

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dr Maja S. Stefanović Budimkić

**DUGOROČNA PROGNOZA BOLESNIKA SA
ISHEMIJSKIM MOŽDANIM UDAROM
LEČENIH INTRAVENSKOM
TROMBOLITIČKOM TERAPIJOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Dr Maja S. Stefanović Budimkić

**LONG TERM PROGNOSIS IN ISCHEMIC
STROKE PATIENTS TREATED WITH
INTRAVENOUS THROMBOLYTIC
THERAPY**

doctoral dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR

Prof dr Dejana Jovanović

Neurologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR

Prof dr Tatijana Pekmezović

Epidemiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Prof dr Ljiljana Beslač-Bumbaširević,

Neurologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

2. Prof dr Marija Žarkov,

Neurologija, Medicinski fakultet u Novom Sadu

3. Doc dr Darija Kisić Tepavčević,

Epidemiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Datum _____

BRANKICI

Zahvaljujem se svojoj mentorki, Prof. dr Dejani Jovanović, na bezgraničnoj pomoći u izradi ovog rada , kao i na posvećenosti i nesebičnoj podršci koju mi pruža u svakodnevnom radu. Posebno joj se zahvaljujem na tome što me je uvela u intrigantni svet neurologije i nauke još u studentskim danima.

Veliku zahvalnost dugujem i svojoj komentorki, Prof. dr Tatjani Pekmezović za bezgraničnu stručnu pomoć prilikom izrade doktorske disertacije.

Posebno se zahvaljujem Prof. dr Ljiljani Beslač-Bumbaširević na korisnim savetima.

Hvala i kolegama sa Odeljenja urgentne neurologije koji su doprineli ovom istraživanju.

Najlepše se zahvaljujem i svim ispitanicima koji su pristali da učestvuju u ovoj studiji.

Svojoj porodici dugujem posebnu zahvalnost za ljubav, razumevanje i svu podršku.

DUGOROČNA PROGNOZA BOLESNIKA SA ISHEMIJSKIM MOŽDANIM UDAROM LEČENIH INTRAVENSKOM TROMBOLITIČKOM TERAPIJOM

REZIME

Uvod: Primena trombolitičke terapije je povezana sa boljim funkcionalnim oporavkom tri meseca nakon akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU), ali ostaje nejasno da li ima uticaj na preživljavanje i održavanje povoljnog efekta na funkcionalni oporavak tokom dužeg perioda praćenja. Cilj ovog istraživanja je bio da se proceni da li se povoljan efekat trombolitičke terapije na ishod održava godinu dana i više nakon moždanog udara.

Metodologija: U ovoj kohortnoj studiji sa kontrolnom grupom ukupno je analizirano 259 tromboliziranih i 259 netromboliziranih bolesnika (uparenih prema polu, starosti i težini neurološkog deficita) koji su lečeni u periodu od februara 2006. godine do januara 2013. godine, u Jedinici za moždani udar Odeljenja urgentne neurologije Klinike za neurologiju.

Rezultati: Vreme praćenja bolesnika od indeksnog AIMU je bilo do sedam godina, uz napomenu da je polovina bolesnika ispitivana minimum tri godine od primene trombolitičke terapije. Nakon perioda praćenja, nije bilo razlike u preživljavanju između dve grupe ispitanika: 56 (21,6%) bolesnika u grupi tromboliziranih je preminulo, naspram 62 (23,9%) u grupi netromboliziranih (Log Rank 0,240, $p=0,624$). Trombolitička terapija nije imala bitan efekat na preživljavanje bolesnika uprkos povećanom riziku od simptomatske intracerebralne hemoragije. Približno je svaki peti bolesnik preminuo u obe analizirane grupe tokom vremena praćenja. Godine starosti, težina neurološkog deficita, pojava sICH, ranog neurološkog pogoršanja, prethodna upotreba antiagregacione terapije, nepoznat uzrok AIMU i pojava medicinskih komplikacija tokom hospitalizacije su bili prediktori ranog letaliteta (u prvih 30 dana od nastanka AIMU). Godine starosti iznad 70 godina, težak neurološki deficit (NIHSS skor 15 i iznad), dijabetes melitus, atrijska fibrilacija, medicinske komplikacije tokom hospitalizacije su bili prediktori dugoročnog mortaliteta. Odličan funkcionalni oporavak tri meseca nakon AIMU bio povezan sa smanjenim rizikom od umiranja tokom perioda praćenja.

Ključni rezultat ovog istraživanja je da se povoljan efekat trombolitičke terapije na funkcionalni oporavak održavao i nakon medijane vremena praćenja od tri godine od inicijalnog AIMU. Tako je odličan funkcionalni oporavak nakon perioda praćenja imalo oko 55% bolesnika u grupi tromboliziranih, naspram 43% u grupi netromboliziranih bolesnika (HR 1,64; 95% CI 1,16-2,32). U multivarijantnom Koksovom proporcionalnom hazardnom

modelu primena trombolitičke terapije je bila pozitivan prediktor odličnog oporavka, dok su se kao negativni prediktori izdvojili TACS sindrom, težak neurološki deficita i pogoršanje neurološkog deficita u prva 24 sata. Dodavanjem tromesečnog oporavka u multivarijantni model, varijabla tromesečnog oporavka postaje jedini snažni prediktor povoljnog ishoda (HR 11,27; 95% CI 6,45-19,63). Povoljan uticaj trombolitičke terapije je postojao i kada je u pitanju celokupno funkcionisanje bolesnika i zadovoljstvo oporavkom nakon AIMU, bolje pridržavanje terapiji, kao i na češći povratak na posao nakon AIMU.

Zaključak: Intravenska trombolitička terapija ima pozitivan efekat na dugoročni ishod bolesnika nakon ishemijskog moždanog udara.

KLJUČNE REČI

- **Ishemijski moždani udar**
- **Intravenska trombolitička terapija**
- **Dugoročna prognoza**
- **Terapijska perzistencija**
- **Povratak na posao**

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurologija

LONG TERM PROGNOSIS IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS TREATED WITH INTRAVENOUS THROMBOLYTIC THERAPY

ABSTRACT

Background and Purpose: It remains unclear whether intravenous thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator has an impact on the survival and maintenance of a favorable effect on functional recovery over a longer follow-up period. The aim of this study was to assess whether thrombolytic treatment has a favorable effect on functional recovery and survival more than one year after the stroke.

Methods: This matched cohort study included 259 patients with acute IS treated with thrombolytic treatment plus standard care and 259 patients treated with standard care alone in the Stroke Unit in period from February 2006 to January 2013.

Results: After the median follow-up period of 3 years (range 1 to 7 years), survival did not differ significantly between groups: 56 (21.6%) patients in thrombolyzed group versus 62 (23.94%) patients in non- thrombolyzed group died (Log Rank 0.240, $p=0.624$). In multivariate Cox proportional-hazards regression model older age, stroke severity, prior use of antiplatelet, occurrence of symptomatic ICH and medical complications during hospitalization were independent predictors of short term (30 days) mortality after stroke. In multivariate Cox proportional-hazards regression model older age (more than 70 years old), stroke severity ($\text{NIHSS} \geq 15$), history of diabetes mellitus and atrial fibrillation were independent predictors of long term mortality after stroke, while the excellent functional recovery three months after stroke was associated with a reduced risk of dying during the follow-up period.

After follow- up period, 55% patients in IVT treated group versus 43% patients in control group had an excellent outcome- modified Rankin score 0-1 (HR 1.64, 95% CI 1.16-2.32). In multivariate Cox proportional-hazards regression model IVT treatment and decrease in NIHSS score in the first 24 h after treatment (8 point decrement or NIHSS 0) were positive predictors of an excellent stroke outcome . Adding the excellent three-month recovery in the multivariate model, this variable becomes the only strong predictor of outcome, HR 11.27; 95% CI 6.45-19.63; $p < 0.001$. Medication persistence was higher among IVT- treated patients compared to non- IVT- treated patients. After adjustment for possible variables IVT was independent predictor of returning to full time job.

Conclusion: The results suggest that intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke has a favorable effect on functional recovery more than one year after stroke.

KEY WORDS

- **Ischemic stroke**
- **Intravenous thrombolysis**
- **Long-term stroke outcome**
- **Return to work**
- **Medication persistence**

Scientific area: Medicine,

Narrow area of expertise: Neurology

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA I DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK U AKUTNOM ISHEMIJSKOM MOŽDANOM UDARU | 2 |
| 1.2. LEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA | 6 |
| 1.2.1. Dosadašnji dokazi o efikasnosti i bezbednosti primene intravenske trombolitičke terapije u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara | 9 |
| 1.2.1.1. Dokazi o efikasnosti i bezbednosti primene trombolitičke terapije izvan vodiča | 12 |
| 1.2.2. Primena endovaskularnih procedura | 13 |
| 1.2.3. Selekcija pacijenata za primenu intravenske trombolitičke terapije | 16 |
| 1.2.4. Komplikacije trombolitičke terapije | 18 |
| 1.2.4.1. Pojava hemoragijske transformacije i simptomatske ICH | 18 |
| 1.2.4.2. Ređe komplikacije nakon trombolitičke terapije..... | 23 |
| 1.3. ISHOD BOLESNIKA NAKON ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA..... | 24 |
| 1.3.1. Prediktori ishoda nakon AIMU | 24 |
| 1.3.1.1. Težina neurološkog deficita | 25 |
| 1.3.1.2. Godine starosti..... | 26 |
| 1.3.1.3. Nalazi neuroimidžing metoda | 26 |
| 1.3.1.3.1. Volumen infarkta..... | 26 |
| 1.3.1.3.2. Lokalizacija AIMU..... | 26 |
| 1.3.1.4. Etiologija moždanog udara..... | 27 |
| 1.3.1.5. Postojanje komorbiditeta..... | 27 |
| 1.3.1.6. Uticaj razlike u polu na ishod..... | 27 |
| 1.3.1.7. Uticaj socioekonomskog statusa na ishod | 28 |
| 1.3.2. Komplikacije moždanog udara i njihov uticaj na ishod..... | 28 |
| 1.3.2.1. Neurološke komplikacije..... | 29 |
| 1.3.2.1.1. Rekurentni AIMU..... | 29 |
| 1.3.2.1.2. Epileptički napadi nakon AIMU | 29 |
| 1.3.2.2. Neuropsihijatrijske komplikacije nakon AIMU | 30 |
| 1.3.2.2.1. Delirijum nakon AIMU | 30 |
| 1.3.2.2.2. Depresija..... | 30 |
| 1.3.2.3. Somatske komplikacije nakon AIMU | 31 |
| 1.3.2.3.1. Respiratorne komplikacije..... | 31 |
| 1.3.2.3.2. Kardiološke komplikacije..... | 31 |
| 1.3.2.3.3. Venski tromboembolizam | 32 |
| 1.3.2.3.4. Urinarne infekcije..... | 32 |

| | |
|--|----|
| 1.3.2.3.5. Gastrointestinalno krvarenje..... | 32 |
| 1.3.2.3.6. Druge somatske komplikacije | 33 |
| 1.3.3. Uloga skala u predikciji ishoda nakon AIMU..... | 33 |
| 1.3.4. Stepen funkcionalnog oporavka nakon AIMU..... | 34 |
| 1.3.5. Druge mere ishoda nakon moždanog udara | 36 |
| 1.3.5.1. Povratak na posao nakon moždanog udara | 36 |
| 1.3.5.2. Pridržavanje terapiji nakon AIMU | 36 |
| 1.3.5.3. Kvalitet života nakon AIMU | 37 |
| | |
| 1.3.6. Uticaj trombolitičke terapije na dugoročnu prognozu bolesnika sa AIMU | 37 |
| 2. CILJ RADA..... | 39 |
| 3. METODOLOGIJA | 41 |
| 3. 1. ISPITANICI..... | 42 |
| 3.1.1. Inkluzioni kriterijumi | 43 |
| 3.2. METODE ISTRAŽIVANJA | 43 |
| 3.2.1. Definisanje obeležja posmatranja koji su korišćeni u istraživanju | 44 |
| 3.2.2. Mere ishoda dugoročne prognoze | 50 |
| 3.2.2.1 Sekundarne mere ishoda..... | 51 |
| 3.2.2.1.1. Globalno funkcionisanje bolesnika i zadovoljstvo oporavkom..... | 51 |
| 3.2.2.1.2. Povratak na posao..... | 52 |
| 3.2.2.1.3.Perzistetnost u primeni lekova za sekundarnu prevenciju novog moždanog udara | 52 |
| 3.2.2.1.4. Kvalitet života | 53 |
| 3.3. STATISTIČKA ANALIZA | 55 |
| 4. REZULTATI | 57 |
| 4.1. KARAKTERISTIKE BOLESNIKA | 58 |
| 4.1.1. Osnovne sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika..... | 58 |
| 4.1.2. Razlozi zbog kojih nije primenjena trombolitička terapija u grupi netromboliziranih bolesnika | 60 |
| 4.2. NALAZI DIJAGNOSTIČKIH PROCEDURA | 62 |
| 4.2. 1. Pojava hemoragijske transformacije moždanog udara..... | 62 |
| 4.2.1.1. Simptomatska intracerebralna hemoragija u grupi tromboliziranih bolesnika..... | 63 |
| 4.2.1.2. Hemoragijska transformacija u grupi netromboliziranih bolesnika | 64 |
| 4.2. 2. Nalaz na krvnim sudovima..... | 66 |
| 4.3. TOK HOSPITALNOG LEČENJA MOŽDANOG UDARA I DESTINACIJA NAKON ZAVRŠETKA HOSPITALIZACIJE | 67 |
| 4.3.1. Pojava ranog neurološko poboljšanja..... | 67 |
| 4.3.2. Pojava ranog neurološkog pogoršanja | 67 |

| | |
|---|-----|
| 4.3.3. Somatske komplikacije tokom hospitalizacije | 67 |
| 4.3.4. Destinacija nakon otpusta | 68 |
| 4.4. DUGOROČNA PROGNOZA BOLESNIKA NAKON MOŽDANOG UDARA | 70 |
| 4.4.1. Pojava smrtnog ishoda | 70 |
| 4.4.1.1. Prediktori smrtnog ishoda | 72 |
| 4.4.2. Pojava ponovnog moždanog udara tokom vremena praćenja | 75 |
| 4.4.3. Pojava epileptičkih napada tokom vremena praćenja | 76 |
| 4.4.4. Pojava kardiovaskularnih događaja tokom vremena praćenja | 76 |
| 4.4.5. Stepen funkcionalnog oporavka bolesnika sa AIMU nakon perioda praćenja | 77 |
| 4.4.5.1. Promena kategorije mRS skora tokom perioda praćenja | 78 |
| 4.4.5.2. 1. Uticaj tipa hemoragijske transformacije na ishod bolesnika nakon moždanog udara | 80 |
| 4.4.5.3. Ishod netromboliziranih bolesnika sa nepoznatim vremenom početka simptoma moždanog udara | 82 |
| 4.4.5.4. Ishod netromboliziranih bolesnika sa malim deficitom i deficitom koji se povukao | 83 |
| 4.4.5.5. Životne okolnosti bolesnika sa AIMU nakon perioda praćenja | 85 |
| 4.4.5. Terapijska perzistencija tokom perioda praćenja | 87 |
| 4.4.6. Radni status nakon moždanog udara tokom perioda praćenja | 90 |
| 4.4.7. Kvalitet života u dugoročnoj prognozi bolesnika sa moždanim udarom | 96 |
| 5. DISKUSIJA | 104 |
| 6. ZAKLJUČCI | 128 |
| 7. LITERATURA | 131 |

1. UVOD

Moždani udar predstavlja vodeći uzrok onesposobljenosti širom sveta (1–4). Uprkos smanjenju stope mortaliteta u poslednje dve decenije opterećenje moždanim udarom raste, naročito u zemljama u razvoju (3). Šteta do koje onesposobljavajući moždani udar dovodi je neprocenjiva. Na pitanje da li se više plaše smrti ili invaliditeta kao posledice moždanog udara, većina osoba bira drugi odgovor (5). Procenjuje se da se oko polovina svih preživelih vrati nekoj vrsti zaposlenja, a da oko jedna trećina bolesnika nije sposobna da preživi bez pomoći drugog lica (1,3). Osim što dramatično remeti kvalitet života samog bolesnika, kao i život u porodici i okruženju bolesnika, predstavlja i veliko materijalno opterećenje za društvenu zajednicu. Takođe, moždani udar je drugi najčešći uzrok demencije, najčešći uzročnik epilepsije u populaciji starijih bolesnika i čest uzrok depresije (6,7).

Smanjenje stope mortaliteta i dugoročne invalidnosti nakon moždanog udara očigledan su cilj koji je potencijalno ostvariv, najviše zahvaljujući značajnom napretku u akutnom lečenju ishemijskog moždanog udara, odnosno širenju mreža Jedinica za moždani udar (JMU) i lečenja što većeg broja bolesnika sa AIMU reperfuzionom terapijom. Rezultati koji bi govorili u prilog da se primenom intravenske trombolitičke terapije postiže dugotrajni efekat smanjenja stope invaliditeta i mortaliteta su jako važni, naročito kada je reč o zemljama u razvoju, gde se još uvek mali broj bolesnika sa AIMU leči pomenutom terapijom, a gde je proporcija mlađe, radno sposobne populacije, u značajnoj meri pogođena ovom bolešću.

1.1. DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA I DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK U AKUTNOM ISHEMIJSKOM MOŽDANOM UDARU

Definicija Akutni ishemijski moždani udar predstavlja fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije koji naglo nastaje, a posledica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom (8). Prema novijim shvatanjima moždani udar podrazumeva postojanje svakog objektivnog dokaza o permanentnom oštećenju i smrti neurona mozga, kičmene moždine ili retine baziranom na patološkim ili neurovizuelizacionim dokazima sa ili bez prisustva

kliničkih simptoma (9). Na osnovu trajanja simptoma moždanog udara razlikuje se i ishemijski događaj u vidu tranzitnog ishemijskog ataka (TIA). TIA označava prolaznu epizodu neurološke disfunkcije uzrokovanu fokalnom ishemijom mozga, kičmene moždine ili retine, sa kliničkim simptomima koji traju manje od 60 minuta i u potpunosti se povlače, ne dovodeći do strukturnih oštećenja (10). U današnje vreme razlikovanje TIA i AIMU gubi na važnosti kada je reč o stepenu hitnosti zbrinjavanja oba stanja, dijagnostičkom postupku i sekundarnoj prevenciji. Nažalost, čak 70% bolesnika sa TIA ili simptomima blagog moždanog udara ne prepoznaje simptome moždanog udara, dok njih čak 30%, bez obzira na starost, pol, stepen edukacije traži medicinsku pomoć nakon 24 sata od nastanka simptoma (11). Upravo se oko 30% ranih rekurentnih moždanih udara dešava pre nego što su bolesnici potražili blagovremenu medicinsku pomoć.

Faktori rizika Faktori rizika za moždani udar, naročito oni na koje se može uticati, predstavljaju vrlo važnu terapijsku metu u prevenciji primarnog i rekurentnog moždanog udara. U opštoj populaciji je najvažnija prevencija pet klasičnih faktora rizika za nastanak moždanog udara a to su: arterijska hipertenzija, pušenje, fizička neaktivnost, dijabetes melitus i atrijska fibrilacija koji posmatrano zbirno dovode do dve trećine moždanih udara (12,13). Za arterijsku hipertenziju, pušenje i atrijsku fibrilaciju studije su nedvosmisleno pokazale da preventivne intervencije smanjuju rizik od nastanka moždanog udara, dok su dokazi o efektima mera prevencije na smanjenje tog rizika slabiji kada su u pitanju šećerna bolest i fizička neaktivnost. Nabrojani tradicionalni faktori rizika za cerebrovaskularne bolesti se obično vezuju za stariju populaciju, međutim rezultati sve većeg broja istraživanja ukazuju na njihovu rastuću prevalenciju u populaciji mlađih odraslih bolesnika uz minimiziranje retkih uzročnika moždanog udara u ovoj populaciji (14).

Epidemiologija Moždani udar je drugi vodeći uzrok umiranja i treći najčešći uzrok onesposobljenosti širom sveta. Procenjuje se da u SAD, na svakih 45 sekundi jedna osoba doživi akutni moždani udar, a da na svaka 4 minuta jedna osoba umre od njegovih posledica (15). Prevalencija MU širom sveta iznosi od 500 do 600 slučajeva na 100 000 stanovnika (16).

Iako je u poslednje dve decenije u razvijenim zemljama došlo do pada standardizovane stope incidencije prema godinama starosti, u zemljama u razvoju se beleži porast od 12% (3).

Dostupni podaci o incidenciji moždanog udara i mortalitetu često značajno variraju između različitih zemalja i regiona (17). Tako je 2010. godine registrovana stopa incidencije od 60 novih slučajeva (Kuvajt) do 504 novih slučajeva (Litvanija) na 100 000 stanovnika godišnje (3). Pad stope incidencije moždanog udara u razvijenim zemljama se pripisuje dobro organizovanim sistemima zdravstvene zaštite u primarnoj i sekundarnoj prevenciji moždanog udara. U poslednjih dvadeset godina standardizovana stopa mortaliteta prema godinama beleži pad, kako u razvijenim zemljama (za 37%) tako i u zemljama u razvoju (za 20%) (3). U Sjedinjenim Američkim Državama moždani udar više nije treći, već četvrti vodeći uzrok smrti (15). Pad stope mortaliteta je omogućen boljim uslovima urgentnog zbrinjavanja bolesnika sa simptomima moždanog udara, poboljšanju hospitalnog lečenja uvođenjem Jedinica za moždani udar, ali se to pre svega odnosi na razvijene zemlje. Najveći teret mortaliteta od moždanog udara i dalje nose zemlje u razvoju u kojima se dogodi dve trećine smrtnih slučajeva uzrokovanim MU.

Rezultati novijih istraživanja potvrđuju da se svet suočava sa epidemijom moždanog udara, obzirom na povećano opterećenje moždanim udarom u poslednjih nekoliko decenija (3,18,19). U 2010 godini je apsolutni broj osoba sa novim moždanim udarom (16,9 miliona), preživelih nakon moždanog udara (33 miliona), smrtnih slučajeva uzrokovanih moždanim udarom (5,9 miliona) i izgubljenih godina života korigovanih u odnosu na nesposobnost (disability-adjusted life year) -DALY (102 miliona) bio značajno povećan u odnosu na 1990. godinu sa najvećim opterećenjem u zemljama u razvoju (68, 6% novih moždanih udara, 52.2% prevalentnih moždanih udara, 70.9% smrtnih slučajeva od moždanog udara, 77.7% izgubljenih DALY-ija) (3). Niži nacionalni dohodak po glavi stanovnika je povezan sa povećanom stopom mortaliteta i opterećenjem od moždanog udara (20). Proračunato je da će do 2050. godine 80% svih moždanih udara da se javi kod ljudi koji žive u manje razvijenim zemljama.

Uprkos opštem uverenju da je moždani udar bolest koja pogađa stariju populaciju oko jedne trećine moždanih udara se javlja kod osoba mlađih od 65 godina, sa najvećim opterećenjem u zemljama u razvoju gde se javlja 78% svih moždanih udara kod osoba starosti od 20-64 godine) (3,17). Obzirom na podatke o stalnom trendu rasta učestalosti vaskularnih faktora rizika kod mlađih odraslih bolesnika opterećenje moždanim udarom kod mlađe populacije će se verovatno nastaviti (21).

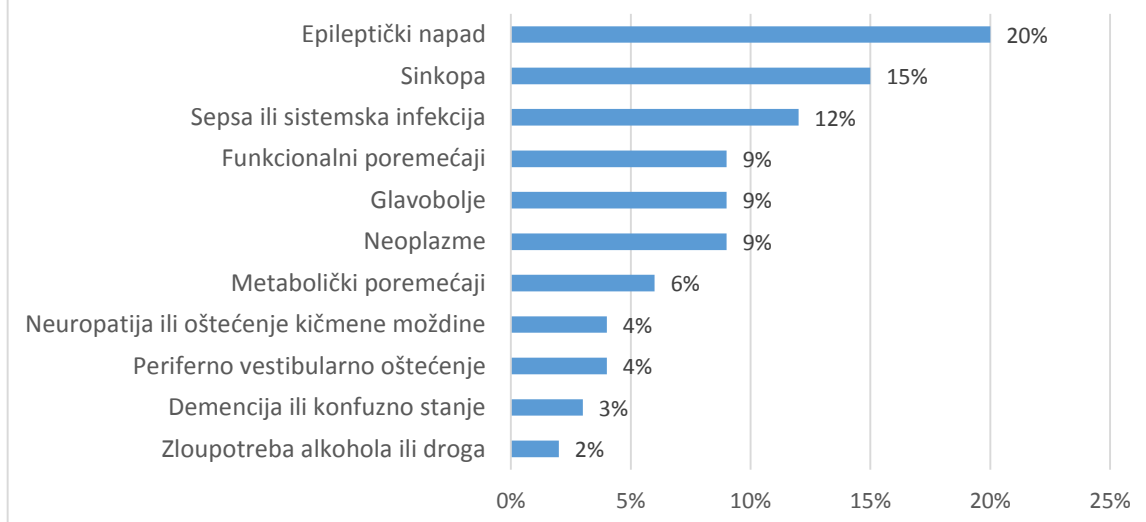
Prema dostupnim podacima iz Srbije, u 2000. godini stopa mortaliteta od MU je iznosila 248,8/100 000 stanovnika, dok je stopa prilagođena prema godinama starosti iznosila

122,6/100 000 (22). Što se tiče populacije stanovnika u Beogradu tokom vremena praćenja od 1989 do 2003. godine standardizovana stopa mortaliteta (Prema Segijevoj svetskoj populaciji) za sve tipove MU je bila 90,8/100 000 stanovnika za oba pola (98,0/100 000 za muškarce i 82,4/100 000 za žene) (22).

Moždani udar dovodi i do velikih troškova koji po pacijentu iznose između 59 800 US\$ i 230 000 US\$ (računajući troškove hospitalizacije, rehabilitacije, odsustva sa posla, potrebe za dodatnom negom) (16). U Velikoj Britaniji duplo su veći troškovi nakon moždanog udara nego kod ishemijske bolesti srca i obuhvataju 6% ukupnih izdvajanja u sistemu zdravstvene zaštite. Naročito je veliko opterećenje ishemijskim MU koji dovodi do utroška od 22.8 milijardi dolara godišnje u zdravstvenom sistemu Sjedinjenih Američkih Država, odnosno 18.5 milijardi eura godišnje u Evropskoj uniji (23). Procenjuje se da će direktni troškovi moždanog udara do 2030. godine iznositi 184 \$ milijardi dolara godišnje.

Dijagnostički postupak kod bolesnika sa sumnjom na moždani udar je potrebno obaviti u što kraćem vremenskom roku u cilju što ranijeg započinjanja reperfuzione terapije (24–26). Inicijalna dijagnostička obrada se započinje još od strane osoblja službe hitne medicinske pomoći i obuhvata uzimanje anamnestičkih podataka sa ciljanim pitanjima o simptomima i znacima moždanog udara, utvrđivanju najvažnijeg anamnestičkog podatka o tačnom vremenu njihovog nastanka kao i proceni vitalnih parametara. Dalja evaluacija se vrši u cilju što efikasnije i brže selekcije bolesnika pogodnih za različite urgentne reperfuzione terapijske procedure. Najvažniji koraci u tome su: procena težine neurološkog deficita (pomoću NIHSS skora), isključenje postojanja intrakranijalne hemoragije (CT endokranijuma) i postojanja drugih kontraindikacija za primenu trombolitičke terapije kao i eliminacija drugih, nevaskularnih uzroka neurološkog deficita (Grafikon 1) (27).

