS p=0,019, mRS p=0,001, BI p=0,001).

Tabela 47. Prediktivan značaj stenozе magistralnih arterija vrata za funkcionalni ishod posle godinu dana od nastanka prvog AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
STEPEN STENOZE KLINIČKI RELEVANTNE ARTERIJE	1,0 (0,9-1,1)	0,741

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Funkcionalni ishod posle godinu dana od nastanka AIMU nije zavisio od stepena stenoze relevantnih krvnih sudova vrata.

Tabela 48. Prediktivan značaj vremena dolaska u bolnicu za funkcionalni ishod posle godinu dana od nastanka prvog AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
VREME OD PRVIH SIMPTOMA DO DOLASKA U BOLNICU (<17 v.s. ≥ 17)	1,0 (0,9-1,1)	0,571

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Vreme od prvih simptoma AIMU do dolaska u bolnicu nije uticalo na funkcionalni oporavak.

Tabela 49. Prediktivan značaj rane fizikalne terapije za funkcionalni ishod posle godinu dana od nastanka prvog AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
RANA FIZIKALNA TERAPIJA	0,4 (0,2-0,9)	0,035

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Pacijenti kod kojih nije primenjena rana fizikalna terapija imali su lošiji funkcionalni oporavak posle godinu dana od nastanka AIMU (p=0,035).

Tabela 50. Prediktivan značaj intrahospitalnih komplikacija za funkcionalni ishod posle godinu dana od nastanka prvog AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
INTRAHOSPITALNE KOMPLIKACIJE	0,3 (0,1-1,7)	0,191

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Nije ustanovljena značajna korelacija između funkcionalnog oporavka i intrahospitalnih komplikacija.

Multivarijantna regresiona analiza

Tabela 51. Prediktivan značaj odabranih varijabli za funkcionalni ishod bolesnika posle godinu dana od nastanka prvog AIMU prema multivarijantnoj regresionoj analizi

VARIJABLE	HR (95% IP)	p
Dijabetes melitus	0,4 (0,2-0,9)	0,020
BI (45+vs.≤40)	1,0 (0,9-1,1)	0,002

HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, BI-Barthel index

Najznačajniji nezavisni prediktori lošeg funkcionalnog oporavka bili su dijabetes (p=0,020) i teži stepen onesposobljenosti posle prvog AIMU (p=0,002).

Tabela 52. Uporedni prikaz značajnih prediktivnih faktora za funkcionalni oporavak pacijenata posle godinu dana od AIMU, prema univarijantnom i multivarijantnom modelu

VARIJABLE	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	HR (95% IP)	p	HR (95% IP)	p
Mesto stanovanja pre AIMU (stacionarna ustanova vs. sopstveni dom)	6,0 (1,3-26,7)	0,019		
Dijabetes melitus	0,5 (0,3-0,9)	0,034	0,4 (0,2-0,9)	0,020
Glikemija pri prijemu (7.3+vs. ≤7.2)	1,1 (1,0-1,2)	0,035		
NIHSS skor (11+vs. ≤10)	1,1 (1,0-1,2)	0,019		
mRS skor (3-5 vs.0-2)	1,6 (1,2-2,1)	0,001		
BI (45+vs.≤40)	1,0 (0,9-1,1)	0,001	1,0 (0,9-1,1)	0,002
RANA FIZIKALNA TERAPIJA	0,4 (0,2-0,9)	0,035		

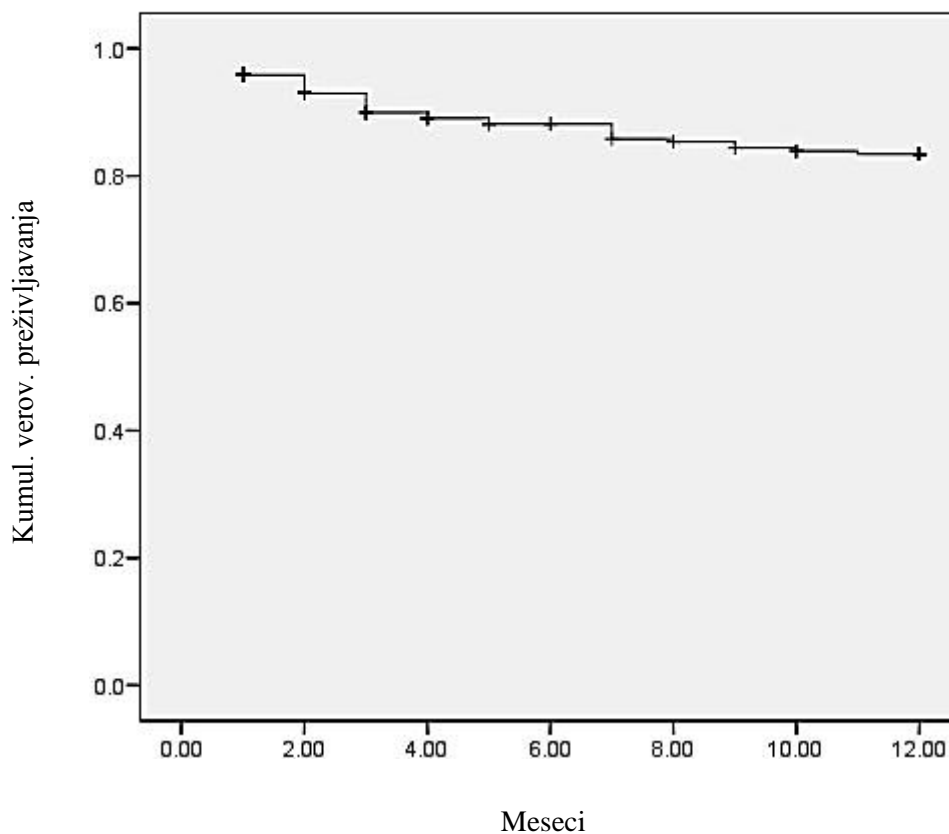
HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale, mRS-Modified Rankin Scale, BI-Barthel index

4.4. Recidivi AIMU

4.4.1. Stope recidiva

Četrdeset (13,8%) od 290 pacijenata koje smo pratili u toku prvih godinu dana posle AIMU je imalo recidiv AIMU. Isključeno je 7 pacijenata koji su bili nedostupni posle godinu dana i 3 pacijenta koja su umrla u prva 24 sata.

Grafikon 5. Verovatnoća jednogodišnjeg preživljavanja bez recidiva.



Verovatnoća jednogodišnjeg preživljavanja bez recidiva bila je $83,7 \pm 5,4\%$.

Stopa recidiva u periodu od godinu dana posle prvog AIMU u našoj kohorti bila je 32/1000 pacijenata-meseci odnosno 2,7/1000 pacijenata-godina.

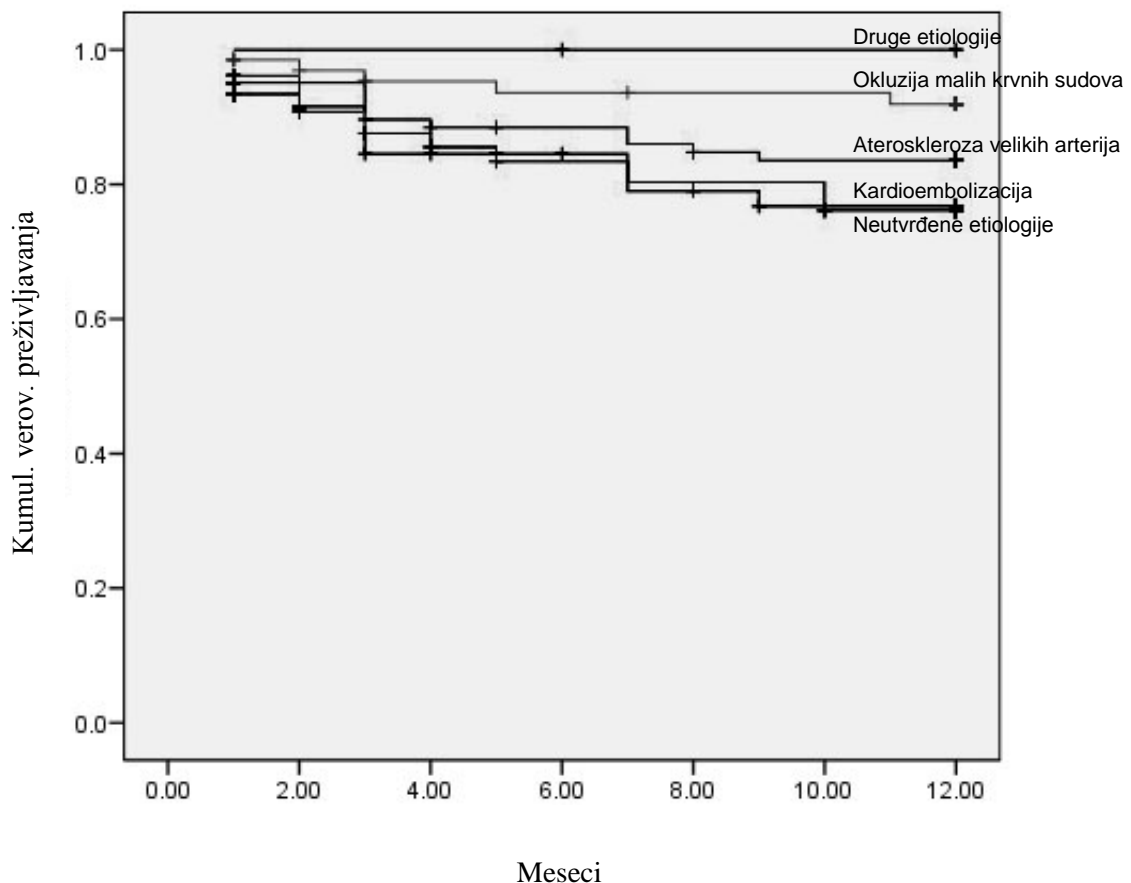
Najveći broj pacijenata (26) imao je recidiv u prva 3 meseca – 8,9% od ukupnog broja pacijenata praćenih u toku godinu dana.