GRAFIKON 1. Nevaskularni razlozi koji imitiraju ishemijski moždani udar



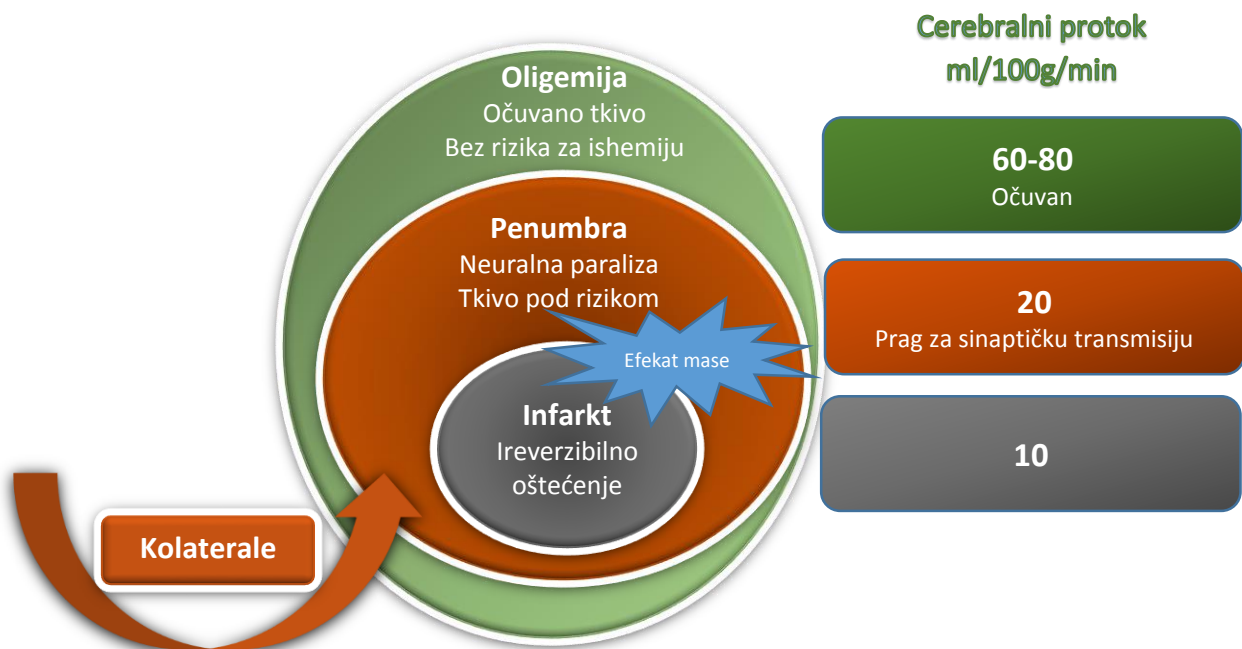
1.2. LEČENJE AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Biologija moždanog udara je takva da svaki trenutak trajanja ishemije povećava stepen ireverzibilnog oštećenja parenhima (28,29). Nakon okluzije arterijskog krvnog suda dolazi do hipoperfuzije u oblastima mozga koje ta arterija vaskularizuje. Zahvaćeni parenhim se sastoji od teško hipoperfundovanog infarktne jezgre u kojem je oštećenje neurona nepovratno (Grafikon 2). Infarktne jezgre je oivičeno ishemijskom penumbrom koja označava zonu sa granično niskom perfuzijom gde su neuroni očuvani ali funkcionalno “nemi” i u kom se oštećenje može sprečiti ako se na vreme uspostavi reperfuzija. Vremenom (minuti do sati) infarktne jezgre se širi i zahvata sve veće delove penumbre. Penumbra je okružena tkivom kod kog ne postoji rizik od ishemije (“benigna oligemija”) (30). Postojanje penumbre je omogućeno postojanjem kolateralnog protoka kroz arterije Vilisovog kruga i leptomeningelanih anastomoza. Koncept penumbre predstavlja osnovu za sve vrste reperfuzione terapije.

Stanje funkcionalnog oštećenja uz strukturnu očuvanost zone penumbre se registruje i na MR pregledu (kod nekih bolesnika i do 24 sata nakon početka simptoma moždanog udara) (31). Nepodudaranje (“mismatch”) između volumena tkiva mozga sa redukovanom

perfuzijom se prikazuje na perfuzijskim slikama dok se volumen mozga koji obuhvata ishemijsko jezgro prikazuje na difuzijskim slikama. Penumbra se pomoću PET tehnike može videti i do 48 sati od početka simptoma AIMU (32). Izračunato je da se svakog minuta izgubi 1,8 milina neurona, 13,8 milijardi sinapsi i 12 kilometara aksona te otuda i postulat “vreme je mozak” (33). Za vreme desetočasovnog trajanja okluzije krvnog suda izgubi se onoliko neurona koliko za 26 godina tokom procesa normalnog starenja.

GRAFIKON 2. Patofiziologija ishemijskog moždanog udara



U lečenju AIMU za sada postoje dokazi da pet intervencija dovode do boljeg oporavka ovih bolesnika: 1) lečenje bolesnika u Jedinicama za moždani udar (JMU) (34,35) ; 2) intravenska trombolitička terapija unutar 4,5 sati od početka simptoma AIMU (36,37); 3) uvođenje antiagregacione terapije unutar 48 sati od nastanka simptoma moždanog udara u cilju rane sekundarne prevencije novog moždanog udara (26,38,39); 4) primena endovaskularnih intervencija korišćenjem novih generacija katetera stent retrievera kod pacijenata sa postojanjem proksimalne okluzije velikog intrakranijskog krvnog suda (40–42) 5) hemikranijektomija kod malignog infarkta sa razvojem velikog edema i pretećom hernijacijom (43).

Težina moždanog udara, razvoj komplikacija usled otežane pokretljivosti i kardiološke komplikacije su najčešći uzroci umiranja i visokog mortaliteta u prvih mesec dana od nastanka moždanog udara, kada stopa mortaliteta iznosi i do 34% (34,35,44). Uvođenjem JMU je došlo do opadanja stope mortaliteta i do 18% u prvih mesec dana od AIMU (45). Ova korist u preživljavanju se u velikoj meri pripisuje postojanju preventivnih mera i blagovremenom tretmanu komplikacija nakon AIMU. Osim uticaja na stopu mortaliteta, lečenje bolesnika u JMU dovodi i do smanjenja šansi za onesposobljenost i kasniju institucionalizaciju bolesnika.

Uloga antiagregacione terapije nije potpuna jasna u primarnoj prevenciji AIMU, ali je nedvosmisleno dokazano da je njeno uvođenje u cilju rane sekundarne prevencije rekurentnog MU korisno (39,46). Tako je pokazano da uvođenje aspirina u prvih 48 sati od nastanka simptoma AIMU smanjuje rizik od recidiva MU za 23% unutar prve 2-4 nedelje. Dvojnna antiagregaciona terapija kod bolesnika sa simptomima blagog moždanog udara i TIA-om smanjuje rizik od ponovnog AIMU za jednu trećinu (47).

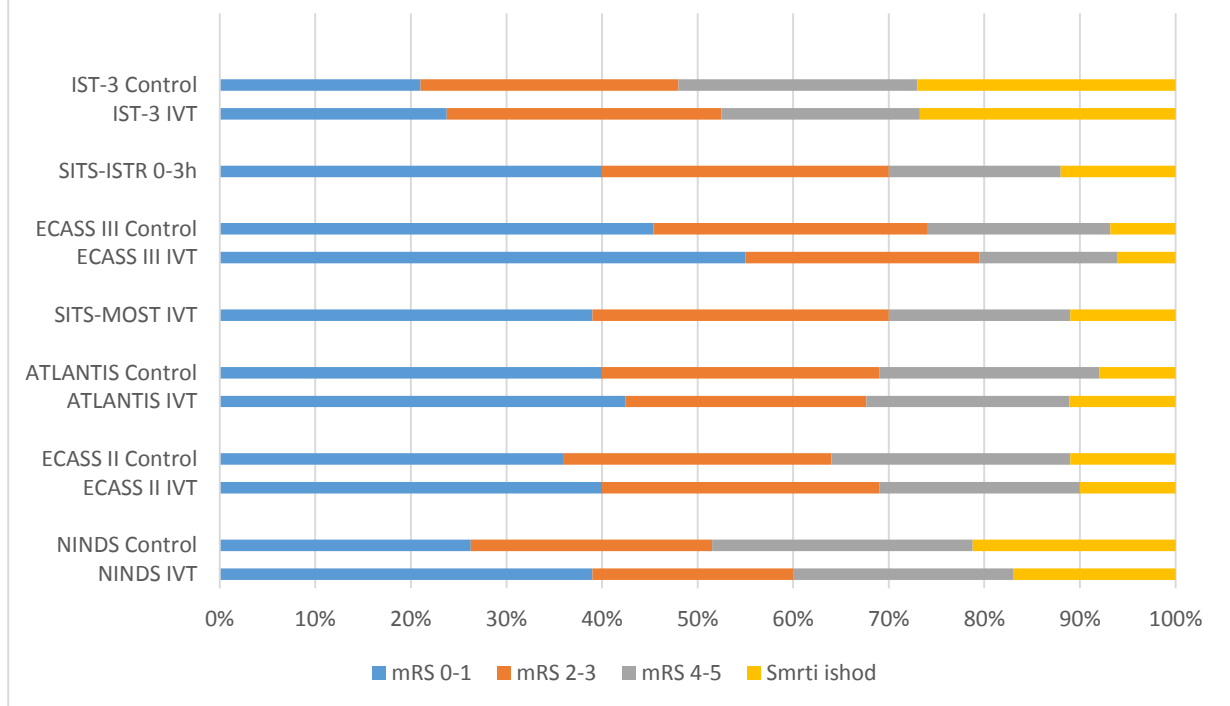
Dekompresivna hemikranijektomija sa duroplastikom omogućava ekspanziju edematoznog tkiva mozga van kranijuma prevenirajući time fatalnu hernijaciju (48–51). Prema važećim preporukama ova intervencija se izvodi ne samo kod postojanja infarkta sa edemom u zadnjem slivu već i kod masivnih ishemijskih prednjeg vaskularnog sliva (26). Zbirna analiza individualnih podataka iz tri randomizovane kontrolisane studije je pokazala benefit hemikranijektomije kod pacijenata sa malignim infarktoma u slivu arterije cerebri medije (43). Rana hemikranijektomija (unutar 48 sati od nastanka simptoma moždanog udara) povećava jednogodišnju stopu preživljavanja sa 22% na 78%. Oko 43% bolesnika kod kojih je urađena intervencija je imala relativno zadovoljavajući oporavak (preživljavanje sa blagom do umerenom onesposobljenošću- mRS \leq 3) u odnosu na 21% bolesnika u kontrolnoj grupi.

Međutim, od svih pomenutih intervencija primena IVT rekombinantnim tkivnim plazminogen aktivatorom (rTPA) ima najveći uticaj na promenu stava prema lečenju AIMU širom sveta. Cilj svakog trombolitičkog agensa jeste da podstakne endogenu rekanalizaciju i omogući reperfuziju. Uprkos pokušajima da se dokaže efikasnost brojnih trombolitičkih sredstava u reperfuzionoj terapiji za sada je jedino odobrena primena alteplaze unutar prva četiri i po sata u lečenju AIMU koja je bazirana na dokazima o bezbednosti i efikasnosti primene iz dva placebo kontrolisana istraživanja (1,2), rezultatima nekoliko meta analiza (37,52,53) i rezultatima opservacionih studija (54–56).

1.2.1. Dosadašnji dokazi o efikasnosti i bezbednosti primene intravenske trombolitičke terapije u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara

Vizija o primeni trombolitičke terapije u AIMU potiče još iz 1958. godine kada je objavljen rad o primeni intravenskog fibrinolizina kod 3 bolesnika sa hemiplegijom unutar šest sati od nastanka simptoma moždanog udara (57). Međutim, tek pre dvadeset godina su publikovani rezultati prve uspešne randomizovane duplo slepe placebo kontrolisane NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Trial) studije koja je pokazala jasnu korist od primene IVT kada se primeni u prva tri sata od početka simptoma AIMU (58). Pokazano je da su bolesnici koji su primili i.v. rTPA imali 30% veću šansu za bolji funkcionalni oporavak do stepena bez ili sa minimalnim neurološkim deficitom (modifikovani Rankin skor (mRS) 0-1) u odnosu na placebo grupu (39% u rTPA grupi vs. 26% u kontrolnoj grupi, $p = 0,019$). Pojava intrakranijalne hemoragije je bila češća u rTPA grupi (6,4%) nasuprot kontrolnoj (0,6%), dok je pojava ozbiljnih sistemskih hemoragija bila retka (ispod 1%). Nije bilo razlike u mortalitetu ove dve grupe bolesnika (21% pacijenata u grupi tromboliziranih naspram 17% u grupi netromboliziranih). U isto vreme su objavljeni rezultati evropske studije o korišćenju rTPA u lečenju AIMU- ECASS studije (European Cooperative Acute Stroke Study) kod koje je vremenski prozor bio 6 sati i primenjena doza i.v. rTPA 1,1mg/kg te je postojao i veći procenat neženjih efekata terapije u odnosu na NINDS studiju (59).

GRAFIKON 3. Prikaz funkcionalnog oporavaka bolesnika nakon 3 meseca od AIMU u glavnim studijama o IVT



Napomena:

- ✓ *Modifikovani Rankin skor je korišćen u svim studijama osim u IST – 3 studiji gde je korišćena Oksordska hendikep skala. (60)*
- ✓ *The Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) studije su bile opservacione, bez kontrolne grupe. (54,61)*
- ✓ *Vremenski prozor do 3h: u NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study) studiji, SITS-Monitoring Study (SITS-MOST), SITS International Stroke Thrombolysis regsitru (SITS-ISTR) 0-3h (54,62)*
- ✓ *Vremenski prozor do 6h: European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II studiji i IST-3 studiji (60,63)*
- ✓ *Vremeski prozor 3-5h: ATLANTIS (the Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) studija (64)*
- ✓ *Vremenski prozor 3 do 4,5h: ECASS III studija (65)*

Efikasnost i sigurnost primene IVT u prva tri sata od početka AIMU potvrđena je i prospektivnom, otvorenom, opservacionom studijom u realnoj kliničkoj praksi, SITS-MOST studijom (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study). (54) Studija je obuhvatila 6483 bolesnika iz približno 300 centara (od kojih njih 50% nije imalo prethodna iskustva u primeni trombolitičke terapije) iz 14 evropskih zemalja koji su lečeni u periodu od 2002 do 2006. godine. Kompletan oporavak nakon tri meseca je postiglo oko 40% bolesnika, tromesečni mortalitet je iznosio 11.3%, a pojava simptomatske intracerebralne hemoragije (sICH) prema SITS MOST definiciji (pojava parenhimalnog hematoma koji zauzima više od 30% ishemijske regije sa mas efektom, u kombinaciji sa pogoršanjem neurološkog deficita od

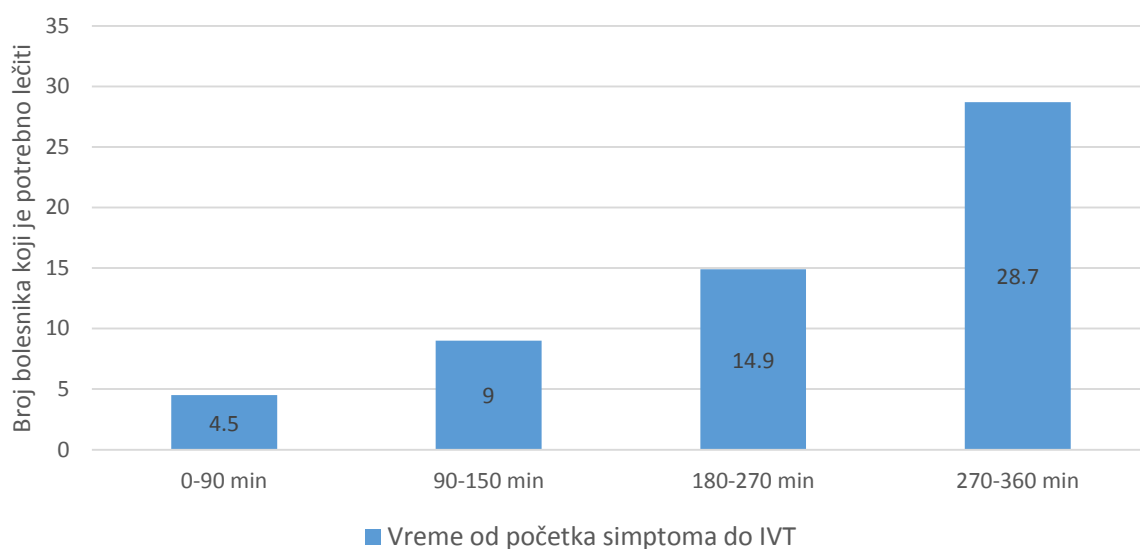
4 poena NIHSS skale ili praćeno smrtnim ishodom unutar prva 24 h od primene terapije) se javila kod 1.7% bolesnika. Svi glavni rezultati studije su bili u saglasnosti sa dotadašnjim rezultatima randomizovano placebo kontrolisanih studija i govorili su u prilog da je upotreba trombolitićke terapije bezbedna i efikasna u lećenju AIMU kako u centrima sa iskustvom tako i u centrima bez prethodnog iskustva u njenoj primeni što je još više podstaklo širu upotrebu trombolitićke terapije.

Kako relativno mali broj pacijenata dolazi unutar prva tri sata od početka simptoma postojala je težnja za produženjem terapijskog prozora. Meta analiza iz 2004. godine koja je obuhvatila 6 studija u kojima je i.v. rTPA primenjena unutar 6 sati od nastanka AIMU je nagovestila postojanje koristi od primene IVT i nakon isteka vremenskog prozora od tri sata. (66) Evropska multicentrićna radnomizovana duplo slepa placebo kontrolisana ECASS (The European Cooperative Acute Stroke Study) III studija čiji su rezultati objavljeni 2008. godine je obezbedila dokaze o bezbednosti i efikasnosti primene rTPA u prva 4,5 sata od nastanka simptoma AIMU što je i dovelo do produženja terapijskog prozora. (65) U ovoj studiji koja je obuhvatila 821 bolesnika šansa za postizanje kompletne nezavisnosti je bila za 28% veća kod bolesnika lećenih sa rTPA u periodu od tri do 4,5 sata u odnosu na kontrolnu grupu. Mortalitet je bio za nijansu veći u placebo grupi, ali bez statistićeke znaćajnosti. Simptomatska ICH prema NINDS definiciji se javila kod 7.9% bolesnika u rTPA grupi. Pored prisustva multilobarnih hipoatenuacija na inicijalnom CT pregledu endokranijuma, u ECASS III studiji ekskluzioni kriterijumi su bili i starost veća od 80 godina, kombinacija prethodnog AIMU i dijabetes melitusa, primena antikoagulatne terapije bez obzira na vrednost PT INR-a, kao i NIHSS veći do 25. Iz prethodno navedenog je proistekao spisak kontraindikacija za primenu i.v. rTPA u vremenskom prozoru od 3 do 4,5 sata.

Velika opservaciona evropska SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register) studija je potvrdila da je primena IVT efikasna kada se primeni u periodu od 3 to 4,5 sati od početka simptoma. (55).

U studijama o primeni IVT se iskristalisao važan princip o smanjenju koristi trombolitićke terapije sa produženjem terapijskog prozora (Grafikon 4) (52,67–69). Tretman u prvih 90 minuta je skoro duplo korisniji u odnosu na tretman u prva tri sata, dok ne postoji jasna korist od primene terapije nakon 4,5 sati od početka simptoma (52).

GRAFIKON 4. Vremenska zavisnost broja bolesnika koje treba lečiti sa IVT da bi se postigao povoljan ishod (mRS 0-1)*



*Modifikovano iz Lees i sar. (52)

1.2.1.1. Dokazi o efikasnosti i bezbednosti primene trombolitičke terapije izvan vodiča

Bez obzira na brojne dokaze o koristi primene trombolitičke terapije, proporcija bolesnika koja dobija trombolitičku terapiju je razočaravajuće mala (5-10%) (52,70,71). Pored kratkog vremenskog prozora za efikasnu primenu IVT ograničenost u njenoj primeni se ogleda i u nesigurnosti postojanja koristi od IVT kod pacijenta starijih od 80 godina ili pacijenata sa blagim ili vrlo teškim deficitom (72). Treća internacionalna studija o moždanom udaru IST-3 (The third International Stroke Trial) je bila multicentrična randomizovana studija koja je obuhvatila 12 zemalja i ispitala je efikasnost i bezbednost primene rTPA kod bolesnika kod kojih je postojala klinička nesigurnost za njenu primenu (60). Medijana vremena od početka simptoma do započinjanja IVT je bila 4,2 sata (3,2- 5,2 sati). Ovom studijom koja je obuhvatila 3035 bolesnika od kojih je oko polovina bila starija od 80 godina je pokazan korisnost i sigurnost primene IVT kod starijih od 80 godina.

Podaci IST-3 studije su uključeni i u najnoviju zbirnu analizu pojedinačnih podataka iz randomizovano kontrolisanih studija o primeni i.v. rTPA u lečenju AIMU, čime je broj analiziranih pacijenata gotovo dupliran u odnosu na prethodne podatke (52,53). Ono što je važnije, preko 1600 pacijenata je bilo starije od 80 godina. Ovo je grupa koja je bila praktično

nezastupljena pre objavljivanja rezultata IST-3 studije a zapravo predstavlja rastuću populaciju u svetu. Rezultati meta analize su bili pozitivni- povećanje rizika od umiranja usled ICH unutar 7 dana od IVT (oko 2%) je anulirano sa apsolutnim povećanjem oporavljenih bez onesposobljenosti 3-6 meseci nakon AIMU za 10% kod bolesnika lečenih unutar prva tri sata, odnosno za 5% kod bolesnika lečenih između 3-4,5 sata. Efekat na oporavak kada se rTPA primeni u vremenskom intervalu od 4,5-6 sati nije bio značajan, uz povećan oprez obzirom na povećanje ranog mortaliteta uzrokovanim sICH. I u ovoj analizi je istaknuta važnost ranog tretmana u prva tri sata od početka simptoma AIMU. Analiziran je i efekat IVT kod bolesnika sa blagim neurološkim deficitom (NIHSS skor od 0 do 4) i kod teškog neurološkog deficita (NIHSS 22 i više). Bolesnici sa pomenutim deficitom su takođe imali povoljan efekat tretmana gledano kroz oporavak, ali bez statističke značajnosti.

1.2.2. Primena endovaskularnih procedura

Korist od IVT nemaju svi pacijenti (52). Osim što su godine starosti, inicijalna težina neurološkog deficita i povećanje vremena do započinjanja IVT negativni prognostički faktori oporavka, važna odrednica ishoda je i postojanje i lokalizacija okluzije krvnog suda koji bitno određuju stopu rekanalizacije (73–75). Intravenska primena rTPA je efikasna u rekanalizaciji manjih distalnih trombnih masa, dok se kod postojanja proksimalne okluzije postiže niska stopa rekanalizacije koja u slučaju okluzije unutrašnje karotidne arterije iznosi svega oko 9%, a u slučaju proksimalne okluzije arterije cerebri medije oko 15 do 25% (76,77). Uvođenjem endovaskularnih procedura (primena intraarterijske fibrinolize ili mehaničke trombektomije) ovaj procenat je postao značajno veći (60-82%) (78–81).

Razvoj endovaskularnih procedura su pokrenuli pozitivni rezultati PROACT II studije (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial II). U ovoj studiji je pokazana jasna korist od intraarterijske trombolize prourokinazom u odnosu na kontrolnu grupu, sa iznenađujuće visokim pozitivnim efektom terapije od 15% u odnosu na kontrolnu grupu, koji je premašio i rezultate NINDS studije (58,80). Nakon ove studije se pretpostavilo da će se korišćenjem intrarterijskih intervencija postići bolja reperfuzija i time bolji oporavak nakon AIMU. Naredne randomizovano kontrolisane studije o efikasnosti endovaskularne terapije u AIMU gde su korišćeni intraarterijska fibrinoliza ili aspiracioni kateteri za mehaničku ekstrakciju tromba nisu pokazali pozitivan efekat na stepen funkcionalnog oporavka 90 dana

nakon AIMU u odnosu na standardne mere lečenja (najbolja standarda medicinska nega sa ili bez IVT) (82–84). Tako je uveden pojam „uzaludne rekanalizacije“ koji označava loš ishod nakon AIMU uprkos uspešnoj rekanalizaciji. Tri studije koje nisu pokazale korist endovaskularnog tretmana (IMS III (The Interventional Management of Stroke-III), MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) i SYNTHESIS EXP (Intra-arterial vs Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke)) su imale nedostatke koji su mogli objasniti neuspeh ovih studija. Neki od nedostataka su sledeći: nepoznavanje vaskularnog statusa kod svih bolesnika (naročito u kontrolnoj grupi ispitanika gde često nije bilo ni poznato da li postoji okluzija krvnog suda), dug vremenski period od inicijalnog neurovizelizacionog pregleda do postizanja rekanalizacije i neodgovarajuća selekcija pacijenata.

Novo doba u endovaskularnoj terapiji je započelo kada su aspiracioni sistemi endovaskularnih katetera koji su korišćeni u ranijim studijama zamenjeni novom generacijom samoekspandirajućih stentova („stent retriveri“ ili „stent-triveri“) za koje je pokazano da u većoj meri dovode do rekanalizacije krvnog suda (68% kod stent retrivera u odnosu na 40% kod Merci sistema) (85,86).

Paralelno sa tehnološkim razvojem endovaskularnih sredstava, pojavile su se tehnike neuroimidžinga kojima se utvrđuje lokalizacija arterijske okluzije, ekstenzija penumbre, veličina infarktne jezgre i status kolateralne cirkulacije, te je na taj način omogućena bolja identifikacija pacijenata kod kojih bi ta terapija bila korisna ili štetna (87–90).

Pet RKS je pokazalo superiornost udružene primene IVT i endovaskularne intervencije naspram standardnih mera lečenja sa ili bez primene IVT, bez signifikatno povećanog rizika za pojavu sICH (Tabela 1) (91–95).

TABELA 1. Endovaskularne intervencije u lečenju AIMU (91–95)

| Naziv studije | <i>Broj analiziranih pacijenata</i> | <i>Inicijalni NIHSS skor, medijana</i> | <i>Vreme od početka simptoma do IAT, h</i> | <i>Vreme od početka simptoma do reperfuzije, h</i> | <i>Postignuta reperfuzija, N (%)</i> | <i>Tromesečni ishod (mRS 0-2) N (%)</i> |
|---------------------------|-------------------------------------|--|--|--|--------------------------------------|---|
| MR CLEAN (2014) | EVT+IVT 233 Kontrola 267 | EVT+IVT 17 Kontrola 18 | EVT+IVT 4,3 | EVT+IVT 5,5 | EVT+IVT 156/196(79) | EVT+IVT 76 (32,6) Kontrola 51 (19,1) p < 0,01 |
| ESCAPE (2015) | EVT+IVT 65 Kontrola 150 | EVT+IVT 16 Kontrola 17 | EVT+IVT 3,1 | EVT+IVT 4,0 | EVT+IVT 47/156 (94,3) | EVT+IVT 87 (53,0) Kontrola 43 (29,3) p < 0,01 |
| EXTEND IA (2015) | EVT+IVT 35 IVT 35 | EVT+IVT 17 IVT 13 | EVT+IVT 3,5 | EVT+IVT 4,1 | EVT+IVT 27/29 (93,1) | EVT+IVT 25 (71,4) IVT 14 (40,0) p < 0,01 |
| SWIFT PRIME (2015) | EVT+IVT 98 IVT 97 | EVT+IVT 17 IVT 17 | EVT+IVT 3,1 | EVT+IVT 4,2 | EVT+IVT 78/83 (94,0) | EVT+IVT 59 (60,2) IVT 33 (35,3) p < 0,01 |
| REVASCTAT (2015) | EVT+IVT 103 Kontrola 103 | EVT+IVT 17 Kontrola 17 | EVT+IVT | EVT+IVT | EVT+IVT | EVT+IVT 43,7% Kontrola 28,2% p < 0,01 |

Legenda:

IAT intraarterijska tromboliza

EVT – endovaskularna terapija mehaničkom ekstrakcijom tromba

MR CLEAN- Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands

ESCAPE- Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times)

EXTEND-IA- Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-Arterial

SWIFT PRIME- Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment

REVASCAT- Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset

1.2.3. Selekcija pacijenata za primenu intravenske trombolitičke terapije

Iako je rTPA lek koji je efikasan i odobren za lečenje AIMU, može se ponuditi tek malom broju bolesnika, delom zbog uskog terapijskog prozora a delimično i zbog postojanja brojnih kontraindikacija. Kontraindikacije za primenu IVT velikim delom proističu iz ekskluzivnih kriterijuma RKS čiji je cilj bio takva selekcija pacijenata kod kojih bi se primenom IVT postigla jasna korist i optimalna bezbednost uz izbegavanje mogućih hemoragijskih komplikacija (Tabela 2).

Ekkluzivni kriterijumi se mogu klasifikovati u četiri kategorije (96):

- 1) Kriterijumi proistekli iz nedostataka podataka o određenim grupama pacijenata koje nisu dovoljno analizirane ili uopšte nisu testirane u randomizovano kontrolisanim studijama (poput pacijenata starijih od 80 godina pre publikacije rezultata IST-3 studije)
- 2) Kriterijumi proistekli iz pitanja bezbednosti primene IVT (prethodne operacije, prethodna ICH, povišen arterijski krvni pritisak)
- 3) Kriterijumi koji su se pokazali kao negativni prediktori na osnovu rezultata opservacionih kohortnih studija, meta analiza i randomizovano kontrolisanih studija (poput visoke prijemne glikemije)
- 4) Kriterijumi proistekli iz dokaza koji ne potvrđuju jasnu korist od primene IVT kod određene grupe pacijenata (kao što je primena kod bolesnika sa blagim simptomima ili simptomima moždanog udara koji se povlače.

TABELA 2a. Kontraindikacije za primenu i.v. rTPA (25,26,97,98)

Apsolutne kontraindikacije kontraindikacije

- ✓ Postojanje intrakranijalne hemoragije
- ✓ Simptomi koji sugerišu SAH uprkos negativnom CT nalazu
- ✓ Perzistiranje povišenog arterijski krvni pritisak iznad 185/110mmHg nakon dva pokušaja obaranja AP uz korišćenje intravenske antihipertenzivne terapije (agresivne antihipertenzivne terapije)
- ✓ Veća operativna intervencija u prethodnih 14 dana (AHA-ASA vodič 14 dana, ESO vodič unutar 3 meseca)
- ✓ Postojanje koagulopatije
- ✓ MU ili ozbiljna trauma glave u prethodna tri meseca
- ✓ Ranija intrakranijalna hemoragija
- ✓ Gastrointestinalno ili urogenitalno krvarenje u prethodnom 21 danu
- ✓ Arterijska punkcija na mestu koje nije dostupno kompresiji u prethodnih sedam dana
- ✓ Lumbalna punkcija u prethodnih sedam dana
- ✓ Primena heparina u toku prethodnih 48 sati ili produženo PTT
- ✓ Protrombinsko vreme sa INR većim od 1,7
- ✓ Broj trombocita ispod 100.000
- ✓ Akutni infarkt miokarda u prethodna tri meseca.

Kontraindikacije na koje se može uticati

- ✓ Arterijski krvni pritisak >185/110mmHg koji se može spustiti antihipertenzivnom terapijom prilikom dva pokušaja
- ✓ Blood pressure $\geq 185/110$ if reduced with antihypertensives after two attempts
- ✓ Vrednost glikemije ispod 2,7 mmol/L ili iznad 22,2 mmol/L

Relativne kontraindikacije

- ✓ Prisustvo izolovanih simptoma: hemianopsija, neglekt, dizetrija, ataksija ili senzornih simptoma
- ✓ Nalaz inicijalnog CT pregleda koji ukazuje na postojanje hipodenziteta koji može da označa infartnu leziju stariju od 4,5 sati; prisustvo mass efekta, edem
- ✓ Prisustvo nerupturirane aneurizme, arteriovenske malformacije
- ✓ Intrakranijalna ili intraspinalna intervencija u prethodna dva meseca
- ✓ Svaka ne-neurološka hirurška intervencija (uključujući i manje intervencije) u poslednjih 6 nedelja
- ✓ Prisustvo izraženog komorbiditeta (hepatična insuficijencija, aneurizma abdominalne aorte)
- ✓ Poremećaj stanja svesti koji nije posledica okluzije bazilrane arterije

TABELA 2b. Potencijalno moguća primena i.v. rTPA

- ✓ *Odložena primena u prvih šest sati kod selektovanih pacijenata na osnovu nalaza multimodalnih MR/CT modaliteta pregleda*
- ✓ *Neizvesno tačno vreme nastanka AIMU (poput bolesnika sa simptomima AIMU nastalim u snu)*
- ✓ *Neurološki simptomi se brzo povlače ili se radi o blagom neurološkom deficitu*
- ✓ *Epileptički napad na početku AIMU*
- ✓ *Pacijenti na antikoagulatnoj terapiji (PT INR manji od 1,7)*
- ✓ *Pacijenti sa demencijom*
- ✓ *Pacijenti sa malignitetom bez metastatske bolesti*
- ✓ *Trudnuća*

Prema dostupnim rezultatima sprovedenih opservacionih studija, ali i prema dokazima iz RKS pokazana je korist trombolitičke terapije i kod bolesnika koji ne zadovoljavaju sve kriterijume za IVT tretman prema postojećim vodičima. Većina pitanja se odnosi na primenu IVT kod bolesnika starijih od 80 godina, bolesnika sa blagim neurološkim deficitom, bolesnika na antikoagulatnoj terapiji, kod prisustva povišenih vrednosti arterijskog krvnog pritiska ili udruženosti dijabetes melitusa i prethodnog AIMU (Tablea 2a i 2b). Zapažene su i razlike između važećih vodiča u Sjedinjenim Američkim Državama i Evropskoj uniji. Tako u SAD ne postoji ograničenje u pogledu gornje granice godina starosti od 80 godina; minimum vremena proteklog od prethodne hirurške intervencije i prethodnog AIMU je 14 dana u američkom vodiču za razliku od EU gde je taj period tri meseca; deficit koji se povlači ili blag deficit je relativna kontraindikacija prema američkom vodiču ali ne i u evropskom, gde se ni ne navodi; prethodni infarkt miokarda se navodi u američkom ali ne i u evropskom vodiču (99). Smatra se da bi primena manje strožih kriterijuma dovela do porasta primene trombolitičke terapije i do 20% (100–102).

1.2.4. Komplikacije trombolitičke terapije

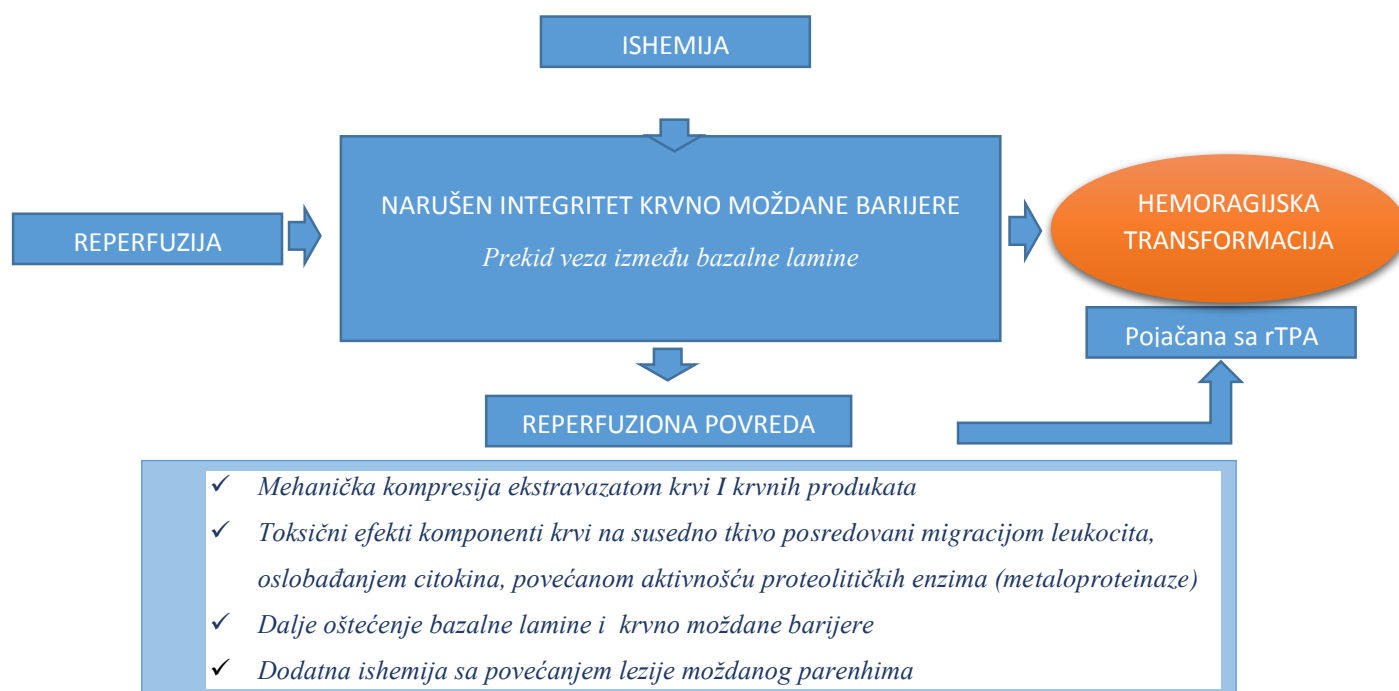
1.2.4.1. Pojava hemoragijske transformacije i simptomatske ICH

Najozbiljnija komplikacija trombolitičke terapije je pojava simptomatske ICH. Ishemijski moždani udar je često praćen petehijalnom hemoragijskom transformacijom (HT) koja ne dovodi do pogoršanja neurološkog deficita (103,104). Tačnu učestalost pojave HT u

AIMU je teško ustanoviti obzirom na razlike u studijama po pitanjima definicije HT, izbora neuroradiološkog metoda za njenu detekciju i vremenu praćenja pojave HT (105,106). Iako se pojava HT može posmatrati u sklopu prirodnog toka cerebralne ishemije, njena učestalost i intenzitet su u velikoj meri modifikovani upotrebom antiagregacione, antikoagulatne i trombolitičke terapije. Treba napomenuti da se HT javlja i kod pacijenata koji nisu lečeni trombolitičkom terapijom, naročito kada je reč o velikim AIMU, starijim pacijentima ili kardioembolijskom uzroku AIMU.

Nastanak HT se objašnjava reperfuzijom ishemičnog tkiva, bilo da je došlo do fragmentacije embolusa ili uspostavljanjem kolateralnog krvotoka preko leptomeningelanih krvnih sudova. U osnovi reperfuzionog oštećenja je prekid integriteta krvno moždane barijere usled endotelne disfunkcije kapilarne mreže koja okružuje tkivo ishemije (Grafikon 5) (107–110). Proces HT se javlja u regijama sive mase kao što su duboka jedra i korteks gde je povećana gustina kapilara u odnosu na belu masu.

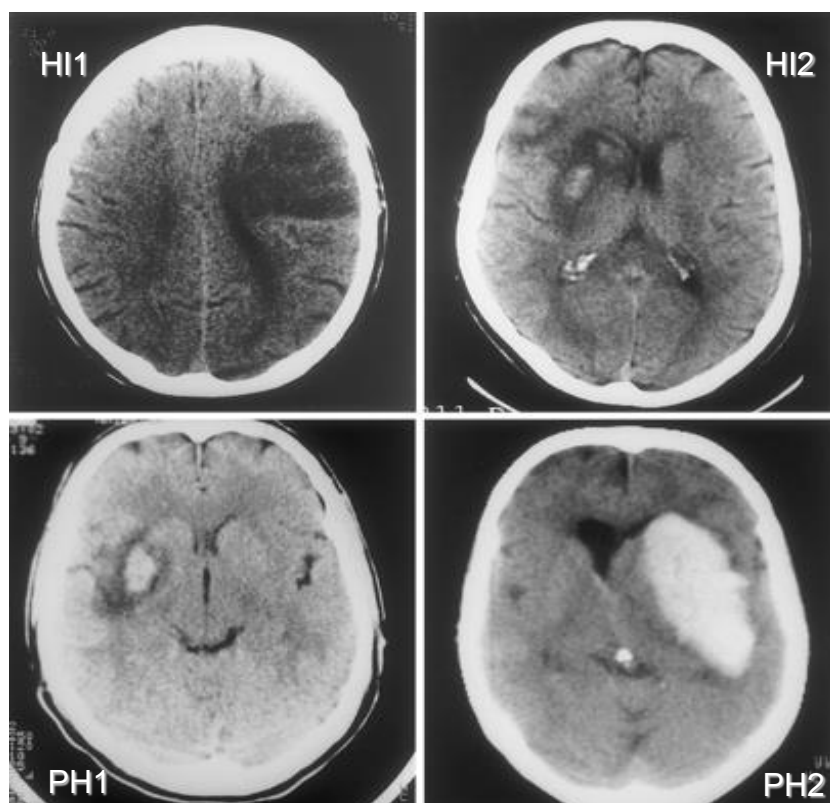
GRAFIKON 5. Patofiziologija hemoragijske transformacije ishemijskog moždanog udara



Ozbilnost i veličina HT variraju od male asimptomatske petehijalne hemoragije nastale imbibicijom eritrocita u nekrotično ishemijsko jezgro do slivenih zona teške, s imptomatske, a često i fatalne HT izazvane ekstravazacijom pune krvi kroz teško oštećen endotel krvnog suda.

Većina autora HT klasifikuje na osnovu veličine i u manjoj meri prema kliničkim posledicama. Najviše se koristi podela koju je uveo Pessin sa saradnicima, na hemoragične infarkte (HI) i parenhimalne hematome (PH) (111). U ECASS studijama je korišćena pomenuta podela gde su HI i PH podeljeni u po dva podtipa na osnovu ekstenzije hemoragijskih promena na CT pregledu endokranijuma i efektu mase koji ostvaruju na okolno tkivo (Slika 1) (63,65).

SLIKA 1. Tipovi hemoragijske transformacije ishemijskog moždanog udara



Legenda:

HI1- izolovane tačkaste petehije; HI 2 -konfluentne petehije (obe bez mass efekta); PH1 - homogena lezija sa manjim mass efektom koji okupira manje od 30% infarktne jezgra; PH2 lezija koja zauzima više od 30% infarktne regije sa mass efektom, potencijalnom ekstenzijom hemoragije u ventrikule ili svaka hemoragija van mesta ishemijske.

Postoje različite definicije sICH koja je u NINDS studiji definisana prisustvom bilo kog tipa HT bez obzira na veličinu koja je povezana sa bilo kojim stepenom neurološkog pogoršanja (58). U ECASS studijama pogoršanje neurološkog deficita povezano sa HT je kvantifikovano kao pogoršanje od bar 4 poena na NIHSS skali, dok je po SITS MOST definiciji osim jasno definisanog pogoršanja neurološkog statusa, potrebno postojanje PH tip 2 (54,63,65).

Dosadašnji dokazi sugerišu da je postojanje PH2 tipa prediktor lošijeg kliničkog oporavka, dok uticaj ostalih tipova HT na oporavak nije dokazan (112–116).

Pojava PH izvan mesta ishemije se javlja kod oko 3% tromboliziranih pacijenata i za sada je nerazjašnjene patogeneze (54,117,118). Smatra se da mogu biti u korelaciji sa prethodnim postojanjem klinički nemih infarktinih lezija ili cerebralnom amiloidnom angiopatijom, dok je njihova povezanost sa konkomitantnim klinički nemanifestnim akutnim embolijskim infarktima ostaje spekulativna.

Simptomatska ICH se javlja kod 5-6% bolesnika lečenih reperfuzionom terapijom (bilo i.v. rTPA ili intraarterijskom terapijom) ili kod pacijenata na oralnoj antikoagulatnoj terapiji (56,58,106,119,120). Povezana je sa pojavom veoma lošeg ishoda i fatalna je u 50-80% slučajeva, te zbirna stopa izraženog morbiditeta i mortaliteta iznosi do 90%. Poštovanje protokla pri primeni IVT smanjuje rizik od sICH (121). Znaci i simptomi bolesnika sa sICH su slični kao kod spontane intrakranijalne hemoragije sa poremećajem stanja svesti, glavoboljom, povećanjem AP, pulsa, povraćanjem (115,122). Većina sICH se javlja unutar prva 24 h od primene IVT, najveći broj fatalnih unutar prvih 12h (122).

Faktori rizika za nastanak sICH se preklapaju sa prediktorima lošeg ishoda nakon AIMU (Tabela 3) (108,115,121,123).

TABELA 3. Faktori povezani sa povećanim rizikom za sICH nakon IVT
(124,125)

| | |
|--|--|
| Kliničke karakteristike | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Stariji pacijenti, visok NIHSS (iznad 22), ✓ Povišena telesna temperature, visok arterijski pritisak ✓ Hiperglikemija, nizak LDL holesterol ✓ Veliki teritorijalni AIMU (ACM, ACA, ACP, cerebelarni), embolijski AIMU |
| Prethoda antitrombotična terapija | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Antiagregaciona terapija ✓ Antikoagulatna terapija |
| Nalazi neuroradioloških procedura | |
| CT endokranijuma | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rani znaci ishemije u više od 1/3 vaskularne teritorije ✓ Inicijalno prisutvo fokalnog hipodenziteta, mass efekta i edema ✓ Leukoarajoza ✓ Velike regije hipoperfuzije na CT perfuziji |
| MR endokranijuma | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Veliki volume infarkta na DWI MR ✓ Niska ADC vrednost |
| Trombolitički tretman | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Posebno kod primene IVT nakon 6h od početka simptoma AIMU ✓ Konkomitantna primena antitrombotične terapije |

Pacijenti koji su pod najvećim rizikom za ovu potencijalno fatalnu komplikaciju najverovatnije već imaju velike šanse za nepovoljan ishod nakon AIMU, bez obzira na eventualni razvoj sICH. Samo je mali broj pacijenata ugrožen samom primenom IVT u odnosu na broj pacijenata koji imaju korist njene primene (126).

1.2.4.2. Ređe komplikacije nakon trombolitičke terapije

Angioedem se može javiti kod oko 1,3% do 5% bolesnika lečenih sa rTPA (127). Uočena je češća pojava angiodema kod bolesnika koji su na terapiji inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, zatim kod bolesnika sa infarktima frontalne i insularne regije (128,129). Često zahvata orolingvalnu regiju ispilateralno u odnosu na stranu slabosti

Opisani su i retki slučajevi životno ugrožavajućih komplikacija poput rupture miokardnog mišića ili aortne disekcije (130).

Pojava neželjenih sistemskih hemoragijskih komplikacija je opisana kod oko 1,6% tromboliziranih pacijenata (58). Osim što mogu da dovedu do potrebe za hirurškom intervencijom, potrebe za transfuzijom krvnim derivatima, povezane su i sa povećanim rizikom od cerebralne hipoperfuzije usled hipovolemije.

1.3. ISHOD BOLESNIKA NAKON ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Medijana vremena preživljavanja nakon AIMU iznosi između pet i 10 godina i uslovljena je težinom moždanog udara i karakteristikama samog pacijenta (131–134). Stopa mortaliteta je najveća u prvih mesec dana (16-23%) uz najveći uticaj težine indeksnog moždanog udara na smrtni ishod. Preživljavanje u petoj godini od prvog moždanog udara je oko 40%, od čega je čak polovina bolesnika onesposobljena i zavisna od tuđe pomoći.

Veliki broj faktora utiče na oporavak nakon moždanog udara, uključujući godine starosti kada se moždani udar desio, težinu moždanog udara, mehanizam nastanka moždanog udara, lokalizaciju infarkta, komorbiditete i postojanje komplikacija nakon AIMU. Intervencije poput rekanalizacione terapije, nege u Jedinicama za moždani udar i rehabilitacije nakon moždanog udara, mogu imati presudni uticaj na ishod nakon AIMU. Prognostički modeli koji su validirani za procenu ishoda nakon AIMU su obično ograničeni na procenu tromesečnog ishoda, dok se teško mogu primeniti na predikciju ishoda nakon godinu dana od AIMU (135–139).

Studije kojima se ispituje dugoročna prognoza nakon AIMU su retke. Većina njih je populaciona i uglavnom su fokusirane na ispitivanje stopa ranog (u prvih sedam i 30 dana od AIMU) i kasnog mortaliteta (nakon 30 dana od AIMU), a u manjoj meri ispituju funkcionalno stanje bolesnika u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, povratak na posao, zadovoljstvo oporavkom i kvalitetom života nakon AIMU (140–145).

1.3.1. Prediktori ishoda nakon AIMU

U akutnoj fazi AIMU, najsnažniji prediktori ishoda su inicijalna težina neurološkog deficita i godine starosti pacijenta. Oni su nezavisni prediktori ne samo funkcionalnog oporavka mesec dana nakon moždanog udara, već su podjednako važni prediktori i dugoročnog ishoda nekoliko godina nakon indeksnog AIMU (146).

Druge važne determinante ishoda obuhvataju mehanizam nastanka AIMU, komorbiditet, demografske karakteristike i komplikacije nakon moždanog udara.

1.3.1.1. Težina neurološkog deficita

Težina neurološkog deficita je najverovatnije najvažniji faktor koji utiče na kratkoročnu i dugoročnu prognozu nakon AIMU. Veliki infarkti sa teškim neurološkim deficitom su povezani sa lošim oporavkom za razliku od manjih AIMU (136,147–152). Težina neurološkog deficita je najčešće reprezentovana NIHSS skorom. Neurološki nalaz kod velikog moždanog udara u slivu ACM ima NIHSS skor >15 za infarkte u desnoj velikomoždanoj hemisferi, odnosno NIHSS skor veći od 20 za infarkte u levoj hemisferi.

U više studija je pokazano da je NIHSS skor dobar prediktor ishoda nakon AIMU (150,153–155). U studiji Adamsa i saradnika na uzorku od 1200 pacijenata kod kojih je zabeležen NIHSS skor u prva 24 sata od nastanka tegoba AIMU, svaki porast u NIHSS skor za jedan poen je smanjivao šansu za odličan oporavak nakon 3 meseca od AIMU za 17% (153). Nakon 3 meseca, proporcija bolesnika sa odličnim oporavkom koji su imali NIHSS skor između 7 i 10 odnosno između 11 i 15 je iznosila 46% odnosno 23%. Tako je NIHSS skor manji od 7 imao predikciju dobrog oporavka (samostalni), dok je skor veći od 15 bio povezan sa većom šansom za smrtni ishod i tešku onesposobljenost.

Asocijacija između vrednosti NIHSS skora i ishoda nakon AIMU nije strogo linerana, te iako je viši NIHSS skor najčešće povezan sa većim rizikom od težeg stepena onesposobljenosti treba uzeti u obzir da je i lokalizacije ishemijske važna odrednica ishoda (124). Dalje, postoje i sami nedostaci NIHSS skale gde su ispadi u neurološkom nalazu bez obzira na svoju težinu često podjednako skorovani, iako deficit poput oštećenja vida, govorne funkcije, umerene motorne slabosti i otežanog hoda ima mnogo veći uticaj na ishod (156). Postoji i problem niske senzitivnosti NIHSS skale u proceni težine AIMU kod bolesnika sa moždanim udarom u zadnjem vaskularnom slivu i u registrovanju pojedinih sindroma kod oštećenja nedominantne hemisfere (157–160).

Osim uticaja prijemnog NIHSS skora u predikciji oporavka nakon AIMU, važnu ulogu ima i registrovanje ranih promena neurološkog deficita, naročito kada se radi o ispitivanju ishoda tromboliziranih pacijenata. Kompletan oporavak neurološkog deficita u prva 24 sata je povezan sa odličnim oporavkom i smanjeom stopom letaliteta u prva tri meseca (64). Obrnuto, pojava ranog neurološkog pogoršanja je povezana sa većom šansom za lošiji ishod (161).

1.3.1.2. Godine starosti

Starija životna dob ima negativni uticaj na dugoročni oporavak bolesnika sa AIMU (136,149,150,162). Uticaj starosti na ishod nakon AIMU je prisutan bez obzira na težinu i lokalizaciju AIMU ili primenu trombolitičke terapije (162,163).

1.3.1.3. Nalazi neuroimaging metoda

Bitne odrednice ishoda nakon AIMU su i veličina i lokalizaciju AIMU. Moždani udar se može manifestovati blagim neurološkim deficitom, a da zapravo postoji mogućnost postojanja okluzije velikog krvnog suda i velikog perfuzionog deficita ili postojanja kapsularnog ili pontinog lakunarnog sindroma koji ukazuju na moguću progresiju moždanog udara i loš ishod (164–166).

1.3.1.3.1. Volumen infarkta

Volumen infarkta u AIMU se može koristiti kao prediktor ishoda (166). Za ishemije prednjeg vaskularnog sliva, volumen infarkta je nezavistan prediktor tromesečnog oporavka, zajedno sa težinom neurološkog deficita i godinama starosti (167,168). Ovi rezultati se teže mogu primeniti kod AIMU zadnje lobanjske jame, gde mali moždani udar može da da težak neurološki deficit (169).

1.3.1.3.2. Lokalizacija AIMU

Prognoza nakon AIMU može da varira i u zavisnosti od zahvaćenosti pojedinih vaskularnih teritorija.

Akutna okluzija unutrašnje karotidne arterije, bazilarne arterije ili velikog intrakranijalnog krvnog suda je povezana sa lošijim ishodom (170–172). Totalna zahvaćenost prednje cirkulacije ili moždani udar zadnje cirkulacije su takođe povezani sa lošijim ishodom (173). Moždane udare sa zahvatanjem insularne regije karakteriše povećana stopa mortaliteta koja je najverovatnija posledica gubitka autonomne regulacije i sklonosti ka širenju infarktne lezije u slučaju postojanja okluzije velikog krvnog suda (174–176). Moždani udar u regiji kapsule interne je povezan sa lošijim oporavkom motorne funkcije ruke godinu dana nakon AIMU u odnosu na ishemije slične veličine lokalizovane u koroni radijati ili motornom korteksu (165). Kada je reč o infarktima na granici vaskularnih slivova („borderzone“ infarkti)

i njihovom ishodu, podaci su konfliktni i limitirani. Neke studije ističu da su ovi infarkti udruženi sa blažim inicijalnim neurološkim deficitom i dobrim oporavkom dok druge navode težak neurološki deficit i loš oporavak ovih bolesnika (177,178).

Pored volumena i lokalizacije ishemije i drugi faktori poput slabo razvijene mreže kolateralne cirkulacije, razvoja cerebralnog edema, prisutva izraženih ranih znakova ishemije na inicijalnom CT pregledu i hiperdenznog arterijskog znaka mogu uticati na loš ishod (179,180).

1.3.1.4. Etiologija moždanog udara

Etiologija, odnosno mehanizam nastanka AIMU može u velikoj meri uticati na prognozu nakon AIMU (181). Tako pacijenti sa lakunarnim AIMU imaju bolju prognozu unutar jedne godine od nastanka AIMU dok se dugoročna prognoza bitno ne razlikuje u odnosu na nelakunarne AIMU (182–185). Pacijenti sa kardioembolizacijom ili aterosklerozom velikog krvnog suda imaju tendenciju ka lošijoj prognozi u odnosu na druge tipove AIMU (186–188). Osim što pomenuti pacijenti često imaju inicijalno težak neurološki deficit, sklonost ka recidiviranju moždanih udara kardiomebolijske geneze kao i moždanih udara nastalih na terenu hemodinamski značajne stenozе krvnog sudova, značajno doprinosi lošijem ishodu.

1.3.1.5. Postojanje komorbiditeta

Brojna komorbidna stanja doprinose lošijem ishodu nakon AIMU. Neki od njih su aatrijalna fibrilacija (189,190), malignitet (191), akutni koronarni sindrom, srčana dekompenzacija (192), demencija, postojanje funkcionalne zavisnosti pre AIMU (148), dijabetes melitus, hiperglikemija u akutnoj fazi moždanog udara (193), leukoarajoza (194), bubrežna insuficijencija (195), pothranjenost (196,197).