Dvadesetšest pacijenata sa recidivom je umrlo u prvih godinu dana tj. u čak 65% slučajeva pacijenti koji su imali ponovljeni AIMU nisu preživeli prvih godinu dana od inicijalnog AIMU.

4.4.2. Prediktivan značaj tipa prvog AIMU za pojavu recidiva

Kaplan-Meierovom metodom utvrđena je kumulativna proporcija pacijenata bez recidiva u prvih godinu dana, u odnosu na tip prvog AIMU prema TOAST klasifikaciji.

Grafikon 6. Verovatnoća preživljavanja bez recidiva u prvih godinu dana posle inicijalnog AIMU u odnosu na tip moždanog udara prema TOAST klasifikaciji



Najviša kumulativna verovatnoća preživljavanja bez recidiva registrovana je kod pacijenata sa okluzijom malih krvnih sudova mozga ($91.9 \pm 3.5\%$), zatim su sledili pacijenti sa aterosklerozom velikih arterija ($83.6 \pm 3.9\%$), pa pacijenti sa

kardioembolizacijom (76,8±5.9%) i sa AIMU neutvrđenog uzroka (76,1±8,1%). Razlika u verovatnoći jednogodišnjeg preživljavanja bez recidiva u odnosu na tip prvog AIMU nije statistički značajna (Log Rank=6,517, p=0.164).

4.4.3. Prediktivan značaj odabranih varijabli za pojavu recidiva

Prediktivna vrednost odabranih varijabli za pojavu recidiva u prvih godinu dana od inicijalnog AIMU određena je univarijantnom i multivarijantnom Coxovom regresionom analizom.

Univarijantna regresiona analiza

Tabela 53. Prediktivan značaj sociodemografskih karakteristika za pojavu recidiva u toku prve godine posle nastanka AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

SOCIODEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE	HR (95% IP)	p
Godine života (71+vs.≤70 godina)	1,0 (0,9-1,1)	0,084
Pol	0,9 (0,5-1,7)	0,778
Stepen obrazovanja (visoko vs. srednješkolsko i osnovno)	0,7 (0,6-0,9)	0,012
Mesto stanovanja pre AIMU (stacionarna ustanova vs. sopstveni dom)	2,2 (1,3-3,8)	0,004

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Recidivi AIMU su se značajno češće javljali kod ispitanika nižeg stepena obrazovanja (p=0,012) i kod pacijenata koji su živeli u stacionarnim gerijatrijskim ustanovama (p=0,004).

Tabela 54. Prediktivan značaj vaskularnih faktora rizika za pojavu recidiva u toku prve godine posle nastanka AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

FAKTORI RIZIKA	HR (95% IP)	p
Arterijska hipertenzija	1,7 (0,8-3,6)	0,151
Dužina hipertenzije (godine)	1,0 (0,9-1,1)	0,499
Loše regulisana hipertenzija	1,3 (0,7-2,6)	0,463
Ishemijska bolest srca	0,8 (0,4-1,6)	0,562
Atrijalna fibrilacija	0,7 (0,4-1,5)	0,380
Kardiomiopatija	0,5 (0,3-1,0)	0,033
Ishemijska bolest perifernih krvnih sudova	0,4 (0,2-1,1)	0,062
Dijabetes melitus	0,7 (0,4-1,3)	0,329
Dužina dijabetesa (godine)	0,9 (0,8-1,0)	0,247
Insulin zavisani dijabetes	2,6 (0,4-20,0)	0,352
Dislipidemija	1,1 (0,6-2,1)	0,783
Pušenje	1,3 (0,6-2,7)	0,512
Pack-years	1,0 (0,9-1,1)	0,666
Unos alkohola	0,9 (0,4-2,0)	0,787
Hereditet za AMU	0,7 (0,3-1,4)	0,275

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Kardiomiopatija je bila značajan prediktor recidiva AIMU u prvih godinu dana od nastanka moždanog udara ($p=0,033$), dok uticaj drugih vaskularnih faktora rizika nije potvrđen.

Pacijenti sa premorbidnom demencijom su takođe imali veći rizik od recidiva (HR=0,4 95% CI 0,1-1,0, $p=0,034$).

Tabela 55. Prediktivan značaj prethodnog TIA za pojavu recidiva u toku prve godine posle nastanka AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

TIA	HR (95% IP)	p
Raniji TIA	2,9 (0,9-9,6)	0,071
Broj TIA	0,1 (0,01-84,7)	0,546
Datum TIA	0,8 (1,1-5,0)	0,797

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Jedan ili više TIA koji su prethodili prvom AIMU nisu uticali na rizik od recidiva u prvih godinu dana, bez obzira na vreme javljanja.

Tabela 56. Prediktivan značaj vitalnih i laboratorijskih parametara pri prijemu za pojavu recidiva u toku prve godine posle nastanka AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

VITALNI I LABORATORIJSKI PARAMETRI PRI PRIJEMU	HR (95% IP)	p
Sistolni pritisak na prijemu (155+vs. ≤154)	1,0 (0,9-1,1)	0,954
Dijastolni pritisak na prijemu (90+vs. ≤89)	1,0 (0,9-1,1)	0,562
Ukupni holesterol (5,6+vs. ≤5,5)	0,9 (0,7-1,1)	0,839
Trigliceridi (≤1,6 vs.1,7+)	1,0 (0,7-1,4)	0,886
Glikemija (7.3+vs. ≤7.2)	1,0 (0,9-1,1)	0,928
Hematokrit (≤0,4 vs.0,5+)	0,1 (0,1-45,9)	0,513

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Učestalost recidiva u toku prve godine nije zavisila od vrednosti sKP i dKP, kao ni laboratorijskih parametara pri prijemu bolesnika sa prvim AIMU.

Tabela 57. Prediktivan značaj neurološkog nalaza pri prijemu za pojavu recidiva u toku prve godine posle nastanka AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

TEŽINA I KLINIČKE MANIFESTACIJE AIMU	HR (95% IP)	p
NIHSS skor (11+vs. ≤10)	1,0 (0,9-1,1)	0,001
mRS skor (3-5 vs.0-2)	1,7 (1,2-3,3)	0,004
BI (45+vs.≤40)	1,0 (0,9-1,1)	0,001
Poremećaj svesti	1,0 (0,9-1,1)	0,019
Hemipareza	0,5 (0,1-131,6)	0,451
Afazija	0,5 (0,2-1,1)	0,094
Znaci lezije zadnje lobanjske jame	1,4 (0,6-3,4)	0,413

HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale, mRS- Modified Rankin Scale, BI-Barthel index

Težina AIMU, kao i funkcionalna zavisnost i onesposobljenost posle inicijalnog AIMU bili su nepovoljni faktori u predikciji recidiva (NIHSS p=0,001, mRS p=0,004, BI p=0,001). Pacijenti kod kojih se prvi AIMU manifestovao kvantitativnim poremećajem svesti imali su veći rizik od recidiva u toku prvih godinu dana (p=0,019).

Tabela 58. Prediktivan značaj stenozе magistralnih arterija vrata za pojavu recidiva u toku prve godine posle nastanka AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
STEPEN STENOZE KLINIČKI RELEVANTNE ARTERIJE	1,0 (0,9-1,1)	0,610

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Stenoza relevantnih krvnih sudova vrata nije bila značajna za predikciju jednogodišnjih recidiva.

Tabela 59. Prediktivan značaj vremena dolaska u bolnicu za pojavu recidiva u toku prve godine posle nastanka AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
VREME OD PRVIH SIMPTOMA DO DOLASKA U BOLNICU (<17 v.s. ≥ 17)	1,0 (0,9-1,1)	0,414

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Vreme dolaska u bolnicu nije uticalo na učestalost recidiva u prvih godinu dana posle prvog AIMU.

Tabela 60. Prediktivan značaj ranog fizikalnog tretmana za pojavu recidiva u toku prve godine posle nastanka AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
RANA FIZIKALNA TERAPIJA	0,9 (0,4-2,4)	0,891

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Rizik od recidiva nije zavisio od rane primene fizikalne terapije posle prvog AIMU.

Tabela 61. Prediktivan značaj intrahospitalnih komplikacija za pojavu recidiva u toku prve godine posle nastanka AIMU prema univarijantnoj regresionoj analizi

	HR (95% IP)	p
INTRAHOSPITALNE KOMPLIKACIJE	0,2 (0,1-0,5)	0,001

Hazard ratio, IP – interval poverenja

Komplikacije u toku hospitalizacije zbog prvog AIMU su nepovoljno uticale na pojavu recidiva u prvih godinu dana (p=0,001).

Multivarijantna regresiona analiza

Tabela 62. Prediktivan značaj odabranih varijabli za pojavu recidiva u toku prve godine posle nastanka AIMU prema multivarijantnoj regresionoj analizi

VARIJABLE	HR (95% IP)	p
NIHSS (11+vs. ≤10)	1,0 (0,9-1,1)	0,004
Intrahospitalne komplikacije	0,4 (0,2-0,9)	0,019

HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale

Multivarijantnim modelom potvrđen je značaj težine AIMU ($p=0,004$) i intrahospitalnih komplikacija ($p=0,019$) kao nezavisnih prediktora jednogodišnjih recidiva.