1.3.1.6. Uticaj razlike u polu na ishod

Konfliktni podaci postoje kada je u pitanju uticaj pola na ishod nakon AIMU. Prema pojedinim studijama žene imaju lošiji ishod nakon AIMU, dok u drugim studijama ta razlika nije nađena (188,198–200). U sistematskom prikazu Galla i saradnika je pokazano da razlike

u polu perzistiraju i nekoliko godina nakon AIMU i da žene imaju lošiji funkcionalni oporavak i kvalitet života nekoliko godina nakon AIMU (201). Postojanje ovih razlika se objašnjava težom kliničkom prezentacijom AIMU kod žena, povećanim komorbiditetom i starijom životom dobi u odnosu na muškarce u vreme javljanja AIMU. U pogledu efikasnosti primene trombolitičke terapije kod žena, rezultati dosadašnjih studija ukazuju da je ona bar podjednako efikasna, ako ne i efikasnija kod žena u odnosu na muškarce (202,203).

1.3.1.7. Uticaj socioekonomskog statusa na ishod

Niži nivo edukacije i manji prihodi kao markeri socioekonomskog statusa su povezani sa lošijim ishodom (204–208). Niži socioekonomski status je povezan sa lošijim kvalitetom života pet godina nakon AIMU (144,145). Ostaje nejasno da li lošiji socioekonomski status nezavistan prediktor lošeg ishoda ili je povezan sa povećanom šansom za izraženiji komorbiditet (209,210).

1.3.2. Komplikacije moždanog udara i njihov uticaj na ishod

Komplikacije nakon moždanog udara su česte i mogu se javiti kako u akutnoj fazi AIMU tako i tokom rehabilitacije nakon AIMU (211–219). Procenat bolesnika koji razvije jednu ili više komplikacija nakon AIMU tokom prvog meseca varira od 24% do čak 95% (220,221). Oko 50% smrtnih ishoda nakon AIMU su posledica nastalih komplikacija. Podaci iz literature govore da su direktni efekti samog AIMU odgovorni za većinu smrtnih ishoda u prvoj nedelji nakon AIMU a da su komplikacije osnovni uzrok mortaliteta u daljem toku (220,222).

Komplikacije nakon moždanog udara se mogu podeliti u sledeće kategorije (211,212,217,222):

1. Neurološke komplikacije

Cerebralni edem, ponavljani moždani udar, epileptički napadi, poremećaj spavanja, glavobolja, centralni bolni sindrom

2. Neuropsihijatrijske komplikacije (delirijum, depresija, anksioznost, umor)

3. Sistemske (somatske) komplikacije

- a. Kardiološke komplikacije

- b. Komplikacije koje nastaju kao posledica nepokretnosti
 - i. Respiratorne komplikacije, infekcije disajnih puteva, urinarnog trakta i druge vrste infekcija, sistemsko krvarenje, dehidracija, venski tromboembolizam, padovi, pojava dekubitalnih promena, bolni sindrom.

1.3.2.1. Neurološke komplikacije

Neurološke komplikacije su najčešće u akutnoj fazi AIMU (161,212,223,224). Rane neurološke komplikacije uglavnom pogađaju pacijente sa teškim AIMU i dovode do povećanog morbiditeta i mortaliteta. Mehanizam ranog neurološkog pogoršanja je heterogen i uključuje ekstenziju infarkta u okolno hipoperfundovano tkivo, progresivni razvoj cerebralnog edema, povećanje intrakranijalnog pritiska i HT infarkta.

1.3. 2.1.1. Rekurentni AIMU

Rizik od ponovnog moždanog udara je 10% u prvoj nedelji, potom je pojava rekurentnog cerebrovaskularnog događaja u prvom mesecu oko 4% i prvoj godini (12%) nakon indeksnog AIMU ili TIA (225–227). Nakon toga rizik je manji, oko 5% godišnje (slično riziku za koronarni događaj). Najvažniji faktori rizika za pojavu rekurentnog AIMU uključuju stariju životnu dob, prethodni AIMU, dijabetes melitus, atrijalnu fibrilaciju, pušenje, karotidnu stenozu (212,225,228,229). Rekurentni moždani udar desetostruko povećava šanse za pojavu teške onesposobljenosti i smrtnog ishoda nakon inicijalnog AIMU (215,220). Rano ispitivanje i lečenje kod TIA i blagog AIMU dovodi do redukcije rekurentnog AIMU sa 10,3% na 2,1% (230,231). Analogno tome, može se smatrati da se rekurentni moždani udar javlja kao posledica nedovoljne sekundarne prevencije, te je opravdano traganje za pravim uzrokom AIMU, posebno u slučaju sumnje na postojanje simptomatske stenozе i atrijalne fibrilacije.

1.3. 2.1.2. Epileptički napadi nakon AIMU

Cerebrovaskularne bolesti su najčešći uzrok stečene epilepsije u populaciji starijih (232). Epileptički napadi nakon moždanog udara čine 11% svih epilepsija, 22% uzroka epileptičkih statusa i 55% novodijagnostikovanih epileptičkih napada među starijom populacijom. Ukupna incidencija epileptičkih napada nakon moždanog udara je 5-67% i zavisi od tipa, težine, lokalizacije moždanog udara i perioda praćenja (232–236). Epilepsija

(pojava rekurentnih napada) se razvija kod svega 2,5 do 5% pacijenata nakon AIMU (234,237). Napadi nakon moždanog udara se klasifikuju kao rani ako se jave unutar prve nedelje od nastanka moždanog udara i kasne napade koji javljaju nakon toga (238,239). Distinkcija između ranih i kasnih napada je bitna zbog dalje odluka o potrebi lečenja specifičnom antiepileptičnom terapijom i njenom trajanju. Rani napadi se dovode u vezu sa biohemijskom disfunkcijom na nivou ćelije koja dovodi do električne ekscitabilnosti tkiva, dok se kasni napadi dovode u vezu sa postojanjem glioze i ožiljavanja. Faktori rizika za nastanak epileptičkih napada obuhvataju velike kortikalne infakte, multiple infarkte, embolijske infarkte, teške AIMU, udruženost sa hemodinamskim i metaboličkim poremećajima (235,239). Posebno je važno blagovremeno prepoznavanje nekonvulzivnih napada koje je često nemoguće bez pratećeg elektroencefalogramskog pregleda, a povezano je sa mogućnošću ostavljanja trajnih oštećenja moždanog parenhima (212). Pacijenti sa ranim napadima imaju šansu za pojavu rekurentnih napada od 16%, a u slučaju kasnih napada oko 50%.

1.3.2.2. Neuropsihijatrijske komplikacije nakon AIMU

1.3.2.2.1. Delirijum nakon AIMU

Pojava delirijuma, karakterisana poremećajem stanja svesti i pažnje uz pojavu dezorganizovanog mišljenja je još jedna potencijalna komplikacija povezana sa akutnom fazom AIMU (240). Javlja se u 13 do 48% bolesnika u prvoj nedelji od nastanka AIMU (241–244). Patofiziologija nastanka delirijuma nakon AIMU nije u potpunosti razjašnjena i dovodi se u vezu sa promenama u koncentraciji neurotransmitera, nespecifičnom stresnom reakcijom i aktivacijom hipotalamopituitoadrenalne osovine (240,242). Kao faktori rizika za nastanak delirijuma navode se starija životna dob, težak AIMU, postojanje negleka, oštećenja vida, lezije talamusa i kaudatnog nukleusa, prethodno postojanje kognitivnog oštećenja, metabolički poremećaji i infekcija (240,241). Pojava delirijuma nakon AIMU produžava trajanje hospitalnog lečenja, povećava rizik za kasniji nastanak demencije i povećava šansu za pojavu smrtnog ishoda ili institucionalizaciju nakon AIMU (240,243).

1.3.2.2.2. Depresija

Depresija nakon AIMU ima visoku prevalencu od do 60% i negativan uticaj na ishod nakon AIMU (245,246). Faktori rizika za razvoj depresije nakon moždanog udara su težina

neurološkog deficita, postojanje onesposobljenosti, postojanje prethodnog kognitivnog oštećenja i anksioznosti (246–248). Sa druge strane, depresija je nezavistan prediktor lošeg funkcionalnog oporavka nakon AIMU što otkriva začarani krug odnosa postojanja depresije nakon AIMU i funkcionalne onesposobljenosti (245). Pored funkcionalne onesposobljenosti, depresije nakon AIMU povećava šansu i za lošiji kvalitet života nakon AIMU (245,247–249).

1.3.2.3. Somatske komplikacije nakon AIMU

Somatske komplikacije se javljaju kod oko 60% bolesnika nakon AIMU (kod čak do 94% bolesnika sa teškim moždanim udarom. U prvih nekoliko dana od AIMU se najčešće javljaju respiratorne komplikacije i kardiološki poremećaji, dok se venski tromboembolizam, pojava urinarnih i drugih infekcija, dekubitusi i padovi javljaju u daljem toku.

1.3.2.3.1. Respiratorne komplikacije

U respiratorne komplikacije spadaju: pneumonija, neurogeni plućni edem, hiposaturacija, sleep apnea i pojava patoloških obrazaca disanja. Pneumonija je jedna od najčešćih respiratornih komplikacija nakon AIMU. Javlja se kod 5-9% bolesnika, češća je kod onih koji zahtevaju lečenje u Jedinicama intenzive nege, intubaciju, mehaničku ventilaciju i plasiranje nazogastrične sonde, kada se javlja u značajno većem procentu (25-44%) (211,216,250–253). Najčešći uzrok je uzrok febrilnosti u akutnoj fazi AIMU i najčešća somatske komplikacija u periodu od dve do 4 nedelje nakon infarkta. Pacijenti sa pneumonijom izazvanom AIMU imaju veći mortalitet i lošiji ishod u odnosu na pacijente bez pneumonije (216,254). Pneumonija je najčešći dijagnostikovani razlog ponovnog prijema u bolnicu bolesnika sa AIMU u prvih pet godina od AIMU (255,256). Rizik za razvoj nozokomijalne pneumonije nakon AIMU imaju stariji pacijenti, oni sa disfagijom, teškom invalidnošću, lečeni u Jedinicama intenzivne neurološke nege i oni koji zahtevaju mehaničku ventilaciju (251).

1.3.2.3.2. Kardiološke komplikacije

Kardiološke komplikacije su česte nakon moždanog udara. Ponekad je teško razgraničiti da li su kardiološki poremećaji nastali kao posledica AIMU ili se javljaju nezavisno od njegove pojave ili su pak uzrok AIMU kao što je slučaj sa pojavom aritmija poput AF. Kardiološke komplikacije i poremećaji koji se susreću kod pacijenata sa AIMU su

brojni: infarkt miokarda, povećanje kardiospecifičnih enzima, abnormalnosti EEG nalaza (produženje QT interval, abnormalnosti T talasa, promene ST segmenta, Q I U talasi, rana repolarizacija), pojava aritmija. Ozbiljni kardiološki događaji i smrt uzrokovana kardiološkim oboljenjem unutar tri meseca nakon AIMU se javljaju kod 19% bolesnika i najčešći razlozi su infarkt miokarda, srčana dekompenzacija, ventrikularne aritmije (tahikardija ili fibrilacija) (211,257). Istorija srčane slabosti, težak AIMU, produženje QT intervala i prisustvo ventrikularnih ekstrasistola na EKGu su nezavisni faktori rizika za pojavu ozbiljnih kardioloških komplikacija nakon AIMU.

1.3.2.3.3. Venski tromboembolizam

Pojava venskog tromboembolizma je smanjena korišćenjem odogovarajućih preventivnih mera u vidu kombinovanog korišćenja preventivne antikoagulatne terapije i pneumatske intermitetne kompresije (215,216). Rizik za pojavu venskog tromboembolizma su starija životna dob, prisustvo teške pareze, dehidratacija. Plućna embolija je važan uzrok mortaliteta u prvim nedeljama od AIMU te je odgovarajuća profilaksa neophodna.

1.3.2.3.4. Urinarne infekcije

Urinarne infekcije su česte nakon AIMU i javljaju se i kod jedne trećine pacijenata, posebno u slučaju postojanja onesposobljavajućeg AIMU, sa pojavom inkontinencije i plasiranim urinarnim kateterom, starijih osoba i osoba ženskog pola (221,258). Negativan uticaj urinarnih infekcija na ishod bolesnika sa AIMU je najčešće udružen sa težinom neurološkog deficita (258).

1.3.2.3.5. Gastrointestinalno krvarenje

Gastrointestinalno krvarenje koje se javlja kod oko 3% bolesnika sa AIMU može imati značajan negativan uticaj na ishod nakon moždanog udara (259,260). Najčešće nastaje usled formiranja stres ulkusa duodenuma sa posledičnim krvarenjem. Povezano je sa češćom pojavom rekutetnih AIMU, venskog tromboembolizma i infarkta miokarda, najverovatnije usled razvoja hemodinamske nestabilnosti, potrebe za hirurškom intervencijom i ukidanjem antitrombotične terapije (260). Prediktori za pojavu gastrointestinalnog krvarenja nakon AIMU su težina neurološkog deficita, sepsa, renalna i hepatična insuficijencija, prethodna istorija ulkusne bolesti, dok nije dokazana veza između primene antiagregacione terapije niti

preventivne primene H-2 antagonista u akutnoj fazi moždanog udara i pojave gastrointestinalnog krvarenja (259,260).

1.3.2.3.6. Druge somatske komplikacije

Pojava padova i preloma je najčešća u prvoj godini od AIMU, čak i do sedam puta češća u odnosu na opštu populaciju (214). Visok rizik od padova imaju pacijenti sa otežanim hodom, pojavom epileptičkih napada, neglektom, kognitivnim oštećenjem i oni koji u svojoj terapiji imaju lekove sa sedativnim efektom. Mogućnost preloma (najčešće preloma kuka) se potencira osteopenijom na terenu produžene imobilnosti koja je izazvana moždanim udarom. Pojava padova povećava rizik za nepovoljan ishoda nakon AIMU (nesposobnost, smrtni ishod) (214,250).

Bolni sindrom se javlja kod oko 1/3 pacijenata sa AIMU i to najčešće u vidu pojave muskuloskeletnog bola ekstremiteta (najčešći na hemiparetičnoj strani i zahvatanjem zgloba ramena) i glavobolje tenzionog tipa koji mogu u značajnoj meri narušavati obavljanje svakodnevnih aktivnosti (212).

Pojava dekubitalnih rana nije retkost obzirom na čestu nepokretnost i prisustvo inkontinencije nakon AIMU, te je potrebno sprovesti odgovarajuće preventivne mere u vidu rane mobilizacije i nutricije kako bi se sprečila ova komplikacija (250).

1.3.3. Uloga skala u predikciji ishoda nakon AIMU

Poslednjih godina pojavio se veliki broj skala za predikciju ishoda nakon moždanog udara. Pojedine skale su dizajnirane za predikciju ishoda svih pacijenata sa AIMU, dok su neke fokusirane na ishod bolesnika nakon primene trombolitičke terapije i procenu rizika za pojavu ICH (Tabela 4) (62,261–264). Prediktivne skale su u velikoj meri proistekle iz rezultata RKS i opservacionih studija o bezbednosti i efikasnosti primene trombolitičke terapije. Većina je validirana za procenu tromesečnog ishoda, dok je ASTRAL skor validiran i u proceni petogodišnjeg ishoda (265).

TABELA 4. Skale za predviđanje predikciji ishoda nakon moždanog udara

| Skala | Komponente | Mera ishoda |
|------------------------------|--|---|
| „Stroke-TPI“ (266) | Godine, pol, DM, NIHSS skor, prethodni AIMU, SBP, OTT | Predviđanje šansi za povoljan ili katastrofičan ishod (smrt ili teška onesposobljenost) nakon 3 meseca |
| „iScore“ (148) | Godine, pol, pušenje, postojanje funkcionalne zavisnosti pre indeksnog AIMU, AF, kongestivno srčano popuštanje, prethodni IM, malignitet, HBI sa dijalizom, glikemija pri prijemu, težina AIMU, tip AIMU | Procena mortaliteta nakon 30 dana i procena funkcionalne onesposobljenosti (mRS 3-5) na kraju hospitalizacije kod pacijenata hospitalizovanih zbog AIMU |
| DRAGON (267) | Godine, mRS pre AIMU, hiperdenzni znak ACM ili rani znaci ishemijske na inicijalnom CT pregledu, inicijalna glikemija, NIHSS skor, OTT | Tromesečni funkcionalni oporavak nakon primene IVT (povoljan ishod mRS 0-2 nakon 3 meseca) |
| SPAN-100 (268) | Godine, NIHSS skor | Tromesečni povoljan ishod (mRS 0-2) Rizik za pojavu ICH nakon IVT |
| ASTRAL (269) | Godine, NIHSS skor, vreme od početka tegoba do prijema, prisustvo poremećaja stanja svesti, oštećenje vidnog polja, glikemija pri prijemu | Tromesečni funkcionalni oporavak bolesnika sa AIMU koji su evaluirani u Urgentnoj ambulanti, eksterno validiran za trombolizirane pacijente |
| THRIVE (270) | Godine, NIHSS skor, Arterijska hipertenzija, Dijabetes melitus, Atrijalna fibrilacija | Funkcionalni oporavak nakon IVT Rizik za pojavu ICH nakon primene IVT |

1.3.4. Stepen funkcionalnog oporavka nakon AIMU

Ukoliko ne postoje komplikacije moždanog udara, u prvih sedam dana od nastanka AIMU se beleži umereno ali konstantno poboljšanje neurološkog nalaza (271). Najveći deo oporavka se dešava u prvih 3 do 6 meseci od AIMU, mada se neki pacijenti oporavljaju i do 18 meseci od AIMU (272–276). Zadovoljavajući funkcionalni oporavak u prvih tri do 6

meseci nakon AIMU je pozitivan prediktor dugoročnog preživljavanja nakon AIMU (132,277,278).

Funkcionalna nesposobnost i motorno oštećenje i dalje predstavljaju važne odrednice oporavka nakon AIMU te je poboljšanje motorne funkcije jedan od glavnih ciljeva lečenja i rehabilitacije nakon AIMU (279). Najveći oporavak se registruje u prvim nedeljama nakon AIMU sa dostizanjem platoa nakon uzlazne krive oporavka (280). Vremenski okviri i stepen oporavka motorne funkcije zavise od specifičnosti svakog deficita, ali se po pravilu blaži deficit oporavlja brže i u većoj meri u odnosu na teži deficit (272,281). Pacijenti koji mogu da održavaju stabilan balans sedenja i koji mogu da izvedu kontrakciju mišića paretične noge unutar prvih 72 sata od AIMU imaju šansu za samostalan hod od 98% 6 meseci nakon AIMU (282).

Vremenski sled oporavka govora kod postojanja afazičnih smetnji je sličan onome kod oporavka motorne funkcije (283–286).

Disfagija se javlja kod oko 50% bolesnika sa AIMU u ranoj fazi (287). Funkcija gutanja se obično popravlja tokom vremena (287,288). Oko 6% bolesnika koji su započeli rehabilitacioni tretman dolazi u rehabilitacionu ustanovu sa sondom (288). Kod oko jedne trećine bolesnika funkcija gutanja se oporavi do završetka rehabilitacije, a kod većine preostalih pacijenata unutar jedne godine od AIMU (289). Manje šansi za uspostavljanje normalne funkcije gutanja imaju pacijenti sa bilateralnim supratentorialnim lezijama i oni sa ishemijskom u zadnjem vaskularnom slivu.

Oštećenje senzibiliteta ima 65 do 94% bolesnika sa AIMU (290). Povezano je sa redukovanom mobilnošću i većim stepenom zavisnosti u svakodnevnom funkcionisanju. Pacijenti kod kojih je zahvaćen spinotalamički ili trigeminotalamički put mogu razviti centralni bolni sindrom (219).

Homonimna hemianopsija nosi sa sobom veliko opterećenje za invaliditet. Kada je izazvana moždanim udarom, ima najmanju stopu spontanog punog oporavka u poređenju sa hemianopsijom druge etiologije. Pacijenti sa izolovanom hemianopsijom su obično isključeni iz studija o primeni trombolitičke terapije. Analizom 72 pacijenta sa izolovanom homonimnom hemianopsijom lečenih sa IVT, uočen je trend oporavka kod 40 bolesnika (56%) i kompletan oporavak kod 19 (26%) bolesnika u prvih sedam dana od primene IVT (291). Oporavak hemianopsije tri meseca nakon AIMU se ne očekuje. Modaliteti rehabilitacije su skromni, te je od velike važnosti lečenje u akutnoj fazi moždanog udara.

1.3.5. Druge mere ishoda nakon moždanog udara

U mnogim studijama je „zadovoljavajuć oporavak“ zasnovan na podacima o tome da li je pacijent nakon moždanog udara otišao kući i da li je samostalno pokretan dok se često zanemaruju povratak na posao, pridržavanje prepisanoj terapiji za sekundarnu prevenciju novog vaskularnog događaja, učestvovanje u socijalnim aktivnostima, zadovoljstvo oporavkom i kvalitet života nakon AIMU

1.3.5.1. Povratak na posao nakon moždanog udara

Moždani udar nije bolest koja je rezervisana samo za populaciju starijih osoba, već se oko jedne petine svih AIMU javlja u populaciji mladih odraslih i osoba srednjih godina, odnosno u populaciji radno sposobnog stanovništva (3). Oko polovina bolesnika koji su preživeli AIMU se vrati nekoj vrsti zaposlenja, dok jedna trećina nije sposobna da funkcioniše bez pomoći druge osobe (292).

1.3.5.2. Pridržavanje terapiji nakon AIMU

Strategije u smanjenju sve većeg globalnog opterećanja moždanim udarom se ne odnose samo na primarnu prevenciju i lečenje faktora rizika za nastanak moždanog udara, već obuhvataju i lečenje bolesnika koji su već imali AIMU, u cilju prevencije novih vaskularnih događaja (38). Rekurentni moždani udar se javlja kod 30% bolesnika i kada se desi često je teži, dovodi do većeg stepena deficita, češćeg smrtnog ishoda i povećava troškove lečenja u odnosu na inicijalni MU (228,293). Rezultati meta analiza pokazuju da je petogodišnji rizik od rekurentnog moždanog udara 26,4%, a nakon 10 godina 39,2% (228). Preventivne mere u vidu uzimanja terapije za sekundarnu prevenciju, zdrav način života, sa odgovarajućim načinom ishrane i fizičkom aktivnošću značajno sprečavaju nastanak novih vaskularnih događaja (293). Nažalost, svega 50% bolesnika koji boluju od neke hronične bolesti uzima terapiju koja im je predložena (294). Dugoročno pridržavanje terapiji kod preživelih nakon AIMU je često nisko (45 do 90% bolesnika se pridržava terapiji nakon AIMU) uprkos dokazima da smanjuje šansu za novi AIMU (295–297).

1.3.5.3. Kvalitet života nakon AIMU

Kada se oporavak nakon moždanog udara procenjuje samo na osnovu oporavka neurološkog deficita, obično postoji rizik za potcenjivanje drugih problema koje ovi bolesnici mogu imati u obavljanju svakodnevnih životnih aktivnosti (298,299). Moždani udar dovodi do značajnog pada u kvalitetu života, čak i u slučaju nepostojanja izraženog neurološkog deficita. Stoga je neophodno sagledati kompletno psihofizičko stanje pacijenta koji je preživeo moždani udar uzimajući u obzir i procenu stepena neurološkog oporavka ali i subjektivnu percepciju simptoma i znakova obolelih, izraženu kroz zdravljem uslovljen kvalitet života (HRQoL - *Health related quality of life*). Determinante HRQoL nakon moždanog udara su brojne (300). Tako se navodi niži kvalitet života nakon moždanog udara u starijoj populaciji i kod osoba ženskog pola, kod osoba sa postojanjem izraženijeg komorbiditeta i udruženošću sa većim brojem vaskularnih faktora rizika, umora, depresije, anksioznosti, kod gubitka posla i ograničenosti u socijalnom funkcionisanju. Moždani udar često ostavlja specifična oštećenja poput poremećaja govorne funkcije, oštećenja vida, poremećaja gutanja, sfinkterijalnih smetnji i seksualne disfunkcije, te su razvijene za moždani udar specifične skale i uputnici kojima se testira kvalitet života bolesnika nakon moždanog udara (*Stroke Impact Scale-SIS, Stroke Specific Quality of Life Scale-SSQoL*) (298,301,302).

1.3.6. Uticaj trombolitičke terapije na dugoročnu prognozu bolesnika sa AIMU

Intravenska trombolitička terapija (IVT) je efikasna i bezbedna terapija u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU), primenjena u prva 4,5 sata od početka simptoma (65). Primena trombolitičke terapije je povezana sa boljim funkcionalnim oporavkom tri meseca nakon AIMU, ali ostaje nejasno da li ima uticaj na preživljavanje i održavanje povoljnog efekta na funkcionalni oporavak tokom dužeg perioda praćenja. Velike randomizovano kontrolisane studije (RKS) kao i većina opservacionih studija su uglavnom ispitivale efikasnost trombolitičke terapije praćenjem kliničkog oporavka u prva tri meseca od nastanka AIMU, dok su podaci o prognozi nakon 12 i više meseci i dalje oskudni (37,60,303,304). Tako je od 12 završenih RKS o efikasnosti IVT, u 10 studija praćen oporavak bolesnika u periodu od tri meseca, u dve studije nakon 6 meseci i samo u jednoj studiji nakon 12 meseci (36,303,305).

Dalje, podaci o uticaju trombolitičke terapije na celokupno funkcionisanje bolesnika, povratak svakodnevnim uobičajenim i radnim aktivnostima, zadovoljstvo oporavkom i kvalitet života kao važnim odrednicama ishoda nakon AIMU, takođe nedostaju.

Studija IST-3 je objavila rezultate 18-mesečnog praćenja funkcionalnog oporavka i kvaliteta života bolesnika lečenih IVT (303). U studiji je ukazano da postoje dokazi da IVT ne utiče bitnije na preživljavanje ali da značajno utiče na poboljšanje funkcionalnog oporavka i kvaliteta života u grupi bolesnika koja je dobila trombolitičku terapiju u odnosu na grupu bolesnika u kojoj ona nije bila primenjena i da se pomenuti efekti održavaju tokom perioda praćenja od 18 meseci. Nedavno su objavljeni i rezultati nekoliko opservacionih studija o kasnoj prognozi bolesnika nakon primene trombolitičke terapije (304,306,307). Rezultati sugerišu da se povoljan efekat IVT na funkcionalni oporavak održava i nakon vremena praćenja do sedam godina, bez bitnijeg efekta na preživljavanje.

2. CILJ RADA

Ciljevi rada su:

- 1) Utvrditi da li se povoljan terapijski efekat trombolitičke terapije održava i nakon jedne ili više godina od AIMU procenjeno kroz:
 - Preživljavanje bolesnika
 - Stepen funkcionalnog oporavka bolesnika
 - Povratak na posao
 - Celokupno funkcionisanje bolesnika u svakodnevnim aktivnostima (okolnosti u kojima živi, zadovoljstvo oporavkom i kvalitetom života)
- 2) Utvrditi prediktore povoljnog dugoročnog ishoda bolesnika sa AIMU
- 3) Utvrditi prediktore smrtnog ishoda bolesnika sa AIMU u dugoročnom praćenju
- 4) Utvrditi razloge iz kojih trombolitička terapija nije primenjena u kohorti netromboliziranih bolesnika

3. METODOLOGIJA

Sprovedena je prospektivna opservaciona studija o dugoročnoj prognozi u kohorti bolesnika sa AIMU lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom i kohorti bolesnika sa AIMU koji su lečeni standardnim merama lečenja u Jedinici za moždani udar na Odeljenju urgentne neurologije Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Istraživanje je sprovedeno uz dozvolu Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3. 1. ISPITANICI

U periodu od februara 2006. godine do januara 2013. godine, u Jedinici za moždani udar Odeljenja urgentne neurologije Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije je lečen 951 pacijent sa AIMU čiji su simptomi počeli manje od 24 sata od prijema. Od ovih bolesnika, njih 286 je lečeno intravenskom trombolitičkom terapijom. Lečenje trombolitičkom terapijom je sprovedeno prema važećim vodičima u prva 4,5 sata od početka simptoma (za pacijente primljene do januara 2009. godine vremenski prozor za primenu IVT je bio 3 sata) kod bolesnika sa hemisfernim infarktom i do 12 sati od početka simptoma za infarkte zadnjeg sliva (25,26,97,308). Bolesnici koji nisu trombolizirani su lečeni od prvog ili ponovnog moždanog udara čiji su simptomi nastali ne duže od 24 sata pre prijema u JMU. Svaki netrombolizirani bolesnik je bio uparen prema polu, starosti (± 2 godine) i inicijalnoj težini neurološkog deficita izraženoj pomoću NIHSS skale (± 2 poena NIHSS skale) bolesniku iz grupe tromboliziranih. Svi pacijenti, nezavisno od primene IVT su dobijali odgovarajuću antitrombotičnu terapiju (antiagregacioni preparati ili antikoagulansi) u cilju sekundarne prevencije novog vaskularnog događaja, preventivnim dozama parenteralnih antikoagulanasa u slučaju postojanja nepokretnosti i terapiju za udružena oboljenja. Započinjanje antitrombotične terapije kod tromboliziranih bolesnika je odlagano do isteka prva 24 sata od IVT, za razliku od bolesnika koji nisu trombolizirani kod kojih ona primenjena odmah po prijemu ukoliko nije bilo kontraindikacija.

3.1.1. Inkluzioni kriterijumi

Inkluzioni kriterijumi u studiju su bili:

- 1) Odsustvo komorbiditeta koji bi bitno uticao na ishod (kao što je postojanje diseminovane maligne bolesti ili terminalne faze bubrežne insuficijencije)
- 2) Postojanje funkcionalne nezavisnosti pre indeksnog moždanog udara (izražen pomoću mRS 0-1) (309)
- 3) Dostupnost informacija o dugoročnoj prognozi.

Nakon primene navedenih kriterijuma ukupno je analizirano 259 tromboliziranih bolesnika i 259 netromboliziranih bolesnika sa AIMU.

3.2. METODE ISTRAŽIVANJA

Svi pacijenti koji su lečeni trombolitičkom terapijom su deo prospektivnog, multicentričnog, otvorenog, opservacionog SETIS (Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke) registra koji prati efikasnost i bezbednost primene intravenske trombolitičke terapije na teritoriji Srbije (203). Za potrebe ovog istraživanja korišćeni su podaci o sociodemografskim i kliničkim karakteristikama tromboliziranih bolesnika (Prilog 1). Podaci o sociodemografskim i kliničkim karakteristikama netromboliziranih pacijenata su dobijeni iz Registra Jedinice za moždani udar baziranim na istorijama bolesti bolesnika i izveštajima redovnih kontrolnih neuroloških pregleda.

Svim bolesnicima je urađen inicijalni CT endokranijuma i ponovni CT i/ili MR pregled endokranijuma posle najmanje 24h od nastanka simptoma. Kod većine bolesnika je evaluiran vaskularni status krvnih sudova glave i vrata nakon prijema, primenom ultrazvučnih metoda i u selekcionisanim slučajevima pomoću MR i CT angiografskih tehnika. Etiologija

AIMU je ustanovljena pomoću niza selektivnih dijagnostičkih procedura u zavisnosti od same kliničke prezentacije i sumnje na određeni uzrok AIMU (holter EKG, transtorakalni i/ili transezofagealni ehokardiografski pregled, detaljni koagulacioni testovi, genetska testiranja, imunoserološki testovi i drugo). Većina dijagnostičkih procedura je izvedena u laboratorijama i kabinetima Kliničkog centra Srbije.

3.2.1. Definisane obeležja posmatranja koji su korišćeni u istraživanju

Prikupljeni su sledeći podaci:

- 1) Osnovne sociodemografske karakteristike bolesnika
 - a. Pol
 - b. Godine starosti u trenutku nastanka AIMU
 - i. kao kontinuirana varijabla
 - ii. kategorisana u grupu bolesnika starijih od 70 godina i grupu mlađih odraslih bolesnika (≤ 45 godina)
 - c. Bračni status (samac/u braku)
 - d. Zaposlenost neposredno pre moždanog udara (zaposlen/nezaposlen/u penziji) i tip posla koji obavlja (kancelarijski/fizički)
 - e. Step en edukacije izražen kroz godine školovanja (do ≤ 12 godina za ispitanike sa najviše završenom srednjom školom i ≥ 14 godina školovanja za ispitanike sa višim i visokim obrazovanjem)
- 2) Inicijalna težina neurološkog deficita izražena pomoću NIHSS skora (Prilog 2) pri prijemu (310,311). NIHSS je 13- delni sistem merenja koji integriše komponente

neurološkog pregleda (stanje svesti, kranijalne nerve, motorni, senzorni i cerebelarni deficit, govorni poremećaj i neglekt). Težina AIMU, izražena ovom rastućom skalom od 0 (normalan nalaz) do 42, je podeljena u tri grupe : manji neurološki defiiit ($\text{NIHSS} \leq 7$) , umeren ($\text{NIHSS} 8 \text{ do } 15$) i težak deficit ($\text{NIHSS} > 15$).

- 3) Vrednost NIHSS skora nakon 24 sata od prijema u JMU sa posebnim akcentom na postojanje redukcije ili pogoršanja neurološkog deficita u odnosu na prijem
 - a. Smanjenje NIHSS skora na nulu ili za minimum 8 poena
 - b. Pogoršanje NIHSS skora za minimum 4 poena
- 4) Razlozi iz kojih nije primenjena trombolitička terapija u grupi netromboliziranih bolesnika
- 5) Vreme do započinjanja lečenja
 - a. Za trombolizirane pacijente vreme proteklo od:
 - i. nastanka tegoba do prijema u bolnicu
 - ii. prijema u bolnicu do ordiniranja terapije
 - iii. početka simptoma do ordiniranja trombolitičke terapije
 - b. Za grupu netromboliziranih vreme od nastanka simptoma do prijema u JMU
- 6) Etiologija moždanog udara prema TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) klasifikaciji (Prilog 3) (312)
- 7) Tip AIMU prema OCSP klasifikaciji (Prilog 3) (313)
- 8) Vrednost glikemije
 - a. Glikemija pri prijemu izražene u mmol/l kao kontinuirana varijabla

- b. Perzistiranje povišenih vrednosti glikemije 24 sata od prijema kao dihotomna varijabla (referentna vrednost glikemije $>8,6$ mmol/l koja je korišćena u prethodnim studijama) (314–317)

9) Vrednost arterijskog krvnog pritiska pri prijemu kao kontinuirana varijabla

10) Prisustvo ili odsustvo vaskularnih faktora rizika

- a. Arterijska hipertenzija
- b. Hiperlipoproteinemija
- c. Dijabetes melitus
- d. Aktuelno pušenje
- e. Atrijalna fibrilacija
- f. Dekompenzovana srčana insuficijencija

11) Postojanje komorbiditeta izraženo pomoću Charlson-ovog indeksa komorbiditeta

(kao srednja vrednost sa standardnom devijacijom) koji je korišćen u ranijim studijama o ishodu bolesnika sa AIMU u cilju procene uticaja komorbiditeta na funkcionalni oporavak i mortalitet nakon moždanog udara (318,319). Svako komorbidno stanje je skorovano brojevima 1,2,3 ili 6 u zavisnosti od rizika koji nosi za nepovoljan ishod. Oboljenja su skorovana na sledeći način: po 1 poen za: infarkt miokarda, srčanu insuficijenciju, perifernu vaskularnu bolest, demenciju, cerebrovaskularna oboljenja, dijabetes melitus bez komplikacija, ulkusnu bolest i hepatičnu insuficijenciju lakšeg stepena; po 2 poena za: hemiplegiju, srednje tešku i tešku renalnu insuficijenciju, dijabetes melitus sa komplikacijama, malignitet bez metastaza, leukoemija i limfom; po 3 poena za: teži stepen hepatične insuficijencije; po 6 poena za: metastatske solidne tumore i sindrom stečene imunodeficijencije.

12) Prethodna upotreba antiagregacione, antikoagulatne ili terapije statinima

13) Nalaz inicijalne neurovizelizacione metode (CT endokranijuma)

- a. Uredan nalaz
- b. Prisustvo ranih znakova ishemije (hipodenzitet i gubitak granice sive i bele mase u korteksu i subkortikalnim strukturama koji označavaju ireverzibilno oštećenje tkiva i zaravnjenost sulkusa, odnosno edem mozga koji predstavlja reverzibilnu promenu usled kompenzatorne hiperperfuzije) (320–324)
- c. Semikvantitativno određivanje izraženosti ranih znakova ishemije određivanjem Alberta Stroke Program Early CT (ASPECT) skora (Prilog 4) (321,325,326). Kompletna teritorija arterije cerebri medije je podeljena na deset regija i zahvaćenost svake od regija se računa kao jedan poen. Zbir poena se oduzima od 10 i tako se dobija skor, gde ASPECT skor 0 označava difuznu ishemiju.
 - i. Izraženi rani znaci ishemije su definisani ASPECT skorom manjim do 7
- d. Leukoarajoza na inicijalnom CT pregledu endokranijuma definisana kao pojava hipodenziteta u sukortikalnoj periventrikularnoj belojoj masi i centru semiovale (327,328)

14) Nalaz ponovljenih neurovizuelizacionih snimanja (CT endokranijuma 24 do 72h

sata od prijema ili ranije u slučaju neurološkog pogoršanja; MR endokranijuma kod pacijenata kod kojih ishemija nije potvrđena ponavljanim CT pregledom)

- a. Ishemija sa zahvatanjem $<1/3$ vaskularnog sliva
- b. Ishemija sa zahvatanjem $>1/3$ vaskularnog sliva uz znake cerebralnog edema

c. Pojava hemoragijske transformacije prema ECASS klasifikaciji na kontrolnom CT pregledu endokranijuma (63,112,113)

i. Tip hemoragijske transformacije

1. Hemoragijski infarkt koji označava neznatnu HT povezanu sa ranom reperfuzijom, tip I (mala petehijalna krvarenja u infarktu bez efekta mase) i tip II (konfluentna petehijalna krvarenja u infarktu bez efekta mase)

2. Parenhimalni hematoma koji označava gušću i proširenu zonu HT (hematom u infarktu sa manjim ili izraženim efektom mase ili bilo koja hemoragija izvan mesta ishemije), tip I i tip II

ii. Asimptomatska (bez kliničkih manifestacija neurološkog pogoršanja) ili simptomatska intrakranijalna hemoragija (pogoršanje neurološkog deficita povezano sa HT kvantifikovano kao pogoršanje od bar 4 poena na NIHSS skali) (63)

15) Vaskularni status krvnih sudova glave i vrata (pregled urađen pomoću neurovaskularnih ultrazvučnih metoda i/ili CT /ili MR angiografskog pregleda na Odeljenju urgentne neurologije Klinike za neurologiju)

a. Normalan nalaz

b. Nesignifikatna stenoza krvnog suda (<50% stenoze krvnog suda)

c. Hemodinamski značajna stenoza krvnog suda (>50% stenoze krvnog suda)

i. simptomatska

ii. asimptomatska

d. Okluzija krvnog suda

16) Pojava somatskih komplikacija tokom lečenja u JMU definisanih kao ne-neurološke komplikacije tokom hospitalizacije koje zahtevaju odgovarajuće lečenje (213)

- a. Pneumonija, urinarna infekcija
- b. Duboka venska tromboza / plućni embolizam
- c. Pojava dekubita
- d. Miokardni infarkt, srčano popuštanje i drugi kardiološki poremećaji
- e. Sistemsko krvarenje
- f. Druge neneurološke komplikacije koje zahtevaju intervenciju

17) Stepen funkcionalnog oporavka pri otpustu izražen pomoću modifikovanog Rankin skora (Prilog 5). Skor od 0 do 2 označava bolesnika koji je nezavistan u svakodnevnim aktivnostima, bez ili sa manjim neurološkim deficiitom. U grupi sa skorom od 3 do 5 i skorom 6 su bolesnici koji zahtevaju tuđu pomoć, a imaju umeren do težak neurološki deficit i bolesnici sa smrtnim ishodom.

18) Destinacija nakon otpusta

- a. Kuća
- b. Rehabilitacioni centar
- c. Druga bolnica/odeljenje

19) Tromesečni funkcionalni oporavak izražen pomoću modifikovanog Rankin skora (329)

3.2.2. *Mere ishoda dugoročne prognoze*

U periodu od juna 2013. do januara 2014. su prikupljene informacije o dugoročnog prognozi pacijenata prilikom redovnih kontrolnih ambulatnih pregleda i uz pomoć telefonskog intervjua (upitnik u Prilogu 1). U slučaju nemogućnosti dobijanja informacija od samog pacijenta zbog težine njegovog stanja kontaktiran je rođak odnosno staratelj.

Prikupljeni su podaci o:

- 1) Preživljavanju
 - a. u prvih 30 dana
 - b. do kraja vremena praćenja
- 2) Vremenu i uzroku smrti (bazirano na informacijama nadležnih lekara) sa posebnim akcentom na uzroke umiranja u prva tri dana, od trećeg do sedmog dana, od sedmog dana do mesec dana, od jednog meseca do trećeg meseca nakon AIMU , potom do prve godine i nakon toga za period praćenja.
- 3) Stepenu funkcionalnog oporavka izraženom pomoću mRS u trenutku kontakta sa bolesnikom;
- 4) Aktivnostima svakodnevnog života procenjenim pomoću Barthel indexa (BI) (Prilog 6) (330). Ovaj indeks obuhvata 10 kategorija: hranjenje, lična higijena, kupanje, oblačenje, kontrola pražnjenja mokraćne bešike, kontrola pražnjenja debelog creva, kretanje od invalidskih kolica do kreveta i obrnuto, penjanje i silaženje niz stepenice, odlazak u toalet, hod po ravnom (ili ako ne može da hoda korišćenje invalidskih kolica), penjanje i silaženje niz stepenice. Svako pitanje se posebno boduje u zavisnosti od toga da li je pacijent samostalan u vršenju određene radnje ili mu je potrebna pomoć drugog lica. Bodovanje je od 0 (najlošiji skor) do 100 (najbolji skor). Postojanje nesposobnosti je skorovano kao:
 - a. $BI \geq 95$ - bez nesposobnosti
 - b. $BI < 95$ - prisutna nesposobnost.
- 5) pojavi novog moždanog udara
- 6) pojavi kardioloških i vaskularnih komplikacija
 - a. akutni koronarni sindrom (infarkt miokarda, nestabilna angina)
 - b. periferna vaskularna bolest
 - c. novootkrivena atrijalna fibrilacija

- d. srčana dekompenzacija
- 7) pojavi simptomatskih epileptičkih napada
 - a. rani napadi u prvoj nedelji od nastanka AIMU
 - b. kasni napadi

Primarne mere ishoda su bile: odličan funkcionalni oporavak nakon vremena praćenja (mRS skor 0 i 1) i smrtni ishod tokom vremena praćenja nezavisno od uzroka. Utvrđeni su prediktori odličnog funkcionalnog oporavka, tridesetodnevnog i dugoročnog mortaliteta.

3.2.2.1 Sekundarne mere ishoda

3.2.2.1.1. Globalno funkcionisanje bolesnika i zadovoljstvo oporavkom

Prikupljeni su podaci o okolnostima u kojima pacijent živi (da li pacijenti stanuju u svojoj kući, da li su se preselili u kuću roditelja ili negovatelja, da li su smešteni u neku vrstu institucije, ili su još uvek u bolnici.

Pacijentima su postavljana i dopunska pitanja koja se odnose na globalno funkcionisanje i zadovoljstvo oporavkom:

- 1) „Da li Vas je moždani udar ostavio sa nekim posledicama?“
DA/NE
- 2) „Da li Vam je potrebna pomoć druge osobe u svakodnevnim aktivnostima (poput kupanja, oblačenja, hranjenja, odlaska u toalet?“
DA/NE
- 3) „Da li ste zadovoljni oporavkom nakon moždanog udara?“
DA/NE

Utvrđen je i stepen funkcionalnog oporavka izražen kroz delove samog neurološkog nalaza:

- 1) Postojanje pareze
DA/NE
- 2) Smetnje vida izazvane moždanim udarom

DA/NE

3) Smetnje govora uzrokovane moždanim udarom

DA/NE

4) Problemi sa hodom

a. Samostalan

b. Moguće uz pomoć pomagala

c. Ne hoda

d. Narušen hod zbog poremećaja ravnoteže

3.2.2.1.2. Povratak na posao

Prikupljeni su podaci o povratku na posao bolesnika nakon AIMU, tokom perioda praćenja, na osnovu podataka dobijenih od samog pacijenta ili njegovog staratelja. Varijabla „Radni status“ je stratifikovana na sledeći način:

- 1) povratak na posao sa punim radnim vremenom (>30 sati nedeljno) ili sa skraćenim radnim vremenom (<30 sati nedeljno) na isto ili novo radno mesto
- 2) gubitak posla nakon AIMU (nezaposlen ili traži posao ili nije u mogućnosti da radi zbog onesposobljenosti uzrokovane moždanim udarom)
- 3) penzija zbog problema izazvanih moždanim udarom

Rađena je predikcija povratka na posao u zavisnosti od osnovnih demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika, stepena njihovog funkcionalnog oporavka i zadovoljstva oporavkom.

3.2.2.1.3. Perzistentnost u primeni lekova za sekundarnu prevenciju novog moždanog udara

Mera ishoda koja se odnosi na perzistentnost u primeni lekova za sekundarnu prevenciju moždanog udara definisana je kao postojanje kontinuiteta korišćenja terapije od trenutka prepisivanja terapije do isteka perioda praćenja (331).

Prikupljeni su podaci o:

- 1) Korišćenju lekova koje je savetovano pri otpustu iz JMU od strane nadležnog neurologa prema kategorijama:
 - a. antitrombotični lekovi
 - b. antihipertenzivi
 - c. atatini
 - d. antidiijabetici
- 2) Pridržavanju terapiji tokom perioda praćenja
- 3) Obustavljanju terapije sa razlozima za prekid terapije
 - a. od strane lekara
 - b. samoinicijativno obustavljanje

3.2.2.1.4. Kvalitet života

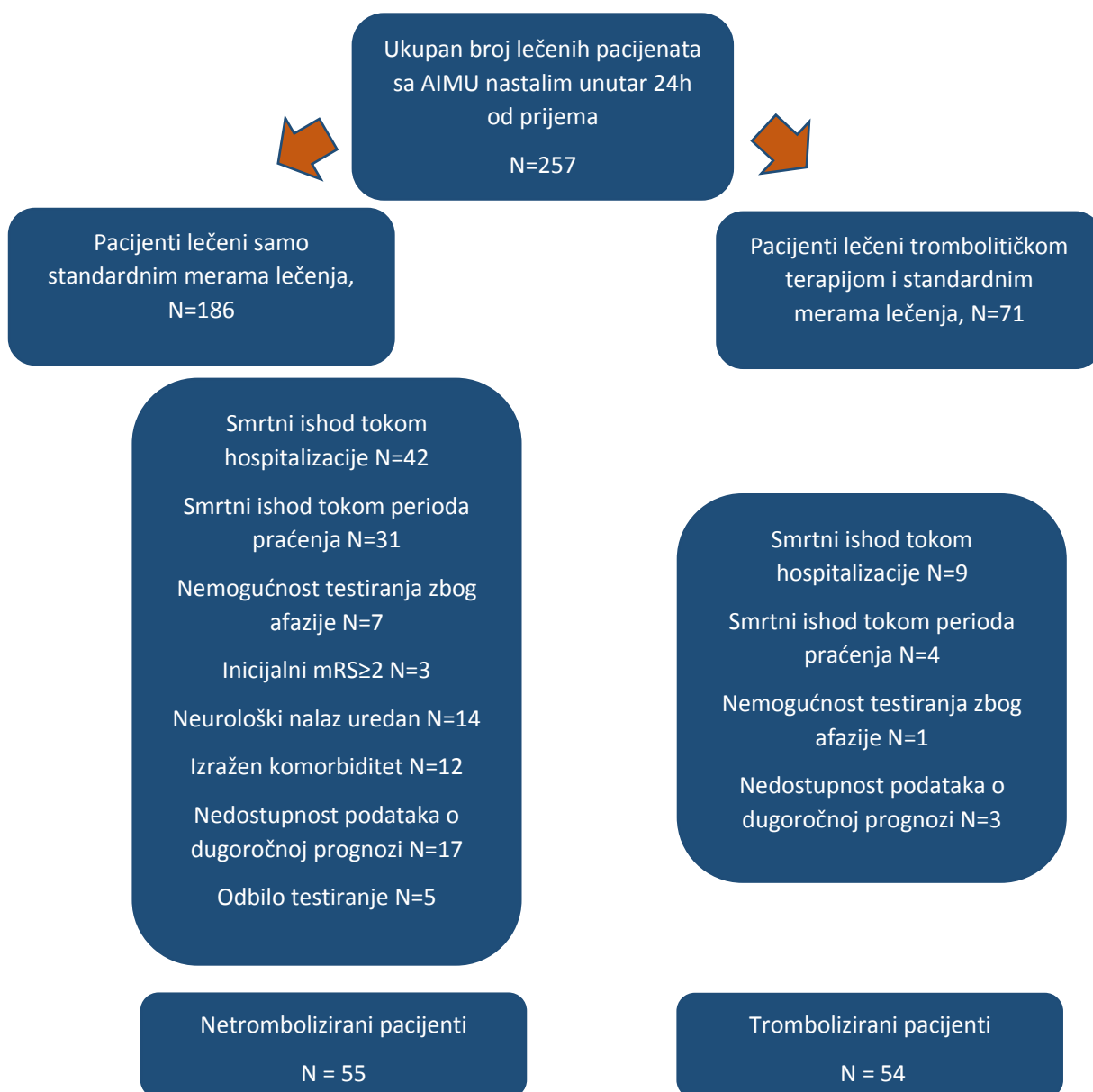
U jednom delu istraživanja je bio analiziran kvalitet života pomoću generičkog upitnika kvalitet života (SF 36 upitnik) kod bolesnika sa AIMU koji su lečeni IVT i kod bolesnika sa AIMU koji nisu dobili IVT, tri i 12 meseci od AIMU.

Reč je o delu bolesnika sa AIMU iz glavne analizirane grupe ovog istraživanja koji su lečeni na Odeljenju Urgentne neurologije u periodu od oktobra 2011 do februara 2013. god. Od ukupno 257 bolesnika njih 71 je trombolizirano. Nakon selekcije bolesnika (Slika 2) analizirano je 54 trombolizirana i 55 netrombolizirana bolesnika. Kao generički upitnik za procenu kvaliteta života bolesnici su popunjavali srpsku verziju SF- 36 upitnika. Ovaj upitnik se pokazao kao senzitivn za procenu kvaliteta života, odnosno težine globalnog uticaja bolesti na obolelu osobu. SF-36 pokriva osam domena zdravlja, po četiri za fizički i mentalni status, koji se odnose na procenu stepena dnevnih aktivnosti, emotivnog stanja, bola, zamora, socijalne participacije i samopercepcije sopstvenog zdravlja. Ispitanici su samostalno popunjavali upitnik SF- 36 u prisustvu lekara koji im je bio na raspolaganju u slučaju poteškoća u razumevanju pojedinih pitanja. Skorovanje rezultata upitnika SF-36 izvršeno je po metodi Likerta. Nakon izračunavanja ukupnih zbirova svakog pojedinačnog domena, izračunavaju se kompozitni skor fizičkog zdravlja (PHC – *Physical Health Composite Score*) i kompozitni skor mentalnog zdravlja (MHC – *Mental Health Composite Score*), koji su u vezi sa kvalitetom života. Svi pojedinačni skorovi i oba kompozitna skora mogu imati vrednosti u intervalu od 0 do 100, gde 0 predstavlja najgori mogući, a 100 najbolji mogući kvalitet života koji je u vezi sa fizičkim, odnosno, mentalnim zdravljem. Svaki bolesnik je dobijao i Bekov upitnik (BDI- *Beck Depression Inventory*) u cilju ispitivanja uticaja depresije na kvalitet

života. U zavisnosti od ukupnog BDI skora formirane su dve subgrupe: Od 0 do 10 poena (bez depresije) i 11 poena (postojanje depresije). Pomoću koeficijenta korelacije je procenjena asocijacija između SF-36 podskala i mRS i BDI skorova.

Inicijalna analiza kvaliteta života i postojanja depresije pre pojave AIMU nije urađena obzirom na uslove hitnog zbrinjavanja bolesnika sa AIMU.

SLIKA 2. Dijagram selekcije pacijenata za testiranje kvaliteta života



3.3. STATISTIČKA ANALIZA

Statistička analiza prikupljenih podataka vršena je metodama deskriptivne i analitičke statistike.

Sve ispitivane varijable su prvo analizirane pomoću Kolmogorov-Smirnov testa da bi se utvrdilo da li su distribuirane po normalnoj raspodeli. Za opisivanje karakteristika ispitivanih grupa su korišćene metode deskriptivne statistike:

- 1) Određivanje mera centralne tendencije: aritmetička sredina i medijana
- 2) Određivanje mera varijabiliteta: standardna devijacija, interval variranja
- 3) Određivanje proporcija
- 4) Grupisanje, tabeliranje i grafičko prikazivanje podataka.

Od metoda analitike statistike:

- 1) Za univarijatno poređenje dvaju grupa su korišćene sledeće metode:
 - χ^2 test za nominalne i ordinalne varijable
 - Mann-Whitneyev U-test za kontinuirane neparametarske varijable
 - Studentov t-test za kontinuirane parametarske varijable.
- 2) Za univarijantnu komparaciju više grupa su korišćene:
 - parametarska ANOVA
 - neparametarska ANOVA (Kruskal-Wallisov test)
- 3) Za određivanje povezanosti među varijablama korišćen je Spearmanov test korelacije za neparametarske i Pearsonov test korelacije za parametarske podatke.
- 4) Za merenje prediktivnih vrednosti pojedinih faktora uz isključivanje pridruženih varijabli korišćena je multivarijantna regresiona analiza i Cox-ov proporcionalni hazardni model
- 5) Za izradu krivih preživljanja korišćena je Kaplan Majerova analiza.
- 6) Značajnost promena u kvalitetu života između tromesečnog i jednogodišnjeg ishoda bolesnika je kvalifikovana korišćenjem Wilcoxon-ovog testa ekvivalentnih parova. Veličina postojanja razlike je izračunata kao veličina efekta („effect size“ (ES); razlika srednje vrednosti tokom vremena praćenja i inicijalne srednji podeljena sa zbirnom standardnom devijacijom) sa 95%-nim intervalom poverenja.

Prema Cohen-ovom pragu veličina efekta je kategorisana kao minimalna (0-0,19), mala (0,20-0,49), srednja (0,50-0,79) i velika ($\geq 0,80$)

Celokupna obrada je urađena kompjuterskim statističkim programom SPSS v 17.0.

4. REZULTATI

Ukupno je analizirano 259 tromboliziranih i 259 netromboliziranih bolesnika koji su lečeni u periodu od februara 2006. godine do januara 2013. godine, u Jedinici za moždani udar Odeljenja urgentne neurologije Klinike za neurologiju.

4.1. KARAKTERISTIKE BOLESNIKA

4.1.1. Osnovne sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika

Osnovne sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika su date na Tabeli 5. sa dihotomizacijom u odnosu na to da li je primenjen trombolitički tretman ili ne.