Tabela 63. Uporedni prikaz značajnih parametara za pojavu recidiva u toku prve godine posle nastanka AIMU prema univarijantnom i multivarijantnom modelu

VARIJABLE	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	HR (95% IP)	p	HR (95% IP)	p
Stepen obrazovanja (visoko vs. srednješkolsko i osnovno)	0,7 (0,6-0,9)	0,012		
Mesto stanovanja pre AIMU (stacionarna ustanova vs. sopstveni dom)	2,2 (1,3-3,8)	0,004		
Kardiomiopatija	0,5 (0,3-1,0)	0,033		
Demencija	0,4 (0,1-1,0)	0,034		
NIHSS skor (11+vs. ≤10)	1,0 (0,9-1,1)	0,001	1,0 (0,9-1,1)	0,004
mRS skor (3-5 vs.0-2)	1,7 (1,2-3,3)	0,004		
BI (45+vs.≤40)	1,0 (0,9-1,1)	0,001		
Poremećaj svesti	1,0 (0,9-1,1)	0,019		
Intrahospitalne komplikacije	0,2 (0,1-0,5)	0,001	0,4 (0,2-0,9)	0,019

HR-Hazard ratio, 95%IP-Interval poverenja, NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale, mRS- Modified Rankin Scale, BI-Barthel index

4.5. Infarkt srca kod pacijenata koji su imali AIMU

U prvih godinu dana od nastanka AIMU osmoro pacijenata (2,7%) je imalo infarkt srca, koji se završio smrtnim ishodom kod 5 pacijenata (62,5%).

5.0 DISKUSIJA

Rezultati naše studije pokazali su da pacijenti sa AIMU imaju najviši rizik od smrtnog ishoda u prvih 28 dana, što je u saglasnosti sa ranijim istraživanjima (52-54). Letalitet naših pacijenata u prvih 28 dana je iznosio 19%, što je iznad očekivanog u poređenju sa većinom drugih kohortnih studija (53, 54, 158, 189). Stopa letaliteta u prvih 28 dana (case-fatality ratio - CFR) se smatra pokazateljem kvaliteta lečenja AIMU. Ipak, treba istaći da razlike u stopi letaliteta mogu da budu posledica razlike u demografskim karakteristikama, kao i u zastupljenosti pojedinih faktora rizika u određenoj populaciji, što dovodi do promena u distribuciji tipova AIMU, odnosno do razlike u težini bolesti i u riziku od smrtnog ishoda (52). U ispitivanoj kohorti zapažena je visoka prevalencija vaskularnih faktora rizika, posebno hipertenzije, a više od četvrtine pacijenata je imalo atrijalnu fibrilaciju koja je načešći uzrok kardioembolijskog moždanog udara. S druge strane, CFR zavisi i od socio-ekonomskog faktora, koji utiče na ograničenu dostupnost najefikasnijih preventivnih i terapijskih mera (36). Takođe, na visok letalitet utiče odloženo lečenje zbog neprepoznavanja simptoma moždanog udara, što je npr. u našoj kohorti rezultovalo visokim srednjim NIHSS skorom i velikim procentom hemipareze kao najprominentnijeg znaka koji pacijenta dovodi lekaru. Gubitak vremena do pružanja adekvatne terapije se osim na nivou stanovništva registruje i na nivou hitne medicinske pomoći koja ne tretira pacijenta sa AIMU po prvom redu hitnosti, kao i na nivou bolnica koje ne primenjuju urgentni koncept dijagnostike i lečenja (41, 190). Studije koje bi identifikovale demografske, socijalne, kulturološke, bihevioralne i kliničke faktore udružene sa produženim prehospitalnim vremenom mogle bi da obezbede ciljna područja na koja treba usmeriti edukativne kampanje. Edukacija stanovništva i profesionalaca koji učestvuju u lečenju bolesnika sa AIMU je jedini dokazani način da se poveća broj pacijenata kod kojih će se primeniti trombolitička terapija i samim tim smanjiti stope letaliteta i invaliditeta (13).

Letalitet od prvog AIMU posle godinu dana iznosio je 37,2% što je takođe iznad gornje granice koja se navodi u literaturi za ishemijske moždane udare (53, 54, 158), a približan je letalitetu koji se navodi u studijama koje obuhvataju i hemoragijske moždane udare (165, 177, 180).

Takođe, kratkoročne i dugoročne stope preživljavanja u našoj studiji ($81\pm 2,3\%$ u prvih 28 dana, $78,3\pm 2,7\%$ u prvih godinu dana) bile su niže u odnosu na ranije objavljene rezultate (53, 158, 172, 191). Tako je u studiji Kotona i sar. 28-dnevna stopa preživljavanja posle prvog AIMU bila 91,5%, a jednogodišnja 88%.

Poznato je da etiologija AIMU značajno utiče na lečenje, prognozu i rizik od recidiva (161, 162, 192-195). Distribucija tipova AIMU u našoj studiji (prema etiopatogenstskoj TOAST klasifikaciji) ukazala je da je najzastupljeniji moždani udar usled ateroskleroze velikih arterija, zatim su sledili kardioembolijski moždani udar, moždani udar usled okluzije malih krvnih sudova mozga (lakunarni infarkt), moždani udar neutvrđene etiologije i, najređe, moždani udar druge etiologije. Procentualna zastupljenost pojedinih tipova je komparabilna sa velikom francuskom populacionom studijom (196). Naši rezultati su ukazali na statistički značajnu razliku u 28-dnevnom preživljavanju pacijenata sa različitim tipovima AIMU ($p=0.001$), pri čemu najveću verovatnoću preživljavanja imaju pacijenti sa AIMU usled okluzije malih krvnih sudova mozga, a najmanju pacijenti sa kardioembolijskim moždanim udarom. Rezultati ranije objavljenih studija takođe su identifikovali pacijente sa kardioembolijskim AIMU kao visoko rizičnu grupu, posebno u poređenju sa pacijentima koji imaju okluziju malih krvnih sudova mozga (161, 162, 165). Prepoznavanje visoko rizičnih oblika AIMU omogućava pouzdaniji izbor odgovarajućih terapijskih i preventivnih strategija. Razlika u jednogodišnjem preživljavanju pacijenata sa različitim tipovima AIMU bila je na granici statističke značajnosti ($p=0.058$).

Multivarijantnom analizom kao najznačajniji nezavisni prediktori 28-dnevnog i jednogodišnjeg mortaliteta izdvojeni su težina moždanog udara i pojava intrahospitalnih komplikacija. Takođe, hipertenzija i nemogućnost primene rane fizikalne terapije su bili nezavisni prediktori ranog mortaliteta, a godine starosti su značajno uticale na jednogodišnji mortalitet.

U literaturi se kao najkonstantnija determinanta smrtnog ishoda navodi težina moždanog udara, sa uticajem kako na kratkoročno, tako i na dugoročno preživljavanje (čak do 10 godina), što je u saglasnosti sa rezultatima naše studije (52-54, 159, 160). U nedavno objavljenom istraživanju Fonarowa i sar. koje je obuhvatilo preko 33000 ispitanika, pokazano je da je NIHSS skor nezavisan prediktor 30-dnevnog mortaliteta. Vrednosti skora su bile značajno više kod 13.6% pacijenata koji su umrli u prvih 30

dana ($p < 0.0001$). Mortalitet u prvih 30 dana se kretao u rasponu od 2,3% za skor 0 do preko 75% za skor veći od 40, odnosno posmatrano po kategorijama: za blagi AIMU (NIHSS 0-7) mortalitet je bio 4,2%, za umereni (8-13) – 13,9%, za težak (14-21) – 31,6%, a za veoma težak (22-42) – 53,5% (197).

Ukupna učestalost intrahospitalnih komplikacija u našoj studiji je bila 37%, što je više nego u istraživanju Bae i sar. (25,3%) u kojem su takođe razmatrane samo ne-neurološke medicinske komplikacije (198). U drugim studijama učestalost komplikacija je uglavnom veća od 40%, a razlika se može pripisati činjenici da su ove studije u intrahospitalne komplikacije pored ne-neuroloških uključivale i neurološke komplikacije (135, 136, 199, 200). Bae i sar. su utvrdili da je razlika u mortalitetu pacijenata sa i bez intrahospitalnih komplikacija značajna čak i posle više od 3 godine od moždanog udara (198). Dugoročni efekat koji rane komplikacije imaju na preživljavanje pacijenata mogao bi se objasniti sledećim mehanizmima: 1) medicinske komplikacije mogu da pogoršaju neurološki deficit, nepovoljno utiču na opšte zdravstveno stanje i smanjuju potencijal za oporavak, 2) mogu da odlože ili onemoguće rehabilitaciju i njen povoljan efekat na preživljavanje i oporavak, 3) povećavaju komorbiditet sa negativnim uticajem na ishod, 4) pojava intrahospitalnih komplikacija znači i povećan rizik od njihovog ponovnog javljanje nakon otpusta iz bolnice što povećava verovatnoću lošeg ishoda (198).

U sistematskom pregledu literature Nacionalnog centra za unapređenje zdravlja Velike Britanije takođe se naglašava da težina bolesti i različite kliničke komplikacije imaju najveći uticaj na letalitet kod svih vaskularnih bolesti (uključujući moždani udar) (201).

Ranije publikovani radovi o uticaju hipertenzije na mortalitet od AIMU nude konfliktne dokaze (52, 59, 162-166). U našoj studiji preko 80% pacijenata je imalo dijagnozu hipertenzije, a u više od trećine slučajeva (34,8%) hipertenzija je bila loše regulisana. Diskrepanca u kontroli vaskularnih faktora rizika može da objasni zašto hipertenzija, prema podacima iz skorijih studija, retko ima prediktivan značaj, za razliku od rezultata koje smo dobili u našoj kohorti za rani mortalitet (59).