TABELA 5. Osnovne sociodemografske i kliničke karakteritike grupe tromboliziranih i grupe netromboliziranih bolesnika

| | <i>Trombolizirani (N=259)</i> | <i>Netrombolizirani (N=259)</i> | <i>p</i> |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| <i>Starost (godine), medijana (IQR)</i> | 57 (50-66) | 58 (50-66) | 1,000 |
| <i>Starost ≤ 45 godina, n (%)</i> | 44 (17,0) | 44 (17,0) | 1,000 |
| <i>Starost > 70 godina</i> | 41 (15,8) | 40 (15,4) | 1,000 |
| <i>Muški pol, n (%)</i> | 180 (69,5) | 180 (69,5) | 1,000 |
| <i>Nivo obrazovanja (≥ 14 godina školovanja), n (%)</i> | 57 (22,0) | 52 (20,1) | 0,666 |
| <i>Oženjen/udata, n (%)</i> | 232 (89,6) | 205 (79,1) | 0,002 |
| <i>Zaposlen pre AIMU, n (%)</i> | 143 (55,2) | 133 (51,3) | 0,248 |
| <i>Vreme do započinjanja lečenja¹, n (%)</i> | | | < 0,001 |
| <i>≤3h</i> | 198 (76,4) | 51 (19,7) | |
| <i>3-4,5h</i> | 55 (21,2) | 33 (12,7) | |
| <i>4,5-12h</i> | 6 (2,4) | 64 (24,7) | |
| <i>>12h</i> | - | 37 (14,2) | |
| <i>Nepoznato tačno vreme nastanka AIMU</i> | - | 74 (28,7) | |
| <i>Inicijalna težina AIMU</i> | | | |
| <i>NIHSS skor, medijana (IQR)</i> | 11 (7-16) | 11 (7-16) | 1,000 |
| <i>NIHSS skor ≥15, n (%)</i> | 90 (34,7) | 90 (34,7) | 1,000 |

| | <i>Trombolizirani (N=259)</i> | <i>Netrombolizirani (N=259)</i> | <i>p</i> |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| <i>Inicijalna vrednost glikemije (mmol/l), medijana (IQR)</i> | 6,6 (5,8-8,2) | 6,2 (5,4-7,9) | 0,112 |
| <i>Održavanje povišenih vrednosti glikemije > 8,6mmol/l u prva 24h, n (%)</i> | 44 (16,9) | 32 (12,3) | 0,138 |
| <i>Sistolni arterijski pritisak pri prijemu, srednja vrednost (SD)</i> | 148,5 (21,7) | 149,4 (23,8) | 0,631 |
| <i>Dijastolni arterijski pritisak pri prijemu, srednja vrednost (SD)</i> | 86,8 (12,6) | 89,3 (12,9) | 0,964 |
| <i>Inicijalni nalaz na CT- u endokranijuma, n (%)</i> | | | |
| <i>Normalan CT nalaz</i> | 193 (74,5) | 150/258 (57,9) | < 0,001 |
| <i>Znaci rane ishemije (ASPECTS < 7)</i> | 3 (1,2) | 18/258 (6,9) | |
| <i>Znaci sveže ishemije</i> | - | 44/258 (17,1) | |
| <i>Klinički sindrom², n (%)</i> | | | |
| <i>TACS</i> | 89 (34,4) | 94 (36,3) | 0,678 |
| <i>PACS</i> | 85 (32,8) | 81(31,3) | |
| <i>LAC</i> | 43 (16,6) | 36 (13,9) | |
| <i>POCS</i> | 42 (16,2) | 48 (18,5) | |
| <i>Prethodna upotreba antitrombotične terapije, n (%)</i> | | | |
| <i>Vitamin K antagonisti</i> | 9 (3,5) | 12 (4,6) | 0,657 |
| <i>Antiagregaciona terapija</i> | 64 (24,7) | 54 (20,8) | 0,346 |
| <i>Prethodna upotreba statina, n (%)</i> | 17 (6,6) | 23 (8,9) | 0,329 |
| <i>Charlson-ov index komorbiditeta, srednja vrednost (SD)</i> | 0,62 (0,84) | 0,67 (0,81) | 0,481 |

Legenda

IVT označava intravensku trombolitičku terapiju; NIHSS „National Institute of Health Stroke Scale“; PACS, parcijalni sindrom prednje cerebralne cirkulacije; POCS, posteriorni cirkulatorni sindrom; TACS, totalni sindrom prednje cerebralne cirkulacije; LAC, lakunarni sindrom

¹*Za grupu tromboliziranih vreme od početka simptoma AIMU do trombolitičke terapije, za grupu netromboliziranih vreme od nastanka simptoma do prijema u JMU*

²*Prema OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project) klasifikaciji(312)*

U grupi tromboliziranih bolesnika, medijana vremena od nastanka simptoma do javljanja na pregled je iznosila 65min (IQR 40-100 min), dok je medijana vremena proteklog od ulaska u bolnicu do ordiniranja trombolitičke terapije bila 75 min (IQR 55-100 min).

Na Tabeli 6. je prikazana učestalost faktora rizika i etiološka klasifikacija AIMU dve grupe bolesnika (trombolizirani i netrombolizirani bolesnici).

TABELA 6. Faktori rizika i etiološka klasifikacija AIMU u grupi tromboliziranih naspram grupe netromboliziranih bolesnika

| Vaskularni faktori rizika, n (%) | Trombolizirani (N=259) | Netrombolizirani N=259 | p |
|---|---------------------------|---------------------------|-------|
| <i>Hipertenzija</i> | 203 (78,4) | 207 (79,9) | 0,586 |
| <i>Hiperlipoproteinemija</i> | 165 (63,7) | 181 (69,9) | 0,193 |
| <i>Pušenje</i> | 122 (47,1) | 126 (48,6) | 0,725 |
| <i>Dijabetes melitus</i> | 48 (18,5) | 58 (22,4) | 0,278 |
| <i>Atrijalna fibrilacija</i> | 61 (23,5) | 53 (20,5) | 0,458 |
| <i>Kongestivno srčano popuštanje</i> | 28 (10,8) | 28 (10,8) | 1,000 |
| <i>Etiologija AIMU¹, n (%)</i> | | | |
| <i>Bolest velikih krvnih sudova</i> | 55 (21,2) | 6 (24,7) | 0,696 |
| <i>Bolest malih krvnih sudova</i> | 36 (13,9) | 34 (13,1) | |
| <i>Kardioembolizacija</i> | 68 (26,3) | 59 (22,8) | |
| <i>Drugi utvrđeni uzroci</i> | 30 (11,6) | 37 (14,3) | |
| <i>Neutvrđeni uzroci</i> | 70 (27,0) | 67 (25,1) | |

Legenda

¹Prema TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) klasifikaciji (312)

Sve kliničke karakteristike su bile dobro balansirane između dve kohorte bolesnika, osim postojanja razlike u vremenu od nastanka tegoba do prijema u JMU i češće pojave već formirane ishemijske na inicijalnom CT-u endokranijuma kod netromboliziranih bolesnika.

4.1.2. Razlozi zbog kojih nije primenjena trombolitička terapija u grupi netromboliziranih bolesnika

U grupi netromboliziranih bolesnika njih 84 (32,4%) je bilo u terapijskom prozoru za primenu IVT koja nije ordinirana zbog postojanja ekskluzivnih kriterijuma za primenu IVT prema važećim vodičima (razlozi zbog kojih nije primenjena IVT su prikazani na Tabeli 7) (25,26,97).

TABELA 7. Razlozi iz kojih nije primenjena trombolitička terapija u grupi netromboliziranih pacijenata (N=259)

| | Broj bolesnika, N (%) |
|--|-----------------------|
| <i>Dolazak izvan terapijskog prozora za primenu IVT</i> | 86 (33,2) |
| <i>Produžen gubitak vremena od dolaska u bolnicu do prijema u JMU</i> | 17 (6,6) |
| <i>Nepoznato vreme početka simptoma AIMU</i> | 74 (28,6) |
| <i>Masivni rani znaci ishemije sa zahvatanjem više od jedne trećine vaskularnog sliva</i> | 13 (5,0) |
| <i>PT INR > 1,7</i> | 2 (0,7) |
| <i>Neregulisane vrednosti AP iznad 185/110mmHg, uprkos agresivnom lečenju</i> | 6 (2,3) |
| <i>Blagi, izolovani, ili simptomi i znaci AIMU koji se u potpunosti povlače</i> | 25 (9,6) |
| <i>Prethodna velika hirurška intervencija ili trauma</i> | 5 (1,9) |
| <i>Hemoragija iz urogenitalnog trakta</i> | 2 (0,7) |
| <i>Skorašnji infarkt miokarda</i> | 2 (0,7) |
| <i>Epileptički napad kao inicijalna prezentacija AIMU, sa suspektom Toddovom paralizom</i> | 3 (1,1) |
| <i>Nije urađen CT endokranijuma iz tehničkih razloga</i> | 2 (0,7) |
| <i>Nije dobijena saglasnost za primenu terapije</i> | 1 (0,3) |
| <i>Više od jednog razloga</i> | 19 (7,3) |
| <i>Težina deficita, inicijalna prezentacija pacijenta u komi /zadnji sliv/</i> | 2 (0,7) |

Od bolesnika koji su došli van terapijskog prozora za primenu IVT, njih 32 se nije na vreme javilo lekaru zbog zanemarivanja simptoma AIMU, 7 bolesnika je inicijalno pregledano od strane neurologa, ali se zbog povlačenja tegoba vratilo kući, 40 bolesnika je upućeno iz mesta izvan Beograda te je vreme transporta uticalo na izlazak iz vremenskog prozora za primenu trombolitičke terapije, dok je 7 bolesnika prevedeno sa drugih odeljenja zbog razvoja AIMU radi nastavka lečenja.

4.2. NALAZI DIJAGNOSTIČKIH PROCEDURA

Na Tabeli 8 je dat pregled nalaza neurovizuelizacionih metoda kod tromboliziranih i netromboliziranih bolesnika posle najmanje 24 sata od nastanka simptoma AIMU. U odnosu na netrombolizirane bolesnike, trombolizirani bolesnici su ređe imali zahvaćenost više od jedne trećine vaskularnog sliva (32,4% vs. 39,8%; OR 0,60; 95% CI 0,42-0,86). U slučaju negativnog ili nedovoljno jasnog nalaza kontrolnog CT pregleda endokranijuma kod ukupno 143 bolesnika je urađen MR pregled endokranijuma, gde je najzastupljeniji nalaz podrazumevao pojavu lakunarnih ishemijskih lezija..

TABELA 8. Nalaz kontrolnog CT pregleda u grupi tromboliziranih i grupi netromboliziranih bolesnika

| <i>Kontrolni CT endokranijuma</i> | | | |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| | <i>Trombolizirani (N=259)</i> | <i>Netrombolizirani (N=259)</i> | <i>p</i> |
| <i>Normalan nalaz</i> | 38 | 1 (0,4) | <0,001 |
| <i>Zahvatanje < 1/3 vaskularne teritorije, n (%)</i> | 137 (52,9) | 155 (59,8) | |
| <i>Zahvatanje ≥1/3 vaskularne teritorije, n (%)</i> | 84 (32,4) | 103 (39,8) | |
| <i>MR pregled endokranijuma</i> | | | |
| | <i>Trombolizirani (N=70)</i> | <i>Netrombolizirani (N=73)</i> | <i>p</i> |
| <i>Lakunarna ishemija, n (%)</i> | 36 (51,4) | 39 (0,53) | 1,000 |
| <i>Regija kapsule interne, n</i> | 16 | 18 | |
| <i>Zadnji sliv, n</i> | 20 | 21 | |

4.2. 1. Pojava hemoragijske transformacije moždanog udara

Pojava HT bila je češća u grupi tromboliziranih bolesnika gde je 18,1 % bolesnika imalo neki oblik hemoragijske transformacije naspram 6,6 % bolesnika u grupi netromboliziranih (Tabela 9). Češća je bila i pojava sICH u grupi tromboliziranih bolesnika. Kod tromboliziranih pacijenata HT se javila kod svih bolesnika unutar prvih 36 sati od nastanka AIMU, a sICH unutar 24 sata. Kod netromboliziranih bolesnika HT se kod troje

bolesnika javila između 3. i 7. dana nakon AIMU (u jednom slučaju je u pitanju bila sICH), a kod ostalih bolesnika unutar prvih 36 sati.

TABELA 9. Pojava hemoragijske transformacije na kontrolnom CT-u endokranijuma

| | <i>Trombolizirani</i> (N=259) | <i>Netrombolizirani</i> (N=259) | <i>p</i> |
|---|----------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| <i>Hemoragijska transformacija¹, n (%)</i> | 47 (18,1) | 17 (6,6) | <0,001 |
| <i>HI tip 1, n</i> | 6 | 4 | |
| <i>HI tip 2, n</i> | 16 | 3 | |
| <i>PH tip 1, n</i> | 10 | 7 | |
| <i>PH tip 2, n</i> | 15 | 3 | |
| <i>sICH (ECASS-2)², n (%)</i> | 17 (6,7) | 4 (1,5) | < 0,001 |
| <i>sICH (SITS-MOST)³, n (%)</i> | 12 (4,6) | 4 (1,5) | 0,045 |
| <i>sICH (NINDS)⁴, n (%)</i> | 20 (7,7) | 4 (1,5) | < 0,001 |

Legenda

¹Hemoragijska transformacija prema definiciji iz ECASS- studije (63) HI označava hemoragijski infarkt, PH parenhimalni hematom

²sICH, simptomatska intrakranijalna hemoragija prema definiciji iz ECASS- studije (63)

³sICH, simptomatska intrakranijalna hemoragija prema definiciji iz SITS-MOST- studije (54)

⁴ sICH, simptomatska intrakranijalna hemoragija prema definiciji iz NINDS- studije (305)

4.2.1.1. Simptomatska intracerebralna hemoragija u grupi tromboliziranih bolesnika

Bolesnici kod kojih je došlo do pojave simptomatske ICH su češće imali izražene rane znake ishemijske na inicijalnom CT pregledu endokranijuma (izraženo pomoću ASPECT skora manjim od 7), totalni prednji cirkulatorni sindrom AIMU, kardioembolijski AIMU i prethodnu upotrebu antiagregacione terapije u odnosu na bolesnika kod kojih nije došlo do pojave simptomatske ICH (Tabela 10).

TABELA 10. Karakteristika tromboliziranih pacijenata u odnosu na pojavu sICH

| | <i>Pojava sICH (N=17)</i> | <i>Bez sICH (N=242)</i> | <i>p</i> |
|---|-------------------------------|-----------------------------|--------------|
| <i>Godine starosti, medijana (IQR)</i> | 60 (52-69) | 56 (50-65) | 0,651 |
| <i>Inicijalni NIHSS, medijana (IQR)</i> | 13 (8-17) | 11(6-15) | 0,447 |
| <i>Vreme od početka tegoba do IVT (minuti), srednja vrednost (SD)</i> | 157,9 (10,5) | 155,1 (4,7) | 0,501 |
| <i>Vreme od početka tegoba do IVT >180 min, n (%)</i> | 5 (29,4) | 54 (22,3) | 0,553 |
| <i>Sistolni arterijski krvni pritisak, n (%)</i> | 148+-21,5 | 148,1+-21,6 | 1,000 |
| <i>ASPECTS manji od 7, n (%)</i> | 7 (41,2) | 58 (24,0) | 0,018 |
| <i>Leukoarajoza, n (%)</i> | 3 (17,6) | 12 (4,9) | 0,067 |
| <i>Prijemna glikemija, n (%)</i> | 8,2 (6,2-9,8) | 7,1 (5,4-8,1) | 0,553 |
| <i>Perzistiranje hiperglikemije u prva 24h, n (%)</i> | 5 (29,4) | 38 (15,7) | 0,175 |
| <i>TACS, n (%)</i> | 12 (70,6) | 76 (31,4) | 0,002 |
| <i>Kardioembolizacija, n (%)</i> | 8 (47,1) | 58 (24,0) | 0,047 |
| <i>Atrijalna fibrilacija, n (%)</i> | 7 (41,2) | 53 (21,9) | 0,073 |
| <i>Dijabetes melitus, n (%)</i> | 5 (29,4) | 43 (17,8) | 0,329 |
| <i>Hipertenzija, n (%)</i> | 13 (76,5) | 188 (77,7) | 0,769 |
| <i>Hiperlipoproteinemija, n (%)</i> | 9 (52,9) | 149 (61,6) | 0,654 |
| <i>Pušenje, n (%)</i> | 9 (52,9) | 112 (46,3) | 0,563 |
| <i>Prethodna upotreba antiagregacione terapije, n (%)</i> | 4 (23,5) | 13 (5,3) | 0,018 |

U multivarijatom regresionom modelu, nezavistan prediktor za pojavu sICH u grupi tromboliziranih pacijenata je bio totalni prednji sindrom AIMU sa OR 5,26; 95% CI (1,39-20,0), p=0,014.

4.2.1.2. Hemoragijska transformacija u grupi netromboliziranih bolesnika

Kod bolesnika kod kojih je došlo do razvoja spontane HT je postojao trend ka većim godinama starosti, težem stepenu inicijalnog neurološkog deficita, višim vrednostima sistolnog arterijskog krvnog pritiska, većoj prijemnoj glikemiji, većoj učestalosti leukoarajoze, dijabetes melitusa, kardioembolizacije i totalnog prednjeg cirkulatornog sindroma moždanog udara (Tabela 11).

TABELA 11. Karakteristike netromboliziranih pacijenata u odnosu na pojavu i vrstu hemoragijske transformacije

| | <i>Bez HT (N=242)</i> | <i>Pojava HI1 i HI2 (N=7)</i> | <i>Pojava PH1 i PH2 (N=10)</i> | <i>p</i> |
|--|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------|
| <i>Godine starosti, medijana (IQR)</i> | 52 (48-56) | 55 (50-61) | 57 (53-70) | 0,525 |
| <i>Muški pol, n (%)</i> | 167 (69,0) | 6 (85,7) | 7 (70,0) | 0,689 |
| <i>Inicijalni NIHSS, medijana (IQR)</i> | 11 (6-13) | 13 (8-17) | 15 (10-19) | 0,276 |
| <i>Sistolni arterijski krvni pritisak</i> | 148,8±23,7 | 153,6±28,7 | 160,5±23,6 | 0,287 |
| <i>Leukoarejoza</i> | 36 (14,7) | 1 (14,3) | 3 (30,0) | 0,466 |
| <i>Prijemna glikemija</i> | 5,5 (5,1-7,9) | 5,7 (5,3-8,1) | 6,8 (5,5-7,3) | 0,334 |
| <i>Perzistiranje hiperglikemije u prva 24h</i> | 30 (12,4) | - | 2 (20,0) | 0,939 |
| <i>TACS</i> | 82 (33,9) | 5 (71,4) | 8 (80,0) | 0,002 |
| <i>Kardioembolizacija</i> | 53 (21,9) | 2 (28,5) | 3 (30,0) | 0,711 |
| <i>Atrijalna fibrilacija</i> | 49 (20,2) | 2 (28,6) | 2 (20,0) | 0,965 |
| <i>Dijabetes melitus</i> | 54 (22,3) | - | 4 (40,0) | 0,149 |
| <i>Hipertenzija</i> | 193 (79,7) | 6 (85,7) | 9 (90,0) | 0,696 |
| <i>Hiperlipoproteinemija</i> | 170 (70,2) | 5 (71,4) | 7 (70,0) | 0,998 |
| <i>Pušenje</i> | 118 (48,8) | 3 (42,7) | 6 (60,0) | 0,747 |
| <i>Prethodna upotreba antiagregacione terapije</i> | 52 (21,5) | - | 2 (25,0) | 0,385 |

Nezavisni prediktori spontane hemoragijske transformacije u vidu parenhimalnog hematoma (tipovi PH1 i PH2) u grupi netromboliziranih bolesnika su bili godine starosti, povišene vrednosti sistolnog arterijskog krvnog pritiska, veliki AIMU i postojanje dijabetes melitusa (Tabela 12).

TABELA 12. Prediktori pojave spontane parenhimalne hemoragijske transformacije u grupi netromboliziranih bolesnika u multivarijantnom modelu

| | <i>OR (0,95% CI)*</i> | <i>p</i> |
|---|-----------------------|----------|
| <i>Godine starosti</i> | 1,15 (1,02-1,19) | 0,018 |
| <i>Povišene vrednosti sistolnog arterijskog krvnog pritiska</i> | 1,04 (1,01-1,08) | 0,018 |
| <i>Težina neurološkog deficta</i> | 1,23 (1,01-1,20) | 0,038 |
| <i>TACS nasuprot drugim sindromima</i> | 7,87 (1,01-76,90) | 0,05 |
| <i>Dijabetes melitus</i> | 6,53 (1,05-41,00) | 0,044 |

** Nakon prilagodavanja prema osnovnim sociodemografskim i kliničkim karakteristikama kao mogućim kofaktorima*

4.2. 2. Nalaz na krvnim sudovima

Postojanje okluzije intrakranijalnog krvnog suda je bilo češće u grupi netromboliziranih bolesnika, dok se nalaz sugestivan za rekanalizaciju krvnog suda u većoj meri javljao u grupi tromboliziranih pacijenata (Tabela 13).

TABELA 13. Nalazi neurovaskularnih dijagnostičkih ispitivanja*

| | <i>Trombolizirani (N=220)</i> | <i>Netrombolizirani (N=205)</i> | <i>OR, 95% CI</i> |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|---|
| <i>Nalaz na intrakranijalnim krvnim sudovima</i> | | | |
| <i>Intrakranijalna okluzija, n (%)</i> | 28 (12,7) | 54 (26,3) | 2,45 (1,48- 4,06) p<0,001 |
| <i>Proksimalna okluzija u prednjem slivu, n</i> | 14 | 22 | |
| <i>Distalna okluzija u prednjem slivu, n</i> | 6 | 20 | |
| <i>Okluzija u VB slivu, n</i> | 8 | 12 | |
| <i>TCD** nalaz sugeriše rekanalizaciju ACM (TIMI 2/3) (332)</i> | 32 (14,5) | 12 (5,8) | 2,74 (1,37-5,47) p<0,001 |
| <i>Nalaz na ekstrakranijalnim krvnim sudovima</i> | | | |
| <i>Simptomatska okluzija</i> | 32 | 40 | |
| <i>Simptomatska hemodinamski značajna stenoza</i> | 18 | 33 | |
| *Vaskularni status je bio poznat za 220 bolesnika u grupi tromboliziranih i za 205 bolesnika u grupi netromboliziranih, medijana vremena od prijema do realizovanja pregleda je bila 2 dana. (kod svih pacijenata je urađen CDS krvnih sudova vrata i TCD pregled, dok je kod 67 bolesnika u grupi tromboliziranih i 69 bolesnika u grupi netromboliziranih urađen MR ili CT angiografski pregled) | | | |
| **Medijana vremena od IVT do izvođenja TCD pregleda je bila 2 dana | | | |

4.3. TOK HOSPITALNOG LEČENJA MOŽDANOG UDARA I DESTINACIJA NAKON ZAVRŠETKA HOSPITALIZACIJE

4.3.1. Pojava ranog neurološko poboljšanja

U grupi tromboliziranih, 67 (25,9%) bolesnika je imalo rano neurološko poboljšanje (smanjenje NIHSS skora na 0 ili za minimum 8 jedinica skale) naspram 14 (5,4%) bolesnika u grupi netromboliziranih (OR 6,11; 95%CI 3,33-11,17). U multivarijantnom modelu sa osnovnim kliničkim karakteristikama kao mogućim kovarijabla, nezavisni prediktor ranog neurološkog poboljšanja je bila primena trombolitičke terapije (OR 5,38; 95%CI 2,85-10,20), dok se ASPECTS manji od 7 izdvojio kao negativni prediktor ranog neurološkog poboljšanja (OR 0,65; 96%CI 0,46-0,93).

4.3.2. Pojava ranog neurološkog pogoršanja

Rano neurološko pogoršanje od minimum 4 NIHSS poena je bilo prisutno kod 41 (15,8%) tromboliziranih i 29 (11,2%) netromboliziranih bolesnika (OR 1,49; 95% CI 0,89-2,48; p=0,157) Osim simptomatske ICH, kao nezavisni prediktori za pojavu neurološkog pogoršanja su se izdvojili i postojanje velike ishemijske lezije sa zahvatanjem više od 1/3 vaskularne teritorije sa mas efektom na kontrolnom CT pregledu endokranijuma (OR 0,128; 95%CI 0,05-0,27; p<0,001) i dijabetes melitus (OR 0,322; 95% CI 0,15-0,67; p=0,002).

4.3.3. Somatske komplikacije tokom hospitalizacije

Somatske komplikacije su se javile kod 59 (22,8%) tromboliziranih bolesnika i kod 88 (34,0%) netromboliziranih bolesnika (OR 0,57; 95%CI 0,39-0,84; p=0,006). Najčešće su bile infekcije, čija je pojava bila češća u grupi netromboliziranih bolesnika. (Tabela 14)

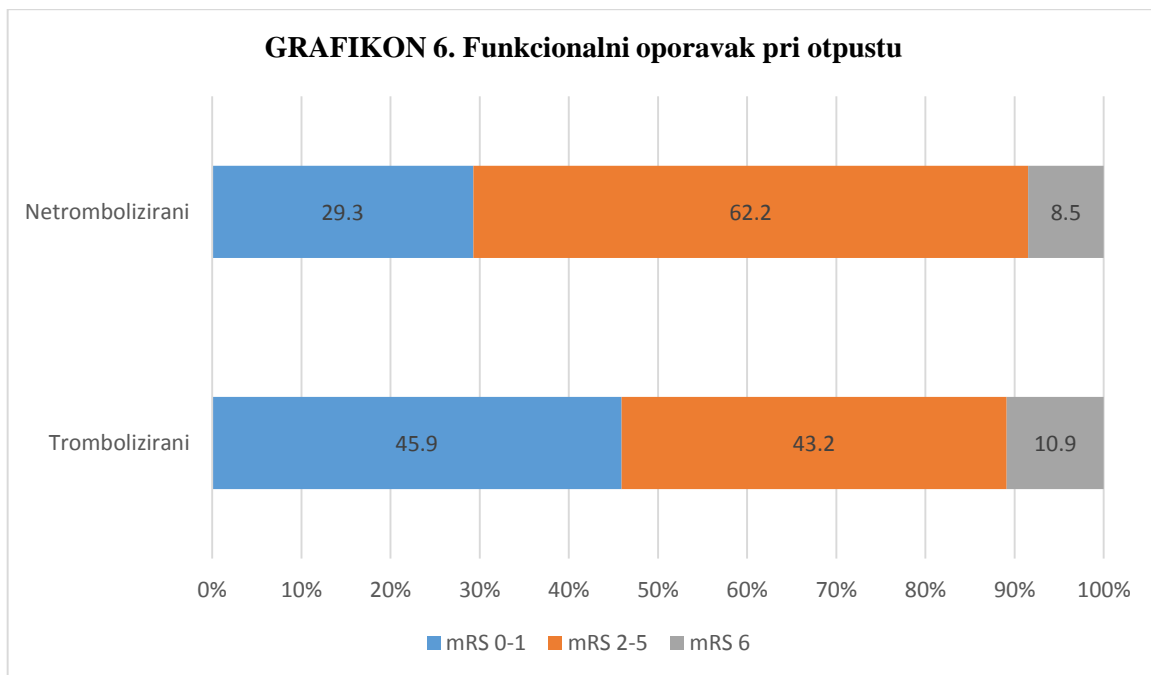
TABELA 14. Pojava somatskih komplikacija tokom hospitalizacije

| | <i>Trombolizirani (N=259)</i> | <i>Netrombolizirani (N=259)</i> | <i>p</i> |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| <i>Infekcija, n (%)</i> | 32 (12,3) | 51 (19,7) | 0,030 |
| <i>Pneumonija, n</i> | 12 | 20 | |
| <i>Urinarna infekcija, n</i> | 11 | 22 | |
| <i>Sepsa, n</i> | 9 | 9 | |
| <i>Dekubitalne promene, n (%)</i> | 5 (1,9) | 7 (2,7) | 0,771 |
| <i>Signifikantno sistemsko krvarenje, n (%)</i> | 5 (1,9) | 1 (0,4) | 0,216 |
| <i>Kardiološke komplikacije, n (%)</i> | 19 (7,3) | 22 (8,5) | 0,745 |
| <i>Miokardni infarkt, n</i> | 3 | 1 | |
| <i>Srčana dekompenzacija, n</i> | 8 | 9 | |
| <i>Druge kardiološke komplikacije, n</i> | 8 | 12 | |
| <i>DVT/plućna embolija, n (%)</i> | 5 (1,9) | 4 (1,5) | 1,000 |
| <i>Padovi sa pojavom frakturom, n (%)</i> | 2 (0,8) | 3 (1,2) | 1,000 |
| <i>Pojava muskuloskeletnog bola, n (%)</i> | 4 (1,5) | 5 (1,9) | 1,000 |

Jedan bolesnik u grupi tromboliziranih je imao Kvinkeov edem nakon primene rTPA, koji se povukao unutar prva 24 sata nakon uključenja odgovarajuće simptomatske terapije.