U našoj studiji, rana primena fizikalne terapije, sa mobilizacijom kao ključnom komponentom, bila je povoljan prognostički faktor za kratkoročno preživljavanje, što je uočeno i u drugim studijama (142, 202, 203). Mada se fizikalna terapija smatra jednim

od neophodnih vidova lečenja u jednicama za moždani udar, još uvek nema konsenzusa u vezi definicije „rane“ fizikalne terapije (139). Ipak, preporuka je da se sa fizikalnim tretmanom (kineziterapijom i mobilizacijom, odnosno pasivnim vežbama kod nepokretnih bolesnika) započne u prvih 24-48 sati po prijemu u bolnicu (139, 204), pa smo i mi pod ranom fizikalnom terapijom podrazumevali njeno započinjanje u prvih 48 sati. Značajan uticaj rane fizikalne terapije na kratkoročno preživljavanje mogao bi da se objasni njenom ulogom u prevenciji komplikacija kao što su duboka venska tromboza, aspiraciona pneumonija, dekubitusi i drugo (205).

Odmakla starosna dob (71 godina i iznad) je negativno uticala na kratkoročno i dugoročno preživljavanje i bila je nezavisan prediktor jednogodišnjeg mortaliteta, što je u saglasnosti sa većinom publikovanih radova (52, 59). Poznato je da starije osobe češće imaju udružene bolesti i premorbidnu onesposobljenost, veća je učestalost atrijalne fibrilacije, moždani udar je težeg stepena i postoji predispozicija za razvoj intrahospitalnih komplikacija, što doprinosi lošijem ishodu AIMU (206).

Prema univarijantnoj analizi, rezultati naše studije pokazali su da su dodatni nepovoljni prediktori 28-dnevnog i jednogodišnjeg preživljavanja posle prvog AIMU: boravak u stacionarnim gerijatrijskim ustanovama, kardiomiopatija i teži stepen funkcionalne onesposobljenosti.

U Beogradu, u stacionarnim gerijatrijskim ustanovama smeštene su uglavnom stare osobe sa hroničnim bolestima koje zahtevaju kontinuiranu negu i često nemaju podršku porodice. Kardiomiopatija je u više studija prepoznata kao značajan prediktor smrtnog ishoda posle AIMU, što je u našem radu potvrđeno univarijantnom regresionom analizom (59, 153, 170). Motorna i kognitivna onesposobljenost koja se izražava kroz BI i mRS kao indeks globalnog zdravstvenog funkcionisanja, takođe značajno utiče na mortalitet (207). Prema Athina Stroke registru koji je uključio 1816 pacijenata sa prvim akutnim moždanim udarom pacijenti sa većim mRS skorom posle 3 meseca od nastanka moždanog udara imali su značajno viši dugoročni rizik od smrtnog ishoda. Ovakvi nalazi podvlače značaj preduzimanja mera usmerenih ka poboljšanju funkcionalnog oporavka pacijenata posle AIMU (65).

Rezultati univarijantne analize su pokazali da su dodatni prognostički faktori povezani samo sa 28-dnevnim mortalitetom: atrijalna fibrilacija, raniji TIA,

dislipidemija, viši nivo ukupnog holesterola i glikemije pri prijemu, viši sistolni i dijastolni arterijski pritisak pri prijemu, snižen nivo svesti i afazija.

Atrijalna fibrilacija, koja je visoko prevalentna kod naših pacijenata (27,3%), najčešći je uzrok kardioembolijskog AIMU. Podaci iz literature ukazuju na značaj atrijalne fibrilacije kao nezavisnog prognostičkog faktora za kratkoročno i dugoročno preživljavanje i onesposobljenost (163, 165, 168, 169, 208, 209). Uprkos dokazanoj efikasnosti i preporukama u aktuelnim vodičima za prevenciju i lečenje AIMU, u kliničkoj praksi postoji konstantno oklevanje da se starijim pacijentima sa atrijalnom fibrilacijom uvede antikoagulantna terapija, uglavnom zbog pretpostavljenog rizika od hemoragije (13, 41).

Poznato je da je TIA značajan faktor rizika za nastanak moždanog udara, ali je njegova prognostička vrednost manje jasna (163, 167, 171, 172). U Perth Community Stroke studiji, kao i u našem radu, prethodni TIA je bio nepovoljan prognostički faktor, što u nekoliko drugih studija nije pokazano (59, 180).

Većina drugih autora takođe navodi da je povišen nivo glikemije pri prijemu prediktor 28-dnevnog mortaliteta (59, 86, 128, 129, 163). Podaci iz literature ukazuju da se hiperglikemija javlja kod 30-60% pacijenata u akutnoj fazi moždanog udara (41, 86). Ona može da bude znak dijabetesa (ranije dijagnostikovanog ili novootkrivenog) ali se češće radi o stres hiperglikemiji usled aktiviranja hipotalamo-hipofizo-adrenalne osovine kao akutnog odgovora organizma na stres (86, 210). Patofiziološke studije su pokazale da akutna hiperglikemija povećava ishemijsku leziju, između ostalog, ometanjem rekanalizacije i pogoršanjem reperfuzionog oštećenja (86, 129). Zbog toga je izuzetno važna kontrola glikemije kod svih pacijenata sa AIMU kao i uspostavljanje adekvatne glikoregulacije. Iako su još uvek u toku studije koje će dati odgovor na pitanje da li intenzivan insulinski infuzioni tretman (sa ciljnom glikemijom između 4,4 i 7,2mmol/L) ima prednost u odnosu na standardnu terapiju (ciljni nivo glikemije manji od 10mmol/), prema smernicama vodiča za lečenje AIMU, glikemiju veću od 10mmol/l svakako treba korigovati (13, 41, 210). Rezultati pojedinih istraživanja ukazuju da je povišena glikemija u akutnoj fazi udružena i sa kraćim dugoročnim preživljavanjem, što u našoj studiji nije potvrđeno (172-174). Naši pacijenti sa dijagnozom dijabetesa nisu imali veći rizik od mortaliteta, bez obzira na tip i dužinu trajanja bolesti.

Ispitanici sa dislipidemijom u anamnezi i hiperholesterolemijom pri prijemu imali su veći rizik od 28-dnevnog smrtnog ishoda. Rezultati drugih autora o prediktivnom značaju ovih parametara su kontradiktorni (59, 160).

U prikazanoj studiji pacijenti koji su pri prijemu imali povišen sistolni i dijastolni pritisak u većini slučajeva su imali hroničnu hipertenziju, a povišene vrednosti su bile udružene sa lošijom kratkoročnom prognozom. Više vrednosti sKP i dKP pri prijemu su bile prediktor 28-dnevnog mortaliteta samo u malom broju relevantnih studija (59).

Snižen nivo svesti pri prijemu, kao nepovoljan prognostički faktor, navodi se u više od 80% odabranih, dobro dizajniranih, studija koje su uključivale nivo svesti kao prediktivnu varijablu (59). Do poremećaja svesti posle AIMU najčešće dolazi kod težih oblika moždanih udara - velikih hemisferičnih infarkta sa razvojem edema kao i infarkta u zadnjoj lobanjskoj jami. U studiji Weingartena i sar. prosečan GCS skor preživelih pacijenata je bio 13,7 u odnosu na 9,9 kod pacijenata koji su umrli od posledica AMU u toku hospitalizacija ($p=0,0001$) (60).

Naši ispitanici sa afazijom imali su lošiju prognozu 28-dnevnog preživljavanja. I ranije publikovani radovi pokazuju da je afazija nepovoljan prediktivan faktor (165, 211, 212). Pokazano je da su starije godine, atrijska fibrilacija i teži oblici moždanog udara udruženi su sa većim rizikom od afazije (211). U populacionoj studiji Engeltera i sar. zapaženo je da je afazija češća kod kardioembolijskih moždanih udara (212). Embolusi iz srca često dovode do okluzije medijalne cerebralne arterije i njenih grana, što rezultuje velikim ishemijskim infarktima sa teškom kliničkom slikom (208, 209). Afazija bi u kliničkoj praksi mogla da bude korisna prognostička varijabla koja bi usmerila dalju dijagnostiku, lečenje i prevenciju (211).

Prema univarijantnoj analizi, dodatni prognostički faktori koji se odnose na jednogodišnji mortalitet su niži stepen edukacije (što obično podrazumeva niži socioekonomski status, slabiju dostupnost rehabilitacije i sekundarne prevencije) (213), i demencija - hronična bolest koju je teško kontrolisati. U studiji Barbe i sar. demencija pre moždanog udara je bila među najznačajnijim prognostičkim faktorima dvogodišnjeg mortaliteta (175).

Moguće objašnjenje razlike u kratkoročnoj i dugoročnoj prognozi leži u činjenici da se većina navedenih kratkoročnih prognostičkih faktora može modifikovati

intenzivnom sekundarnom prevencijom, što umanjuje njihov uticaj na dugoročni mortalitet.