4.3.4. Destinacija nakon otpusta

Trombolizirani bolesnici su u statistički značajnoj meri pri otpustu bili bez ili sa minimalnim neurološkim deficitom u odnosu na netrombolizirane bolesnike (45,9% tromboliziranih, vs. 29,3% netromboliziranih bolesnika, OR 2,05; 95% CI 1,42-2,94; $p < 0,001$) (Grafikon 6).



Bolesnici iz grupe tromboliziranih su imali ređu potrebu za rehabilitacionim tretmanom ili prevođenjem na druga odeljenja (Tabela 15).

TABELA 15. Destinacija nakon otpusta

| | <i>IVT</i> (n=259) | <i>Bez IVT</i> (N=259) | <i>OR (95% CI)</i> |
|---|-----------------------|---------------------------|--|
| <i>Kuća, n (%)</i> | 129 (49,8) | 76 (29,3) | 2,40 (1,66-3,43) p<0,001 |
| <i>Rehabilitacija, n (%)</i> | 54 (20,8) | 101 (39,0) | 0,41 (0,28-0,61) P<0,001 |
| <i>Drugo odeljenje /bolnica, n (%)</i> | 48 (18,5) | 60 (23,2) | 0,75 (0,49-1,15) p=0,234 |
| <i>Letalni ishod tokom hospitalizacije, n (%)</i> | 28 (10,9) | 22 (8,5) | 1,31 (0,73-2,35) p=0,785 |

4.4. DUGOROČNA PROGNOZA BOLESNIKA NAKON MOŽDANOG UDARA

Medijana vremna praćenja je bila tri godine (raspon 1-7 godina). Polovina pacijenata (po 130 pacijenata) iz obe grupe je praćena 3 ili više godina nakon indeksnog AIMU.

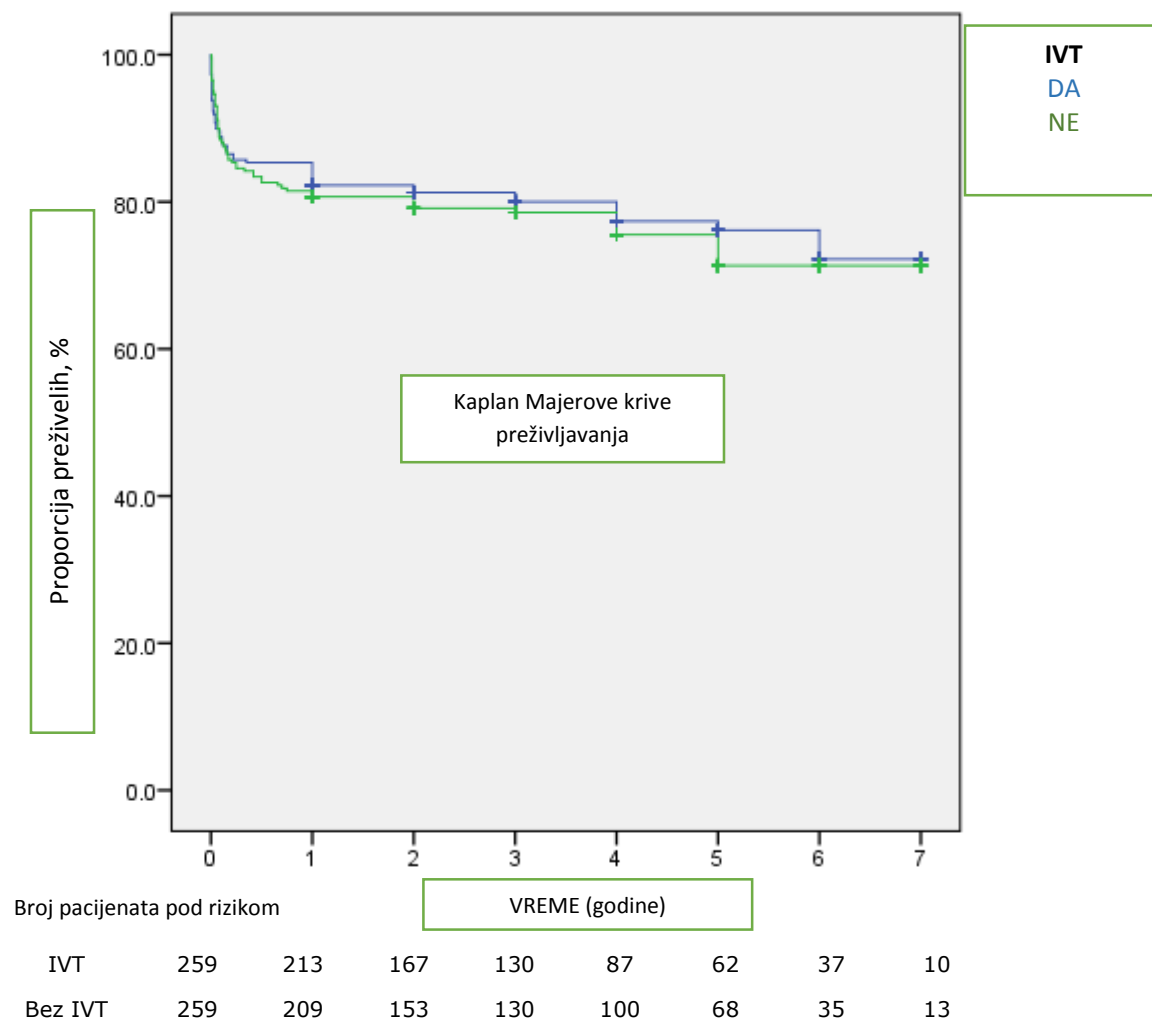
4.4.1. Pojava smrtnog ishoda

Nakon perioda praćenja, nije bilo razlike u preživljavanju između dve grupe ispitanika: 56 (21,6%) bolesnika u grupi tromboliziranih je preminulo, naspram 62 (23,9%) u grupi netromboliziranih (Log Rank 0,240, $p=0,624$; Grafikon 7). Smrtni ishod se u značajnom broju bolesnika javio u prva tri dana nakon AIMU, kod 16 (6,2%) tromboliziranih bolesnika i 9 (3,5%) bolesnika u kontrolnoj grupi (OR 1,83; 95% CI 0,79-4,21; $p=0,218$). U prvih mesec dana smrtni ishod je nastao kod 27 (10,4%) bolesnika koji su trombolizirani naspram 29 (11,2%) netromboliziranih (OR 0,92; 95% CI 0,53-1,61; $p=0,888$). Nakon tri meseca letalitet je iznosio 15,8% u grupi tromboliziranih naspram 17% u grupi netromboliziranih bolesnika.

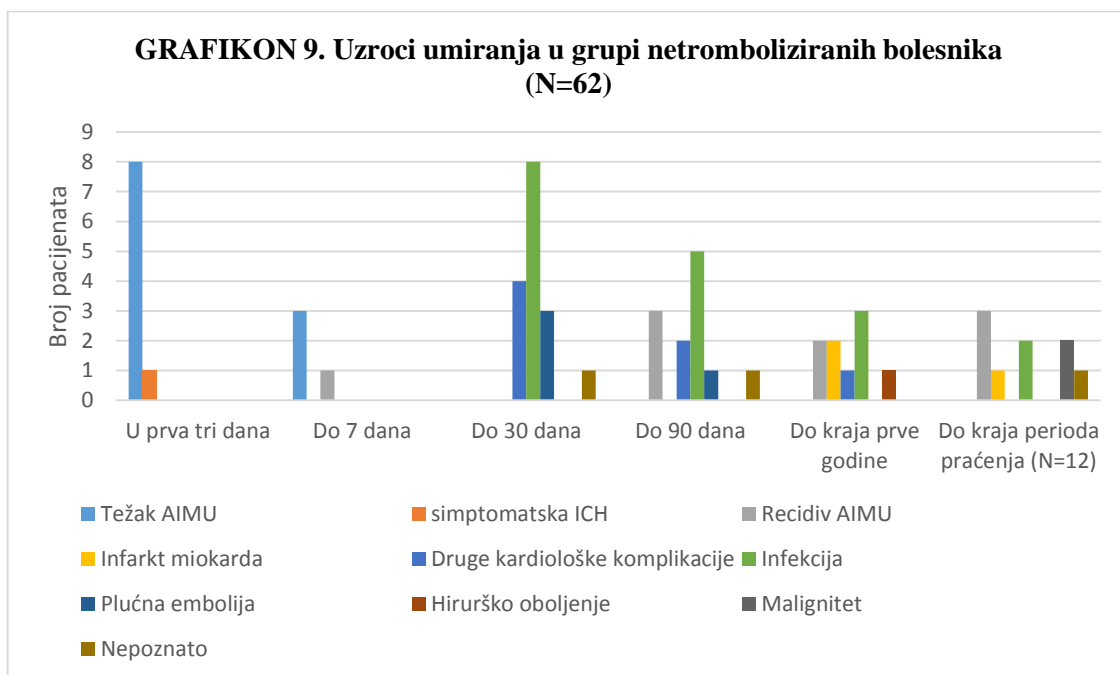
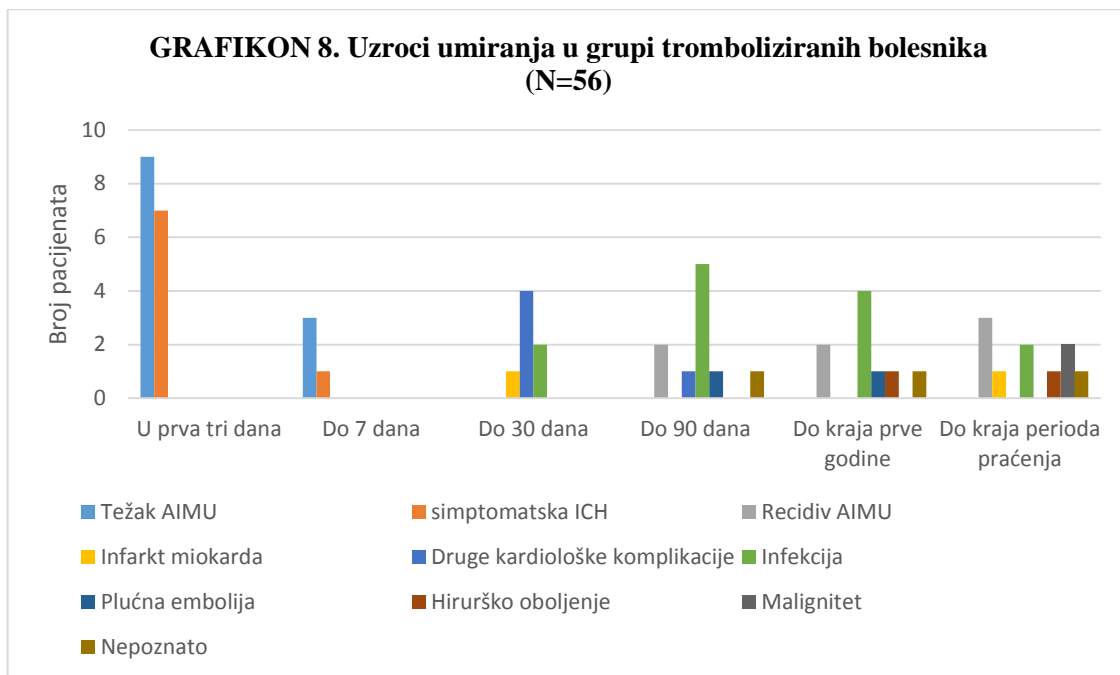
Šansa za preživljavanje u prvoj godini je bila 82,2% u IVT grupi i 81,4% u grupi netromboliziranih bolesnika. Nakon prve godine, tokom perioda praćenja, godišnje je umiralo po dva bolesnika u obe grupe.

GRAFIKON 7. Kaplan Majerova kriva preživljavanja

IVT označava intravensku trombolitičku terapiju.



Najčešći uzrok umiranja u prvih sedam dana je bila težina neurološkog deficita u grupi netromboliziranih i pojava sICH i težina neurološkog deficita u grupi tromboliziranih (Grafikon 8 i Grafikon 9) U daljem periodu najčešći razlozi su bili postojanje komplikacija nakon AIMU.



4.4.1.1. Prediktori smrtnog ishoda

U multivarijantnom Koksovom proporcionalnom hazardnom modelu starija životna dob, težina neurološkog deficita, prethodna upotreba antiagregacione terapije, nepoznat uzrok AIMU prema TOAST klasifikaciji kao i pojava sICH, somatskih komplikacija tokom

hospitalizacije i ranog neurološkog pogoršanja su bili nezavisni prediktori kratkoročnog letaliteta (Tabela 16).

TABELA 16. Koksov proporcionalni hazardni model za predikciju kratkoročnog letaliteta (u prvih 30 dana od AIMU)

| | <i>Univarijantni model</i> | | <i>Multivarijantni model</i> | |
|---|----------------------------|----------|------------------------------|----------|
| | <i>HR (95%CI)</i> | <i>p</i> | <i>HR (95%CI)</i> | <i>p</i> |
| <i>Starost</i> | 1,05 (1,03-1,08) | <0,001 | 1,06 (1,04-1,10) | <0,001 |
| <i>Starost > 70 godina</i> | 2,30 (1,38-3,85) | 0,001 | 2,20 (1,20-4,05) | 0,011 |
| <i>Edukacija (≥14 godina školovanja)</i> | 0,71 (0,57-0,88) | 0,002 | | |
| <i>Charlson-ov indeks komorbiditeta</i> | 1,64 (1,32-2,05) | <0,001 | | |
| <i>Prethodi AIMU ili TIA</i> | 2,02 (1,27-3,22) | 0,003 | | |
| <i>Inicijalna glikemija</i> | 1,16 (1,09-1,17) | 0,001 | | |
| <i>ASPECT skor <7</i> | 1,28 (1,06-1,56) | 0,01 | | |
| <i>Perzistiranje hiperglikemije (>8,6 mmol/l) u prva 24 sata</i> | 1,67 (1,06-2,64) | 0,027 | 2,80 (0,86-9,14) | 0,088 |
| <i>NIHSS</i> | 1,125 (1,01-1,15) | <0,001 | 1,14 (1,10-1,18) | <0,001 |
| <i>Inicijalni NIHSS skor ≥15</i> | 10,35 (5,68-18,85) | <0,001 | 7,25 (1,95-16,91) | 0,003 |
| <i>Smanjenje NIHSS skora za više od 8 jedinica u prva 24h</i> | 0,04 (0,003-0,52) | 0,015 | | |
| <i>Hipertenzija</i> | 2,64 (1,21-5,77) | 0,014 | | |
| <i>Dijabetes melitus</i> | 2,21 (1,36-3,57) | 0,001 | | |
| <i>Pušenje</i> | 0,58 (0,36-0,94) | 0,027 | | |
| <i>Atrijalna fibrilacija</i> | 2,45 (1,54-3,91) | <0,001 | | |
| <i>Prehodna upotreba antiagregacione terapije</i> | 2,11 (1,31-3,38) | 0,002 | 4,10 (1,99-8,44) | <0,001 |
| <i>TACS nasuprot drugim sindromima</i> | 6,05 (3,59-10,20) | <0,001 | | |
| <i>Kardioembolizacija</i> | 1,88 (1,17-3,01) | 0,009 | | |
| <i>Bolest malih krvnih sudova</i> | 0,83 (0,12-0,59) | 0,013 | | |
| <i>Drugi utvrđeni uzroci AIMU</i> | 0,03 (0,002-0,753) | 0,005 | | |
| <i>Neutrđeni uzroci AIMU</i> | 1,99 (1,25-3,19) | 0,004 | 1,98 (1,10-1,18) | 0,024 |
| <i>Pojava sICH</i> | 6,27 (3,29-11,94) | <0,001 | 9,24 (5,65-14,64) | <0,001 |
| <i>Somatske komplikacije tokom hospitalizacije</i> | 6,56 (4,12-10,43) | <0,001 | 1,87 (1,01-2,90) | 0,048 |
| <i>Neurološko pogoršanje unutar prva 24 h za 4 ili više poena NIHSS skora</i> | 6,56 (4,12-10,43) | <0,001 | 6,75 (3,45-13,24) | <0,001 |

TABELA 17. Koksov proporcionalni hazardni model za predikciju dugoročnog letaliteta (nakon 30 dana od AIMU)

| | <i>Univarijantni model</i> | | <i>Multivarijantni model</i> | |
|---|----------------------------|----------|------------------------------|----------|
| | <i>HR (95%CI)</i> | <i>p</i> | <i>HR (95%CI)</i> | <i>p</i> |
| <i>Starost > 70 godina</i> | 3,83 (2,22-6,61) | <0,001 | 2,66 (1,34-5,30) | 0,005 |
| <i>Edukacija (≥14 godina školovanja)</i> | 0,27 (0,11-0,66) | 0,005 | | |
| <i>Charlson-ov indeks komorbiditeta</i> | 1,65 (1,28-2,13) | <0,001 | | |
| <i>Inicijalna glikemija</i> | 1,10 (1,04-1,17) | 0,001 | | |
| <i>Perzistiranje hiperglikemije (>8 mmol/l) u prva 24 sata</i> | 1,67 (1,06-2,64) | 0,027 | | |
| <i>ASPECT skor <7</i> | 1,35 (1,09-1,67) | 0,005 | | |
| <i>Inicijalni NIHSS skor ≥ 15</i> | 5,10 (3,01-8,62) | <0,001 | 2,15 (1,08-4,27) | 0,029 |
| <i>Smanjenje NIHSS skora za više od 8 jedinica u prva 24h</i> | 0,23 (0,07-0,73) | 0,012 | | |
| <i>Sistolni arterijski krvni pritisak pri prijemu</i> | 1,013 (1,002-1,024) | 0,021 | | |
| <i>Hipertenzija</i> | 2,33 (1,13-5,05) | 0,022 | | |
| <i>Dijabetes melitus</i> | 1,83 (1,23-2,73) | 0,003 | 2,12 (1,09-5,46) | 0,037 |
| <i>Atrijalna fibrilacija</i> | 3,51 (2,12-5,79) | <0,001 | 2,86 (1,16-7,34) | 0,029 |
| <i>Kongestivno srčano popuštanje</i> | 1,93 (1,00-2,37) | 0,048 | | |
| <i>Prethodna upotreba antiagregacione terapije</i> | 2,37 (1,41-4,00) | <0,001 | | |
| <i>TACS nasuprot drugim sindromima</i> | 3,32 (2,00-5,49) | <0,001 | | |
| <i>Kardioembolizacija</i> | 3,08 (1,87-5,10) | <0,001 | | |
| <i>SAO</i> | 0,45 (0,08-0,98) | 0,05 | | |
| <i>Drugi utvrđeni uzroci</i> | 0,04 (0,004-0,37) | 0,005 | | |
| <i>Neutrđeni uzroci</i> | 1,47 (1,01-2,17) | 0,048 | | |
| <i>sICH</i> | 1,93 (0,60-6,16) | 0,267 | | |
| <i>Somatske komplikacije tokom hospitalizacije</i> | 3,29 (2,00-5,43) | <0,001 | 2,80 (1,45-5,23) | 0,002 |
| <i>Neurološko pogoršanje unutar prva 24 h za 4 ili više poena NIHSS skora</i> | 3,39 (1,87-6,15) | <0,001 | | |
| <i>Akutni koronarni sindrom</i> | 7,09 (0,99-50) | 0,05 | | |
| <i>Rekurentni AIMU</i> | 1,17 (1,01-1,34) | 0,046 | | |
| <i>mRS 0-1 nakon 3 meseca</i> | 0,085 (0,04-0,20) | <0,001 | 0,09 (0,03-0,28) | <0,001 |

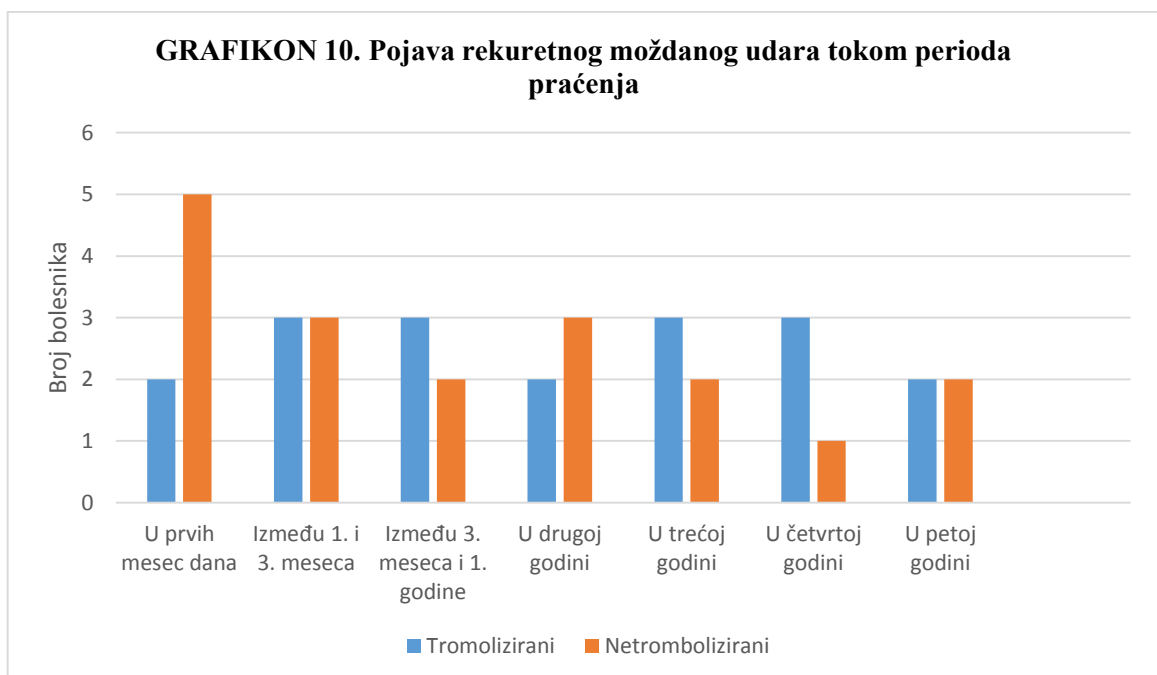
U multivarijantnom Koksovom proporcionalnom hazardnom modelu godine starosti iznad 70 godina, težak neurološki deficit (NIHSS skor 15 i iznad), dijabetes melitus, atrijalna fibrilacija, somatske komplikacije tokom hospitalizacije su bili prediktori dugoročnog

mortaliteta, dok je odličan funkcionalni oporavak tri meseca nakon AIMU bio povezan sa smanjenim rizikom od umiranja tokom perioda praćenja (Tabela 17).

4.4. 2. Pojava ponovnog moždanog udara tokom vremena praćenja

Nije bilo razlike u pojavi rekurentnog moždanog udara u dve grupe ispitanih: po 18 (6,9%) bolesnika u obe grupe je imalo novi moždani udar. U obe grupe bolesnika, rekurentni AIMU je doveo do letalnog ishoda u polovini slučajeva.

Na Grafikonu 10 je prikazana vremenska odrednica pojave rekurentnog moždanog udara u odnosu na inicijalni AIMU. Rekurentni AIMU je u grupi tromboliziranih bio nešto ređi u prva tri meseca u odnosu na grupu netromboliziranih bolesnika (kod 5 naspram 8 bolesnika) (HR 0,48; 95% CI 0,12-1,92).



Kod pacijenata sa rekurentnim moždanim udarom njih 14 od 36 (38,9%) je inicijalno imalo kardioembolijski AIMU (Tabela 18).

Tabela 18. Etiologija indeksnog moždanog udara kod pacijenata sa rekurentnim AIMU

| | <i>Rekurentni AIMU (N=36)</i> | <i>Bez rekurentnog AIMU (N=482)</i> | <i>HR (95% CI)</i> |
|--|-----------------------------------|---|--|
| <i>Bolest velikih krvnih sudova, n (%)</i> | 7 (19,4) | 113 (23,4) | 0,79 (0,34-1,85) p=0,685 |
| <i>Bolest malih krvnih sudova, n (%)</i> | 4 (11,1) | 67 (13,9) | 0,77 (0,26-2,26) p=0,804 |
| <i>Embolizacija, n (%)</i> | 14 (38,9) | 109 (22,6) | 2,17 (1,08-4,10) p=0,04 |
| <i>Drugi utvrđeni uzroci, n (%)</i> | 3 (8,3) | 64 (13,3) | 0,59 (0,18-1,20) p=0,458 |
| <i>Neutvrđeni uzroci, n (%)</i> | 8 (22,3) | 129 (26,8) | 0,78 (0,35-1,76) p=0,569 |

4.4.3. Pojava epileptičkih napada tokom vremena praćenja

Pojava epileptičkih napada tokom perioda praćenja je bila prisutna kod 7 tromboliziranih i kod 9 netromboliziranih bolesnika (kod po dva bolesnika iz obe grupe napadi su se javili u prvoj nedelji od AIMU, dok su se kod ostalih javili kasnije tokom prve godine, izuzev kod jednog bolesnika kod koga su se epileptički napadi javili u drugoj godini), (HR=0,79; 96% CI 0,29-2,13; p=0,645). Kod 13 od 15 bolesnika je zbog rekurentnih napada uvedena antiepileptička terapija, te je epilepsija kod pomenutih bolesnika bila dobro kontrolisana bez ponavljanja napada.

4.4.4. Pojava kardiovaskularnih događaja tokom vremena praćenja

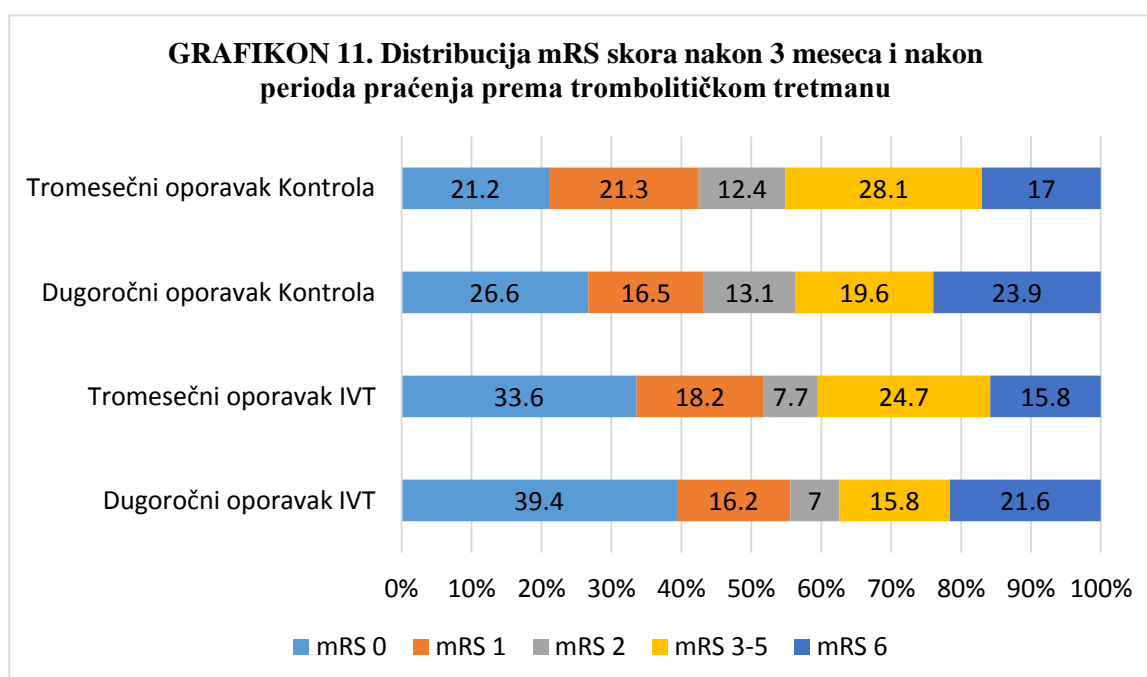
Akutni koronarni sindrom je imalo ukupno 25 bolesnika (10 bolesnika u grupi tromboliziranih naspram 15 bolesnika u grupi netromboliziranih) (HR 0,79; 95% CI 0,09-5,35; p=0,736) (Tabela 19). Od pomenutih 25 bolesnika njih 20 je preminulo. Pet pacijenata je imalo novootkrivenu AF (dva pacijenta u grupi tromboliziranih i tri pacijenta u grupi netromboliziranih). Kod pacijenata sa novootkrivenom AF uključena je antikoagulatna terapija i kod njih nije registrovan letalni ishod niti rekurentni AIMU.