Naša studija nije pokazala da prisustvo vaskularnih faktora rizika kao što su dijabetes, ishemijska bolest srca i perifernih krvnih sudova, pušenje, unos alkohola i hereditet utiču na kratkoročno i dugoročno preživljavanje pacijenata sa prvim AIMU. Ni u literaturi podaci o prognostičkom značaju ovih faktora nisu konzistentni, mada se u nekoliko istraživanja dijabetes navodi kao nepovoljan prediktor desetogodišnjeg mortaliteta (159, 160). Takođe, nije potvrđeno da na mortalitet utiče stepen stenozе magistralnih krvnih sudova vrata, s tim što se pri tumačenju rezultata mora uzeti u obzir da ultrazvučni pregled nije urađen kod 80 (26,6%) uglavnom najtežih pacijenata, koji su imali i najlošiji ishod. Prikazani rezultati nisu pokazali da vreme dolaska u bolnicu posle javljanja prvih simptoma AIMU utiče na rizik od mortaliteta, što može biti posledica neprepoznavanja simptoma i urgentnosti bolesti, odnosno najteži pacijent, sa velikim neurološkim deficitom, se javljaju u kraćem vremenskom roku u odnosu na pacijente sa blagim tegobama koji se obraćaju lekaru kasnije, pa i posle nekoliko dana. Činjenica koja potencira značaj široke edukacije stanovništva je da nešto manje od polovine bolesnika sa AIMU dolazi u bolnicu u prva 4,5 sata od nastanka simptoma kada je potencijalno moguće primeniti trombolitičku terapiju.

Analiza uzroka smrti pokazala je da je u prvih 28 dana inicijalni moždani udar najčešći uzrok smrti, u 86% slučajeva. Rizik od smrtnog ishoda usled doživljenog AIMU posle prvih mesec dana opada ali raste rizik od smrti usled recidiva. Takođe, značajan procenat pacijenata u prvih godinu dana umire zbog drugih KVB (12,8%). Na kraju prve godine praćenja 77% naših pacijenata je umrlo od posledica prvog ili ponovljenog AIMU, a čak 90% od svih vaskularnih uzroka smrti zajedno. Ovi rezultati u prvi plan ističu značaj prolongirane sekundarne prevencije vaskularnih bolesti, zbog dugoročnih posledica primarnog moždanog udara.

I u drugim studijama se navodi da je u prvih mesec dana smrtni ishod najčešće posledica inicijalnog moždanog udara (u oko 80% slučajeva), a da u dugoročnom periodu udeo smrtnog ishoda usled recidiva i KVB postaje sve veći (159, 160, 172, 176). Desetogodišnje praćenje pacijenata koji su imali AIMU pokazalo je da ne samo što je mortalitet od CVB deset puta veći posle prvog moždanog udara, već se i mortalitet od ishemijske bolesti srca uvećava 3-8 puta (214). Značajno veći rizik od

vaskularne smrti kontinuirano se održava u svim narednim godinama posle prvog AIMU (159, 160).

Posle godinu dana od nastanka AIMU više od polovine (54,3%) preživelih pacijenata je bilo funkcionalno zavisno od tuđe pomoći ($mRS \geq 3$). Funkcionalni ishod u našoj studiji je lošiji u poređenju sa podacima iz literature: 35% pacijenata u Oxfordshire Community Stroke projektu, Velika Britanija (177), 37% u Orebru, Švedska (163), 30% u Arkadiji, Grčka (165), 46% u Ročesteru, USA (179) bilo je funkcionalno zavisno posle godinu dana od moždanog udara. Teži stepen funkcionalne onesposobljenosti naših pacijenata mogao bi se objasniti slabijom dostupnošću institucija za rehabilitaciju i nedostatkom organizovane psihosocijalne podrške u našoj sredini.

Rezultati prikazane studije ukazali su da su nepovoljni prediktori funkcionalnog oporavka preživelih pacijenata posle godinu dana: teži oblik AIMU, teža inicijalna funkcionalna onesposobljenost, dijabetes melitus, hiperglikemija pri prijemu u bolnicu, boravak u stacionarnim gerijatrijskim ustanovama i izostanak rane fizikalne terapije. Multivarijantnom analizom kao nezavisni prognostički faktori izdvojili su se teža funkcionalna onesposobljenost i dijabetes melitus.

U literaturi se kao najkonzistentniji nepovoljni faktori funkcionalnog oporavka navode težina moždanog udara i inicijalna onesposobljenost (52, 59, 163). Prema studiji Adamsa i saradnika koja je obihvatila 1281 pacijenta sa AIMU, NIHSS skor veći od 17 je bio dugoročni prediktor teže onesposobljenosti ili smrtnog ishoda dok je NIHSS manji od 7 bio povezan sa dobrim funkcionalnim oporavkom (215). I u švedskoj populacionoj studiji veći inicijalni NIHSS skor je bio nezavisan prediktor funkcionalne zavisnosti posle godinu dana od nastanka AIMU (163). Huybrechts i sar. su sistematskim pregledom literature, razmatrajući rezultate 89 studija, zaključili da je rana onesposobljenost izražena kroz mRS i posebno kroz BI, značajan prediktor lošijeg dugoročnog funkcionalnog oporavka (67).

U našoj studiji čak 36,7% pacijenata je imalo dijabetes melitus, a srednja vrednost glikemije pri prijemu bila je iznad normalne ($7,3 \pm 3,6$ mmol/l). U saglasnosti sa rezultatima nekoliko publikovanih studija (216, 217) pacijenti sa dijabetesom su imali lošiji funkcionalni oporavak, što se može objasniti većom zastupljenošću komorbiditetnih poremećaja, kao i nepovoljnim uticajem hiperglikemije na ishemijsko

oštećenje i oporavak penumbre. Nije bilo razlike u funkcionalnom ishodu naših pacijenata u odnosu na tip (insulin zavisian ili nezavisian) i dužinu trajanja dijabetesa.

Na lošiji oporavak korisnika stacionarnih gerijatrijskih ustanova, pored godina starosti i udruženih bolesti, utiče i nepotpuna rehabilitacija ili njen potpuni izostanak.

Rana primena fizikalne terapije pokazala se kao značajan činilac u funkcionalnom oporavku naših pacijenata. Intradevik i sar. su utvrdili da postoji dugoročni funkcionalni efekat fizikalne terapije primenjene u jedinicama za moždani udar, koji se održava i posle 5 i 10 godina od moždanog udara. (218). Prema Vodiču Evropskog udruženja za moždani udar (European Stroke Organisation -ESO) o primeni rehabilitacije, rana fizikalna terapija se dobro toleriše, a njeno započinjanje već u JMU, duže trajanje i veći intenzitet su prediktori povoljnijeg funkcionalnog ishoda (139).

U našoj studiji 13,8% pacijenata je imalo recidiv AIMU u toku prvih godinu dana posle prvog AIMU, što je na gornjoj granici koja se navodi u literaturi (13%) (52, 176). Verovatnoća jednogodišnjeg preživljavanja bez recidiva bila je $83,7 \pm 5,4\%$.

Najveća učestalost recidiva bila je u prva 3 meseca (9%), slično tromesečnom riziku u Oxfordshire Community Stroke projektu (8,3%) (176). Ovakvi nalazi u prvi plan ističu potrebu što ranijeg uvođenja sekundarne prevencije, koja postaje urgentna koliko i lečenje samog moždanog udara. Značaj prevencije potencira i činjenica da ponovljeni moždani udar ima znatno lošiju prognozu. Čak 65% naših pacijenata sa recidivom imalo je smrtni ishod u prvih godinu dana od nastanka inicijalnog AIMU. Prema rezultatima Copenhagen Stroke studije mortalitet od recidiva je dva puta veći nego od prvog moždanog udara (178).

Prema Kaplan-Meierovoj metodi najveću verovatnoću jednogodišnjeg preživljavanja bez recidiva imali su pacijenti sa okluzijom malih krvnih sudova mozga, a najmanju bolesnici sa kardioembolizacijom i sa AIMU neutvrđenog uzroka, ali razlika nije bila statički značajna ($p=0.164$). U pojedinim studijama se navodi da se rizik od recidiva značajno razlikuje u zavisnosti od tipa AIMU i da najveći rizik nose kardioembolijski moždani udar i AIMU usled ateroskleroze velikih arterija (161, 181-183, 219).

Na osnovu univarijantne analize značajni prediktori recidiva u našoj studiji bili su: niži stepen edukacije, boravak u stacionarnim gerijatrijskim ustanovama, kardiomiopatija, teži stepen onesposobljenosti posle prvog AIMU, poremećaji svesti i

demencija, a prediktivan značaj težine prvog AIMU i intrahospitalnih komplikacija potvrđen je i multivarijantnom analizom.

Teži oblici AIMU koji često podrazumevaju i izvestan stepen poremećaja svesti, kao i teži stepen onesposobljenosti, u našoj studiji su bili nepovoljni faktori udruženi sa većim rizikom od recidiva. Rezultati African-American Antiplatelet Stroke Prevention studije pokazali su da su težina moždanog udara i inicijalna onesposobljenost značajno uticali na rizik od recidiva u crnoj populaciji, tokom dvogodišnjeg praćenja (220). Intrahospitalne komplikacije AIMU su brojne, neke su veoma ozbiljne i životno ugrožavajuće, pa onemogućavaju primenu svih mera sekundarne prevencije, što može da utiče i na rizik od recidiva.

Kao što je navedeno, niži stepen edukacije i boravak u stacionarnim gerijatrijskim ustanovama često podrazumevaju niži socioekonomski status, slabiju komplijansu i dostupnost mera sekundarne prevencije.

Bolesnici sa kardiomiopatijom bili su takođe u većem riziku od recidiva. Pacijenti sa ovim kardiološkim poremećajem, posebno ako se radi o dilatativnoj kardiomiopatiji, često imaju oslabljenu sistolnu funkciju što dovodi do relativne staze u levoj komori, kao prokoagulantnog stanja koje povećava rizik od tromboembolijskih događaja (221). Svi teži oblici kardiomiopatije dovode do srčane insuficijencije. Petogodišnjim praćenjem pacijenata sa kardiomiopatijom i srčanom insuficijencijom uočeno je da je kumulativna stopa recidiva čak 45% (222).

Manji broj studija se bavio značajem demencije pre prvog moždanog udara u predikciji recidiva. U studiji Appelrosa i saradnika (163), kao i u našoj, uočena je korelacija demencije sa većom učestalošću recidiva u prvih godinu dana. Sekundarna prevencija kod dementnih osoba je manje efikasna zbog slabe komplijanse. Takođe, demencija sama po sebi dovodi do globalnog slabljenja zdravstvenih potencijala tako da su obolele osobe u većem riziku od novog moždanog udara i smrtnog ishoda. Appelros ističe i da se, na osnovu skorijih zapažanja da su pacijenti sa demencijom u većem riziku od AIMU (apolipoprotein E4 kao zajednički faktor rizika), može očekivati i veći rizik od recidiva.

Podaci u literaturi koji se odnose na predikciju recidiva su veoma različiti i onemogućavaju donošenje definitivnih zaključaka. Ipak važno je zapažanje, na osnovu rezultata velikih studija (Oxfordshire Community Stroke Project, Perth Community

Stroke Study), da se faktori rizika za recidiv razlikuju u odnosu na faktore rizika za prvi AIMU, što je pokazano i u našoj studiji (52, 176, 184). Tako nije potvrđen uticaj hipertenzije, prethodnog TIA i atrijalne fibrilacije, koji su dobro poznati faktori rizika za moždani udar, što bi se moglo objasniti efikasnim merama sekundarne prevencije.

Osmoro pacijenata (2,7%) je u prvoj godini posle AIMU doživelo infarkt miokarda, što je približno riziku koji se navodi u literaturi (oko 3%), a znatno češće nego u opštoj populaciji (185). Infarkt se završio smrtnim ishodom u 62,5% slučajeva, što je više od očekivanog mortaliteta mada je broj pacijenata suviše mali za precizniju analizu.

6.0 ZAKLJUČCI

1. U ispitivanoj kohorti registrovana je visoka prevalencija vaskularnih faktora rizika, posebno hipertenzije, koja je bila zastupljena kod preko 80% bolesnika, a loše regulisana u više od trećine slučajeva. U visokom procentu (po oko 40%) bili su prisutni i dislipidemija, ishemijska bolest srca i dijabetes, a nešto više od četvrtine ispitanika imalo je atrijalnu fibrilaciju i kardiomiopatiju.
2. Pacijenti su pri prijemu imali relativno visok prosečan NIHSS skor (11,4) i teži stepen funkcionalne zavisnosti i onesposobljenosti (mRS 3,9 , BI 43,9).
3. Zabeleženo je odloženo javljanje bolesnika sa prvim AIMU u bolnicu (prosečno vreme 17 sati), s tim da se manje od polovine pacijenata javi u prva 4,5 sata kada je potencijalno moguće primeniti trombolitičku terapiju.
4. Ustanovljeno je da je letalitet od prvog AIMU najveći u prvih 28 dana.
5. Jednomesečni i jednogodišnji letalitet naših pacijenata sa prvim AIMU je bio iznad očekivanog, a stope kratkoročnog i dugoročnog preživljavanja su bile niže.
6. Tip AIMU značajno utiče na jednomesečno preživljavanje, pri čemu najveću verovatnoću preživljavanja imaju pacijenti sa AIMU usled okluzije malih krvnih sudova mozga, a najmanju pacijenti sa kardioembolijskim moždanim udarom.
7. Nezavisni prediktori 28-dnevnog mortaliteta su: hipertenzija, težina moždanog udara, izostanak rane fizikalne terapije i razvoj intrahospitalnih komplikacija.

8. Na kratkoročno (28-dnevno) preživljavanje utiču i: godine starosti, boravak u stacionarnim gerijatrijskim ustanovama, atrijalna fibrilacija, kardiomiopatija, dislipidemija, nivo ukupnog holesterola i glikemije pri prijemu, sistolni i dijastolni arterijski pritisak pri prijemu, snižen nivo svesti i afazija, teži stepen funkcionalne onesposobljenosti i prethodni TIA.
9. Nezavisni prediktori jednogodišnjeg mortaliteta su: starija životna dob, veća težina moždanog udara i razvoj intrahospitalnih komplikacija.
10. Nepovoljni faktori dugoročnog (1-godišnjeg) preživljavanja su i: niži nivo obrazovanja, boravak u stacionarnim gerijatrijskim ustanovama, kardiomiopatija, premorbidna demencija i teži stepen inicijalne funkcionalne onesposobljenosti (mRS, BI).
11. Najčešći uzrok smrti u prvih 28 dana je doživljeni AIMU. U prvih godinu dana 77% bolesnika umire od posledica prvog AIMU i recidiva, a 90% od posledica svih vaskularnih bolesti zajedno.
12. Rezultati naše studije su ukazali na lošiji funkcionalni oporavak od očekivanog. Nešto više od polovine bolesnika je funkcionalno zavisno od tuđe pomoći posle godinu dana od nastanka prvog AIMU.
13. Nezavisni prediktori lošeg funkcionalnog ishoda su teži stepen inicijalne onesposobljenosti posle prvog AIMU i dijabetes melitus, a na lošiji oporavak utiču i: teži oblik AIMU, hiperglikemija pri prijemu u bolnicu, boravak u stacionarnoj gerijatrijskoj ustanovi i izostanak rane fizikalne terapije.
14. Učestalost recidiva od 13,8% u prvoj godini posle nastanka AIMU bila je na gornjoj granici očekivane. Najveći rizik od recidiva je u prva tri meseca posle inicijalnog AIMU. Mortalitet od recidiva je veći nego od prvog AIMU.

15. Nezavisni prediktori recidiva AIMU su teži oblik prvog AIMU i razvoj intrahospitalnih komplikacija, a rizik od recidiva povećavaju i: niži stepen edukacije, boravak u stacionarnim gerijatrijskim ustanovama, kardiomiopatija, teži stepen onesposobljenosti posle prvog AIMU, poremećaji svesti i premorbidna demencija.

16. Pacijenti koji prežive AIMU imaju veći rizik od infarkta srca.

LITERATURA

1. Caplan LR. Caplan's Stroke - A Clinical approach. 4th Edition. Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier, 2009.
2. Resende L, Weber S, Bertotti M, et al. Stroke in ancient times: a reinterpretation of Psalms 137:5, 6. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(3-A):581-583.
3. Poirier J, Derouesné C. Apoplexy and stroke. In: Kiple FK (Ed). *The Cambridge world history of human disease*. Cambridge University Press, 1993.
4. Pound P, Buryl M, Ebrahim S. From apoplexy to stroke. *Age and Ageing* 1997; 26: 331-337.
5. Karenberg A. Pioneers in neurology. Johann Jacob Webfer (1620-1695). *J Neurol* 2004; 251:501-502.
6. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn, et al. *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science, 2001.
7. Leinhard JH. Giovanni Battista Morgagni. In: Nuland SB. *Doctors, the biography of medicine*. New York: Random House, Inc, 1989.
8. Storey C. Apoplexy: Changing concepts in the eighteenth century. In: Whitaker H, Smith CMU, Finger S. *Brain (Eds). Mind and Medicine: Essays in Eighteenth-Century Neuroscience*. New York: Springer, 2007.
9. Schiller F . Concepts of stroke before and after Virchow. *Med Hist* 1970;14(2): 115–31.
10. Quest DO. Stroke: a selective history. *Neurosurgery* 1990;27:440-45.
11. Mohr JP, Wolf PA, Grotta JC, et al. *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. 5th edition. Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier, 2011.
12. Živković M, Šternić N, Kostić V. *Ishemička bolest mozga*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000.
13. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2011.
14. World Health Organization. (1997). *World Health Report 1997. Conquering suffering, enriching humanity*. World Health Organization, Geneva.

15. Boden-Albala, Sacco RL. Stroke. In: Nelson LM, Tanner CM, Van Den Eeden SK (Eds). *Neuroepidemiology. From principles to practice*. Oxford University Press, Oxford, New York, 2004.
16. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke after early transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063–72.
17. Easton JD, Saver JL, Albers GW, 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(6):2276-93.
18. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(1):227–76.
19. Carpenter R, Keim S, Crossley J, et al. Best evidence in Emergency Medicine Investigator Group. Post-transient ischemic attack early stroke stratification: the ABCD prognostic aid. *J Emerg Med* 2009;36(2):194-200.
20. Ross MA, Compton S, Medado P, Fitzgerald M, Kilanowski P, O’Neil BJ. An emergency department diagnostic protocol for patients with transient ischemic attack: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007;50:109 –19.
21. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961–9.
22. World Health Organization. Global burden of stroke. In: *Atlas of Heart Disease and Stroke*. World Health Organization, Geneva, 2004.
23. Olesen J, Leonardi M. The burden of brain disease in Europe. *Eur J Epidemiol* 2003;10:471-477.
24. Pekmezovic T, Vlajinac H, Sipetic-Grujicic S, Kocev N, Tepavcevic KD, Bumbasirevic BL. Burden of cerebrovascular diseases (stroke) in Serbia. In: Preedy RV, Watson RR (Eds). *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. New York: Springer, 2010.

25. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
26. Atanackovic Markovic Z, Bjegovic V, Jankovic S, et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Ministry of Health of Republic of Serbia, Belgrade, 2003.
27. Roman GC. Neurology and public health. In: Holland W et al (Eds). *Oxford Textbook of public health*, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1999.
28. Wolf P. Cerebrovascular ischemic disease. In: Hofman A, Mayeux R, et al (Eds). *Investigating neurological disease. Epidemiology for clinical neurology*. Cambridge University Press, Cambridge, New York, 2001.
29. Thorvaldsen P, Kuulasmaa K, Rajakanagas AM, et al. Stroke trends in the WHO MONICA Project. *Stroke* 1997;28:500-506.
30. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006;13:581–598.
31. World Health Organization. *Neurological Disorders: Public Health Challenges*. World Health Organization, Geneva, 2006.
32. Pekmezovic T, Beslac-Bumbaširevic Lj, Djokovic S. et al. Incidence of stroke in the population of Belgrade (Serbia): preliminary results. *Cerebrovasc Dis* 2010;29(Suppl.2):252.
33. Pekmezović T. *Epidemiologija moždanog udara*. U: Živković M (ur). Niške sveske. Niš, Prosveta, 2005.
34. Tanaka H, Iso H, Yokoyama T, et al. Cerebrovascular disease. In: Detels R et al (Eds). *Oxford Textbook of Public Health*, 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
35. Stegmayr B, Vinogradova T, Malyutina S, et al. Widening gap of stroke between east and west. Eight-year trends in occurrence and risk factors in Russia and Sweden. *Stroke* 2000;31(1):2-8.
36. Pekmezovic T, Tepavcevic DK, Jarebinski M, et al. Stroke mortality in Belgrade, Serbia: age, period, and cohort analyses. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(2-3):191-5.
37. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161.

38. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage. In: Walz W (Ed). Cerebral Ischemia: Molecular and cellular pathophysiology. Totowa, Humana Press, 1999;3-32.
39. Hakim AM. Ischemic penumbra; the therapeutic window. *Neurology*, 1998;51 (suppl 3):44.
40. Mršulja BB, Kostić VS. Neurohemija u neurološkim bolestima. Medicinska knjiga, Beograd, 1994.
41. 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
42. Šternić Čovičković N, Bumbaširević Beslač Lj, Jovanović D. Klasifikacija cerebrovaskularnih bolesti. U: Raičević R, Kostić V (ur.). Klasifikacije i kriterijumi u neurologiji. Vojnomedicinska Akademija Beograd, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2006; 38-52.
43. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*, 1991; 337: 1521–6.
44. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:493–501.
45. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*, 1993;24:35–41.
46. Han SW, Kim SH, Lee JZ, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism. *Eur Neurol* 2007;57:96-102.
47. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58(5):688-97.
48. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR et al. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:502–508.
49. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989;46:660–662.

50. European Stroke Executive Committee and the Eusi Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311–337.
51. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34(4):1056-83.
52. Olsen TS. Stroke recurrence and prognosis after stroke. In: Fisher M (Ed). *Handbook of Clinical Neurology*. BV: Elsevier 2009;92:406-421.
53. Koton S, Tanne D, Green MS, Bornstein NM. Mortality and predictors of death 1 month and 3 years after first-ever ischemic stroke: data from the first National Acute Stroke Israeli Survey (NASIS 2004). *Neuroepidemiology* 2010;34:90-96.
54. Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, et al. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke* 2008;39:2318-2324.
55. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2(7872):81-4.
56. Matis G, Birbilis T. The Glasgow Coma Scale – a brief review: Past, present, future. *Acta neurol Belg* 2008;108:75-89.
57. Weir CJ, Bradford APJ, Lees KR. The prognostic value of the components of the Glasgow coma scale following acute stroke. *QJ Med* 2003;96:67-74.
58. Teasdale GM, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir* 1976;34:45-55.
59. Counsell C, Dennis M: Systematic review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:159–170.
60. Weingarten S, Bolus R, Riedinger MS. The principle of parsimony: Glasgow Coma Scale score predicts mortality as well as the APACHE II score for stroke patients. *Stroke* 1990;21:1280-1282.
61. Tsao JW, Hemphill JC 3rd, Johnston SC, et al. Initial Glasgow Coma Scale score predicts outcome following thrombolysis for posterior circulation stroke. *Arch Neurol* 2005;62(7):1126-9.
62. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999;30(8):1538-41.

63. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–607.
64. Pavlovic AM, Pekmezovic T, Zidverc-Trajkovic J, et al. What are the differences between younger and older patients with symptomatic small vessel disease? *Clinic Neurolog Neurosurg* 2011;113:762–767.
65. Huybrechts KF, Caro JJ, Xenakis JJ, et al. The prognostic value of the modified Rankin Scale score for long-term survival after first-ever stroke. Results from the Athens Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(4):381-7.
66. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
67. Huybrechts KF, Caro JJ. The Barthel Index and modified Rankin Scale as prognostic tools for long-term outcomes after stroke: a qualitative review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2007;23(7):1627-36.
68. 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* 2007;38:1655–711.
69. Pexmana JHW, Barbera PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *AJNR* 2001;22:1534-1542.
70. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT (ASPECT) Score in ECASS II. *Stroke* 2006 Apr;37(4):973-8.
71. Von Kummer R. Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998;51:S50-S52.
72. Wardlaw JM, Farrall AJ, Perry D, et al. Factors influencing the detection of early CT signs of cerebral ischemia: an internet-based, international multiobserver study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.
73. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369(9558):293–298.
74. Warach S, Baron JC. Neuroimaging. *Stroke*, 2004;35:351-353.

75. Jager HR. Diagnosis of stroke with advanced CT and MR imaging. *Br Med Bull* 2000;56(2):318-333.
76. Jovanović Z i sar. U: *Ultrazvučna dijagnostika cerebrovaskularnih oboljenja*. YU marketing press, Beograd, 1999.
77. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725-729.
78. Jaff MR, Goldmakher GV, Lev MH, et al. Imaging of the carotid arteries: the role of duplex ultrasonography, magnetic resonance arteriography, and computerized tomographic arteriography. *Vasc Med* 2008;13:281–292.
79. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, et al. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
80. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351(9113):1379-87.
81. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists' Collaborative Group. The final results of the NASCET trial. *N Engl J Med* 1998;339:1415–25.
82. Patel SG, Collie DA, Wardlaw JM, et al. Outcome, observer reliability, and patient preferences if CTA, MRA, or Doppler ultrasound were used, individually or together, instead of digital subtraction angiography before carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002;73:21-28.
83. Liao J, Khalid Z, Scallan C, et al. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007;38:2935–2940.
84. Lerakis S, Nicholson WJ. Part I: Use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005;329:310-316.
85. De Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, et al. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006;37:2531-2534.

86. Luitse MJA, Biessels G J, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2012;11:261-271.
87. Bogousslavsky J, Caplan L (Eds). *Uncommon causes of stroke*. Cambridge University Press, 2001.
88. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376(9735):112-23.
89. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517–584.
90. Boden-Albala B, Cammack S, Chong J, et al. Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care* 2008;31:1132–1137.
91. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 2005;28:355–359.
92. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advances glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res*, 2004; 63(4): 582-592.
93. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563–572.
94. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007;68:556–562.
95. 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.
96. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300:2142–2152.
97. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002;33:230–236.

98. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
99. Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J, et al. Prevention. *Cerebrovasc Dis*, 2004; 17 (suppl 2): 15-29.
100. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
101. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, et al. Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:e74-76.
102. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92:17– 40.
103. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–554.
104. Stroke risk in atrial fibrillation Working group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901–1910.
105. Stern B, Pullicino P, Restrepo L. Risk factors. In: *Continuum: Acute stroke management*. American academy of Neurology, 2003.
106. Zidverc- Trajković J. Migrenski moždani udar. Niške sveske, II jugoslovenski simpozijum o moždanom udaru. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta, 2001.
107. Radak Dj. Revaskularizacija mozga. Akademska misao, Beograd 2001.
108. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209–212.
109. Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje arterijske hipertenzije. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2011.
110. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964.

111. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534–2544.
112. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005–2012.
113. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
114. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
115. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
116. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–1304.
117. 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.
118. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009; 61:1139-51.
119. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 2000; 31: 2330–2334.
120. Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD001923.
121. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic

- carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 513–518.
122. Woo K, Garg J, Hye RJ, Dilley RB. Contemporary results of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2010;41:975–979.
123. Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: Trial It. *Stroke* 2007; 38: 715–720.
124. 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.
125. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003; 34: 2599–2603.
126. Castillo J, Leira R, Garcia MM, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520–526.
127. COSSACS investigators: COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23: 455–458.
128. Baird TA, Parsons MW, Barber PA, et al. The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002; 9: 618–626.
129. Baird TA, Parsons MW, Phan Tet al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208– 2214.
130. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002; 52: 20–28.
131. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1588.
132. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al; 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.

133. Jovanovic DR, Beslac Bumbasirevic Lj, Budimkic T, et al. 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.
134. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.
135. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *The Lancet Neurology*, 2010;9:105-118.
136. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke; a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.
137. Gerberding JL. Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Int Med* 2002;137:665–670.
138. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, et al.. Complications after acute stroke. *Stroke* 1996;27:415–420.
139. Quinn TJ, Paolucci S, Sunnerhagen KS, Sivenius J, et al. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Evidence-based stroke rehabilitation: an expanded guidance document from the European stroke organization (ESO) guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack 2008. *J Rehabil Med* 2009;41:99-111.
140. WHO: International Classification of Functioning Disability and Health. Geneva, World Health Organisation, 2001.
141. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM. Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *Int J Stroke*. 2007 Aug;2(3):191-200.
142. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 183–190.
143. Legg L, Langhorne P. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004; 363: 352–356.
144. International Stroke Trial Collaborative Group. International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569–1581.

145. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996 Nov;143(1-2):1-13.
146. CAPRIE Steering Committee. A Randomised Blinded Trial of Clopidogrel versus aspirin in Patients with Risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
147. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al; CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
148. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331-7.
149. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115–124.
150. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD000024.
151. TOAST Publication Committee. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998;279:1265–1272.
152. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–453.
153. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MCR European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235–1243.
154. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al; Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA.* 1991;266:3289 –3294.
155. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107–116.

156. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:160–167.
157. Olai L, Omne-Pontén M, Borgquist L, et al. Prognosis assessment in stroke patients at discharge from hospital. *Age Ageing* 2007;36(2):184-9.
158. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Predictors of early and late case-fatality in a nationwide Danish study of 26,818 patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:2806-12.
159. Kiyohara Y, Kubo M, Kato I, et al. Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community. *Stroke* 2003;34:2343-2347.
160. Hardie K, Hankey JG, Jamrozik K, et al. Ten-year survival after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1842-1846.
161. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32:2735-2740.
162. De Jong G, van Raak L, Kessels F, et al. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol*, 2003;56:262-268.
163. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke. Predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke* 2003;34:122-126.
164. Hankey G, Jamrozik K, Forbes S, et al. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke*, 2002;33:1034.
165. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK, et al. Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 year mortality, functional outcome and its determinants: the Arcadia Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:595-600.
166. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, et al. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke*, 1982;13:290-295.
167. Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1998;352(suppl 3):1.

168. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. Results from a Population-Based Study. *Stroke* 2005;36:1115-1119.
169. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke Registry. *Eur Heart J* 2004;25:1734-1740.
170. Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M et al. Cardiovascular disease and outcome of acute stroke: influence of pre-existing cardiac failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:145–50.
171. Yakota C, Minematsu K, Hasegawa Y, et al. Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc Dis*, 2004;18:111-116.
172. Liu X, Xu G, Wu W, et al. Subtypes and one-year survival of first-ever stroke in Chinese patients: The Nanjing Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*, 2006;22:130-136.
173. Kamalesh M, Shen J, Eckert GJ. Long term postischemic stroke mortality in diabetes: a veteran cohort analysis. *Stroke* 2008; 39: 2727–31.
174. Putaala J, Liebkind R, Gordin D, et al. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. *Neurology* 2011; 76: 1831–37.
175. Barba R, Morin M, Cemillian C, et al. Previous and incident dementia as risk factors for mortality in stroke patients. *Stroke* 2002;33:1993-1998.
176. Burn JP, Dennis MS, Bamford J, et al. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 1994; 25:333-337.
177. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, et al. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 1993;24:796-800.
178. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76: 406–412.

179. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, et al. Ischaemic stroke subtypes had different short term and long term functional outcomes, mortality, and recurrence rates. *Evid Based Med* 2001;6:26.
180. Hardie K, Jamrozik K, Hankey GJ, et al. Trends in five-year survival and risk of recurrent stroke after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2005;19(3):179-85.
181. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62:569-573.
182. Hillen T, Coshall C, Tilling K, et al. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*. 2003;34(6):1457-63.
183. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, et al. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76: 368–372.
184. Graeme JH, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Long-risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998; 29:2491-1500.
185. Dhamoon MS, Tai W, Boden-Albala B, et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke. The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2007;38:1752-1758.
186. Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM, et al. Quality of life after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2004;35(10):2340-5.
187. Andrew JC, Rothwell PM. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need for a standard definition. *Stroke* 2004;35:1925-1929.
188. McGovern R, Hajat C, Rudd A, et al. Aetiological subtypes of strokes: the relationship between the index stroke subtype and recurrence stroke subtype. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(suppl 4):14-18.
189. Ovary C, Suzuki K, Nagy Z. Regional differences in incidence rates, outcome predictors and survival of stroke. *Neuroepidemiology* 2004;23:240-246.

190. Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.
191. Katzenellenbogen JM, Vos T, Somerford P, Begg S, Semmens JB, Codde JP. Excess mortality rates for estimating the non-fatal burden of stroke in Western Australia: a data linkage study. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:57-64.
192. Kimura K, Minematsu K, Kazui S, et al. Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2005;19: 171–178.
193. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol* 2003;2: 238–245.
194. Staaf G, Lindgren A, Norrving B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2001;32: 2592–2596.
195. Dewey HM, Sturm J, Donnan GA, et al. Incidence and outcome of subtypes of ischaemic stroke: initial results from the North East Melbourne Stroke Study Incidence Study (NEMESIS). *Cerebrovasc Dis* 2003;15:133–139.
196. Bejot Y, Caillier M, Ben Salem D, et al. Ischemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1344-1348.
197. Fonarow G, Saver J, Smith E et al. Relationship of National Institutes of Health stroke scale to 30-day mortality in Medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2012;1:42-50.
198. Bae HJ, Yoon DS, Lee J, et al. In-hospital medical complications and long-term mortality after ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2441-2445.
199. Weimar C, Roth MP, Zillessen G, et al. German Stroke Date Bank Collaborators. Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2002; 48: 133–140.
200. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, et al. German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1761–1768.

201. National Centre for Health Outcomes development at the University of Oxford. Using case fatality rates as a health outcome indicator: Literature review. Report to the Department of Health, 2000.
202. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, et al. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke* 2008;39:390-396.
203. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 695–700.
204. New Zealand Guidelines Group, Ministry of Health, Stroke Foundation. Life after Stroke: New Zealand Guideline for Management of Stroke. Wellington: Stroke Foundation New Zealand Inc., 2003.
205. Sorbello D, Dewey HM, Churilov L, et al. Very early mobilisation and complications in the first 3 months after stroke: further results from phase II of A Very Early rehabilitation Trial (AVERT). *Cerebrovasc Dis* 2009;28:378-383.
206. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Reith J, et al. Short- and long-term prognosis for very old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Age and Ageing* 2004;33:149–154.
207. Huybrechts KF, Caro JJ. The Barthel Index and modified Rankin Scale as prognostic tools for long-term outcomes after stroke: a qualitative review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2007 Jul;23(7):1627-36.
208. Douglas DA, Heather S, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2003;22:118–123.
209. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: Data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-398.
210. Sykora M, Diedler J, Poli S, et al. Association of non-diabetic hyperglycemia with autonomic shift in acute ischaemic stroke. *European Journal of Neurology* 2012, 19: 84–90.
211. Tsouli S, Kyritsis AP, et al. Significance of aphasia after first-ever acute stroke: impact on early and late outcomes. *Neuroepidemiology*, 2009; 33:96–102.

212. Engelter S, Gostynski M, Papa S, et al. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke* 2006; 37: 1379–1384.
213. Lofmark U, Hammarstrom A. Education-related differences in case fatality among elderly with stroke. *Neuroepidemiology* 2008;31:21-27.
214. Terent A. Cerebrovascular mortality 10 years after stroke. A population-based study. *Stroke* 2004;35:e343–e345.
215. Adams HP, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53: 126–131.
216. Weimar C, Ziegler A, König I et al. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* 2002;249:888–895.
217. Johnston KC, Connors AF, Wagner DP, et al. A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke. *Stroke* 2000;31(2):448–455 14.
218. Indradevik B, Slordahl SA, Bakke F, et al. Stroke unit treatment: long term effects. *Stroke* 1997;28:1861–1866.
219. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, et al. Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(9):1012-8.
220. Gorelick PB, Leurgans S, Richardson D. African American antiplatelet stroke prevention study: Clinical trial design. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998;7(6):426-34.
221. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 2000;54(2):288-294.
222. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 2006; 37: 577-617.

BIOGRAFIJA AUTORA

Sanja Medić je rođena 10. novembra 1967. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala 1986. godine, a završila 1992. godine sa prosečnom ocenom 8,93. Zvanje specijaliste neurologije stekla je 1998. godine posle četvorogodišnjeg specijalističkog staža na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu i položenog specijalističkog ispita iz neurologije (sa odličnim uspehom).

Magistarsku tezu pod nazivom "Neurološka simptomatologija dolihoarteriopatija unutrašnje karotidne arterije" odbranila je 2004. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Autor je i koautor oko 40 radova od kojih su 3 u celini objavljena u časopisima koji su uključeni u MEDLINE bazu podataka. Autor je poglavlja „Dijabetes melitus i akutni ishemijski moždani udar“ u knjizi „Kardiovaskularne komplikacije u dijabetesu“ autora prof. Nade Kostić i prof. Zorice Čaparević, koja je namenjena za postdiplomsko usavršavanje lekara.

Zaposlena je u Bolnici za neurologiju KBC „Dr Dragiša Mišović“ u Beogradu, od 1994. godine.

Izrada doktorske disertacije sa temom „Prognostička studija akutnog ishemijskog moždanog udara“ odobrena je 20. decembra 2007. godine. Mentor je Prof. Tatjana Pekmezović a komentor Prof. Ljiljana Beslač Bumbaširević. Rad iz teme doktorske disertacije pod nazivom “Short-term and long-term stroke survival: the Belgrade prognostic study” prihvaćen je za objavljivanje u časopisu Journal of Clinical Neurology.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а SANJA MEDIC

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

PROGNOSTIČKA STUDIJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG
MOZDANOG UDARA

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 26.10.2012.

Потпис докторанда

Sanja Medic

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора SANJA MEDIC

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада PROGNOSTIČKA STUDIJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOZDANOG UDARA

Ментор PROF. DR. TATJANA PEKMEZOVIC

Потписани SANJA MEDIC

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 26.10.2012.

Sanja Medic

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

PROGNOSTIČKA STUDIJA AKUTNOG ISHEMIJSKOG
MOZDANOG UDARA

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 26.10.2012.

Потпис докторанда

Саша Мезуљ

1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.