TABELA 19. Pojava AKS i drugih vaskularnih događaja tokom vremena praćenja

| | <i>Trombolizirani</i> (N=259) | <i>Netrombolizirani</i> (N=259) | <i>p</i> |
|---|----------------------------------|------------------------------------|----------|
| <i>Akutni koronarni sindrom, n (%)</i> | 10 (3,9) | 15 (5,8) | 0,413 |
| <i>Srčana dekompenzacija, n (%)</i> | 2 (0,8) | 2 (0,8) | 1,000 |
| <i>Novootkrivena AF, n (%)</i> | 2 (0,8) | 3 (1,2) | 1,000 |
| <i>Periferna vaskularna bolest, n (%)</i> | 4 (1,5) | 3 (1,2) | 1,000 |

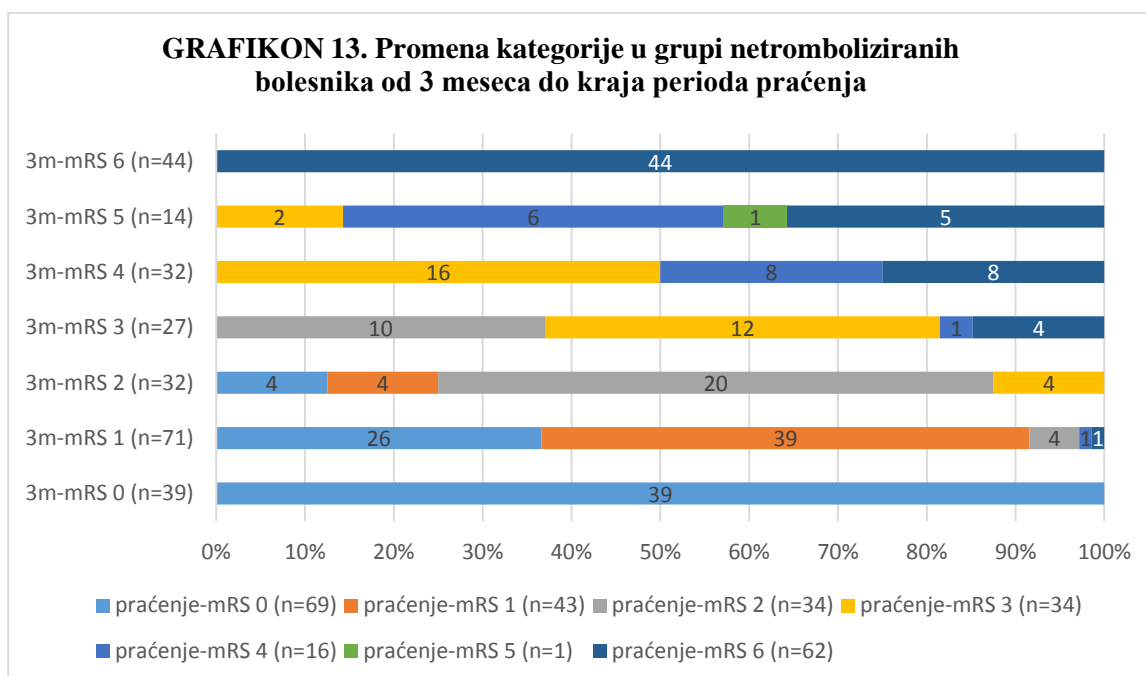
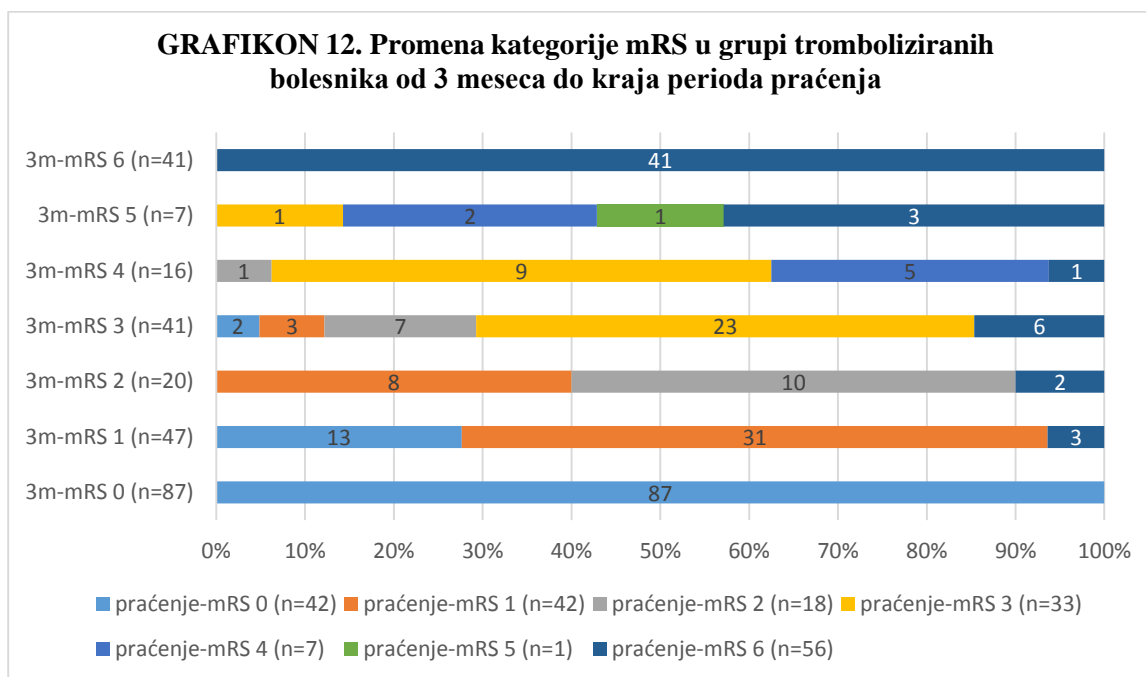
4.4.5. Stepen funkcionalnog oporavka bolesnika sa AIMU nakon perioda praćenja

Nakon perioda praćenja, 144 (55.6%) tromboliziranih bolesnika naspram 112 (43.2%) netromboliziranih bolesnika je imalo odličan ishod (HR 1,39; 95% CI 1,16-2,32; p=0,006). U poređenju sa tromesečnim oporavkom, proporcija pacijenata sa onesposobljenošću (mRS 3-5) je bila niska u obe grupe, dok se povećala proporcija umrlih, uz stabilno održavanje povoljnog ishoda u obe grupe (Grafikon 11)



4.4.5.1. Promena kategorije mRS skora tokom perioda praćenja

Kategoriju mRS skale je promenilo 25,1% bolesnika u grupi tromboliziranih, naspram 32,4% bolesnika u grupi netromboliziranih (Grafikon 12 i 13).



4.4.5.2. Prediktori odličnog funkcionalnog ishoda u dugoročnoj prognozi bolesnika sa AIMU

U multivarijantnom Koksovom proporcionalnom hazardnom modelu primena trombolitičke terapije je bila pozitivan prediktor odličnog oporavka (Tabela 20) , dok su se kao negativni prediktori izdvojili TACS sindrom, težak neurološki deficita i pogoršanje neurološkog deficita u prva 24 sata.

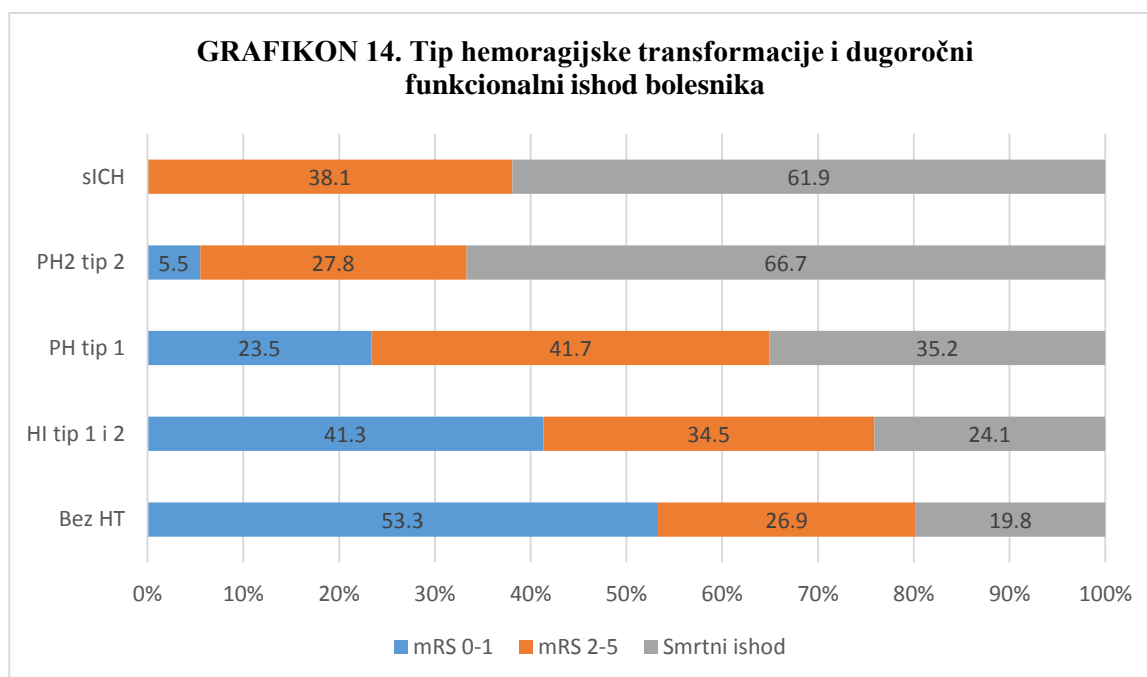
TABELA 20. Koksov proporcionalni hazardni model za predikciju odličnog oporavka nakon perioda praćenja (bez varijabli neurološko poboljšanje i povoljan tromesečni ishod)

| | Univarijantna analiza | | Multivarijantna analiza | |
|--|-----------------------|--------|-------------------------|-------|
| | HR (95%CI) | p | HR (95%CI) | p |
| IVT | 1,39 (1,01-1,65) | 0,042 | 1,30 (1,02-1,68) | 0,039 |
| Dužina hospitalnog lečenja | 0,95 (0,93-0,96) | <0,001 | | |
| TACS naspram drugih sindroma | 0,46 (0,33-0,65) | <0,001 | 0,55 (0,38-0,79) | 0,001 |
| Lakunarni infarkt | 1,515 (1,114-2,06) | 0,008 | | |
| NIHSS skor ≥ 15 | 0,42 (0,30-0,60) | <0,001 | | |
| Neurološko poboljšanje u prva 24 sata | 1,70 (1,29-2,23) | <0,001 | | |
| Neurološko pogoršanje u prva 24 sata za 4 ili više poena u NIHSS skoru | 0,35 (0,16-0,74) | 0,006 | 0,44 (0,20-0,93) | 0,010 |
| Postojanje somatskih komplikacija tokom hospitalizacije | 0,58 (0,41-0,83) | 0,003 | 0,97 (0,66-1,40) | 0,857 |
| Epileptički napadi | 0,635 (0,428-0,944) | 0,025 | | |
| Rekurentni MU | 0,49 (0,25-0,96) | 0,036 | | |
| Odličan tromesečni ishod | 11,47 (6,92-19,03) | <0,001 | | |

Ukoliko se rano neurološko poboljšanje doda u multivarijantni model, ono postaje prediktor povoljnog ishoda (HR 1,50; 95%CI 1,10-2,05; p=0,010), dok dodavanjem tromesečnog oporavka u multivarijantni model, varijabla tromesečnog oporavka postaje jedini snažni prediktor povoljnog ishoda (HR 11,27; 95% CI 6,45-19,63; p<0,001)

4.4.5.2. 1. Uticaj tipa hemoragijske transformacije na ishod bolesnika nakon moždanog udara

Nakon perioda praćenja, osam (38%) bolesnika sa simptomatskom ICH je preživelo tokom perioda praćenja. Pomenuti pacijenti su najčešće imali težak stepen neurološkog deficita, te je njih šestoro imalo mRS skor 3-5 (Grafikon 14).



Pojava hemoragijskog infarkta (tip 1 i 2) i parenhimalnog hematoma tip 1 nije imala uticaj na ishod bolesnika, dok je pojava parenhimalnog hematoma tip 2 odnosno simptomatske ICH imala signifikantan uticaj na tridesetodnevni mortalitet ali ne i na dugoročni mortalitet i odličan dugoročni oporavak (Tabela 21).

TABELA 21. Uticaj tipa hemoragijske transformacije na ishod bolesnika nakon moždanog udara

| | <i>Kratkoročni mortalitet, HR, 95%CI</i> | <i>Dugoročni mortalitet HR, 95%CI</i> | <i>Dugoročni odličan oporavak HR, 95%CI</i> |
|--------------------------|--|---------------------------------------|---|
| <i>HI tip 1 i 2</i> | 1,42 (0,45- 4,55) p=0,553 | 1,09 (0,40-3,02) p=0,862 | 0,70 (0,39-1,26) p=0,234 |
| <i>PH tip 1</i> | 2,44 (0,57-33,67) p=0,765 | 2,01 (0,87-30,10) p=0,456 | 0,54 (0,20-1,45) p=0,222 |
| <i>PH tip 2</i> | 1,68 (1,43-1,98) p<0,001 | 2,62 (0,99-6,54) p= 0,055 | 0,70 (0,43-1,15) p=0,158 |
| <i>Asimptomatska ICH</i> | 4,76 (0,67- 33,3) p=0,119 | 1,91 (0,87-4,19) P=0,108 | 0,68 (0,38-1,12) p=0,190 |
| <i>sICH (ECASS)</i> | 6,27 (3,29-11,94) p<0,001 | 2,05 (0,64-6,54) p=0,226 | 0,04 (0,00-1,36) p=0,075 |

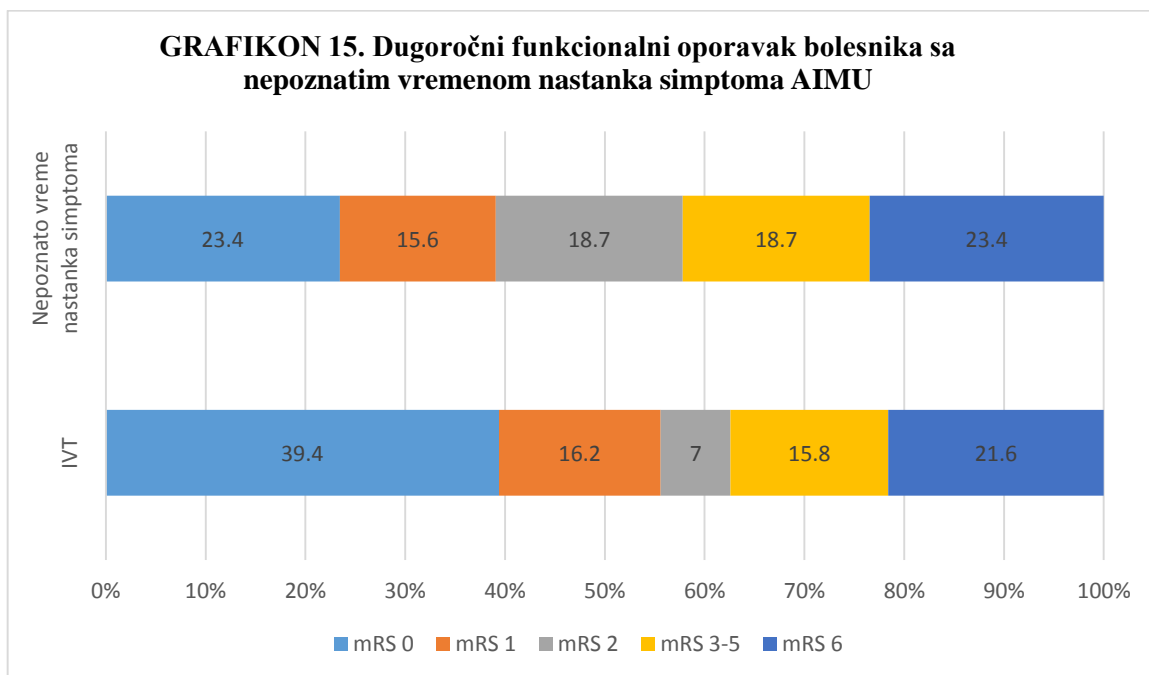
4.4.5.3. *Ishod netromboliziranih bolesnika sa nepoznatim vremenom početka simptoma moždanog udara*

Vreme početka moždanog udara nije bilo poznato kod 74 bolesnika (kod 70 se radilo o nastanku simptoma u snu) od kojih je njih 64 bilo bez drugih kontraindikacija za primenu IVT. Na Tabeli 22 su prikazane osnovne kliničke karakteristike bolesnika sa nastankom simptoma u snu.

TABELA 22. Osnovne kliničke karakteristike bolesnika sa simptomima nastalim u snu, bez drugih kontraindikacija za primenu IVT (N=64)

| | |
|---|---------------|
| <i>Starost (god), medijana (IQR)</i> | 57 (47-64) |
| <i>Starost ≤ 55 godina, n (%)</i> | 30 (46,9) |
| <i>Muški pol, n (%)</i> | 43 (67,2) |
| <i>Inicijalna težina AIMU</i> | |
| <i>NIHSS skor, medijana (IQR)</i> | 11 (7-15) |
| <i>NIHSS skor ≥15, n (%)</i> | 22 (34,4) |
| <i>Inicijalna vrednost glikemije (mmol/l), medijana (IQR)</i> | 6,3 (5,4-7,2) |
| <i>Sistolni arterijski pritisak (mmHg), srednja vrednost (SD)</i> | 147,5 ±22,99 |
| <i>Dijastolni arterijski pritisak (mmHg), srednja vrednost (SD)</i> | 90,0 ± 14 |
| <i>ASPECT skor, medijana (IQR)</i> | 10 (9-10) |
| <i>ASPECTS skor 10, n (%)</i> | 41 (64,1) |
| <i>Charlson index komorbiditeta, srednja vrednost (SD)</i> | 0,61±0,68 |
| <i>Klinički sindrom¹, n (%)</i> | |
| <i>TACS</i> | 22 (34,4) |
| <i>PACS</i> | 23 (35,9) |
| <i>LAC</i> | 9 (14,1) |
| <i>POCS</i> | 10 (15,6) |
| <i>Etiologija AIMU², n (%)</i> | |
| <i>LAA</i> | 16 (25,0) |
| <i>Bolest malih krvnih sudova</i> | 10 (15,6) |
| <i>Kardioembolizacija</i> | 11 (17,2) |
| <i>Drugi utvrđeni uzroci</i> | 11 (17,2) |
| <i>Neutvrđeni uzroci</i> | 16 (25,0) |
| <i>Funkcionalni oporavak nakon 3meseca, mRS 0-1, n (%)</i> | 23 (35,9) |
| <i>Letalitet nakon 3 meseca, n (%)</i> | 11 (17,2) |

Povoljan dugoročni oporavak je imalo 25 (39%) bolesnika u odnosu na grupu tromboliziranih bolesnika (55,6%); (OR 1,95, 95% CI 1,18-3,46; p=0,025), kako je predstavljeno na Grafikonu 15.



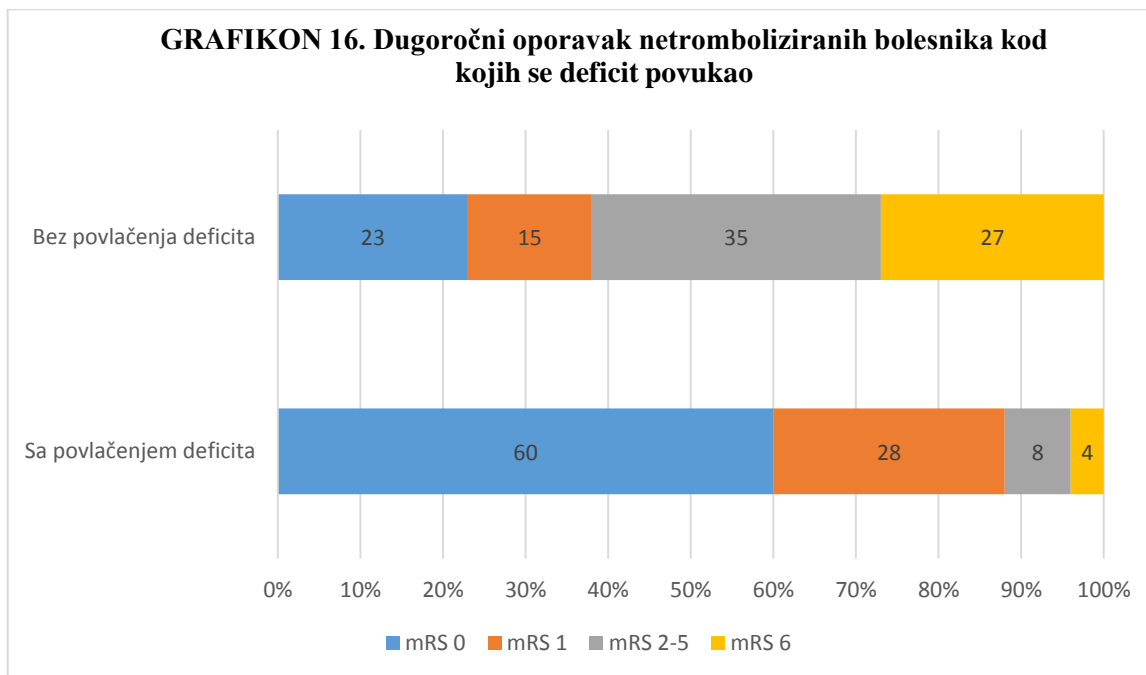
4.4.5.4. Ishod netromboliziranih bolesnika sa malim deficitom i deficitom koji se povukao

Kod 25 bolesnika u grupi netromboliziranih bolesnika trombolitička terapija nije ordinirana zbog povlačenja simptoma moždanog udara ili granično niskog neurološkog deficita (NIHSS skor 4 ili manje). Osnovne kliničke karakteristike ovih bolesnika su predstavljene na Tabeli 23.

TABELA 23. Osnovne kliničke karakteristike bolesnika sa malim deficitom ili deficitom koji se povukao

| | <i>Bolesnici sa malim deficitom ili simptomima AIMU koji su se povukli (N=25)</i> | <i>Ostali netrombolizirani pacijenti (N=234)</i> | <i>p</i> |
|--|---|--|-------------------|
| <i>Godine, medijana (IQR)</i> | 59 (50-67) | 56 (50-66) | 0,412 |
| <i>Muški pol, n (%)</i> | 19 (76,0) | 161 (68,8) | 0,648 |
| <i>Klinički sindrom, n (%)</i> | | | 0,020 |
| <i>TACI</i> | - | 93 (39,8) | |
| <i>PACI</i> | 11 (44,0) | 70 (29,9) | |
| <i>LAC</i> | 7 (28,0) | 30 (12,8) | |
| <i>POCI</i> | 7 (28,0) | 41 (17,5) | |
| <i>Klasifikacija AIMU, n (%)</i> | | | 0,261 |
| <i>LAA</i> | 7 (28,0) | 57 (24,4) | |
| <i>Bolest malih krvnih sudova</i> | 5 (20,0) | 29 (12,4) | |
| <i>Kardioembolizacija</i> | 3 (12,0) | 56 (23,9) | |
| <i>Drugi utvrđeni uzroci</i> | 6 (24,0) | 31 (13,2) | |
| <i>Neutvrđeni uzroci</i> | 4 (16,0) | 61 (26,1) | |
| <i>Spontana HT</i> | 0 | 17 (7,4) | |
| <i>Prisustvo proksimalne okluzije, n (%)</i> | 2 (8,0) | 87 (37,2) | 0,045 |
| <i>Neurološko pogoršanje u prva 24h, n (%)</i> | 2 (8,0) | 24 (10,3) | 1,000 |
| <i>mRS 0-1 nakon 3 meseca, n (%)</i> | 23 (92,0) | 88 (37,6) | < 0,001 |

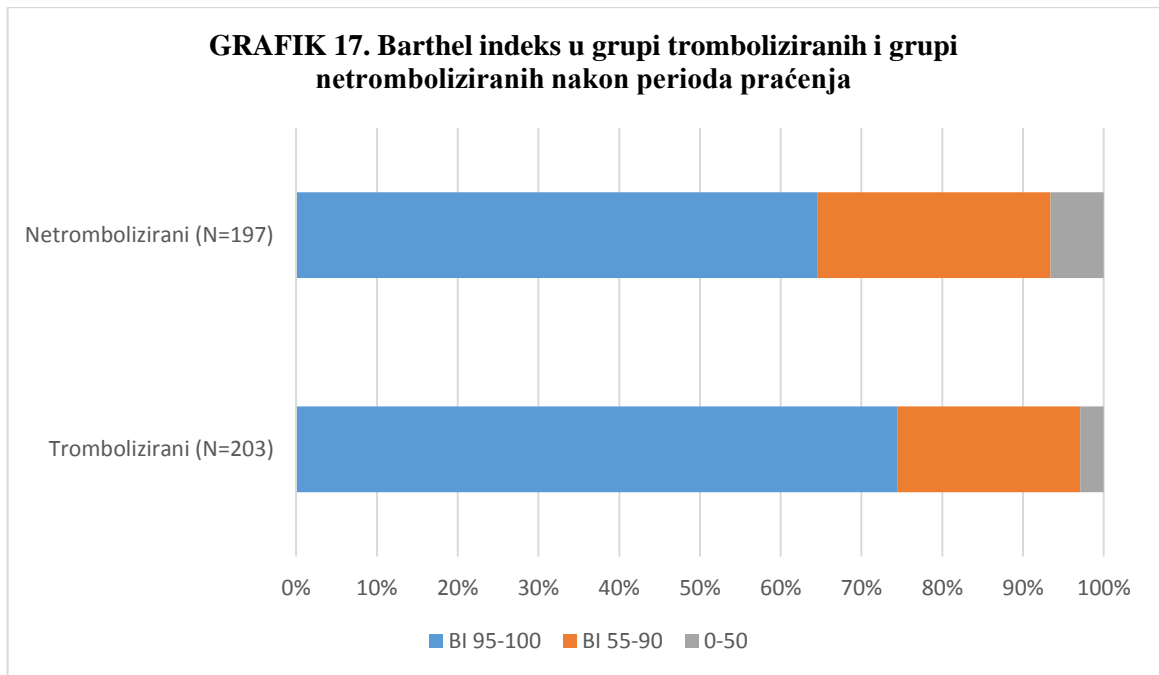
Od njih 25 čak 22 bolesnika (88%) je nakon perioda praćenja imalo zadovoljavajuć funkcionalni oporavak sa mRS skorom 0 i 1 (Grafikon 16).



4.4.5.5. Životne okolnosti bolesnika sa AIMU nakon perioda praćenja

Proporcija preživelih nakon AIMU koji su institucionalizovani se nije razlikovala između grupe tromboliziranih i grupe netromboliziranih bolesnika (2/203 (1.0%) trombolizirana i 3/197 (1.5%) netrombolizirana bolesnika je živela u nekoj vrsti institucije za produženu negu (HR 0,64; 95% CI 0,11-3,89; p=0.681).

Nakon perioda praćenja, Barthel index 95 ili 100 je imalo 74% bolesnika u IVT grupi naspram 64% u grupi netromboliziranih preživelih bolesnika (Grafikon 17). Ova razlika je bila statistički značajna (HR 1,6 95% CI 1,04-2,46; p=0,03).



Nakon perioda praćenja, trombolizirani bolesnici su imali veće šanse da budu bez motornog deficita, da budu samostalno pokretni i da imaju manje izražene smetnje govora uzrokovane moždanim udarom (Tabela 24).

TABELA 24. Oporavak bolesnika prema specifičnostima deficita u odnosu na IVT

| | <i>Trombolizirani (N=203)</i> | <i>Netrombolizirani (N=197)</i> | <i>HR (95%CI)</i> |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Pareza, n (%)</i> | 90 (44,3) | 127 (64,5) | 0,44 (0,29-0,66) p<0,001 |
| <i>Smenje vida (hemianopsija), n (%)</i> | 7 (3,4) | 8 (4,1) | p=1,000 |
| <i>Govorne smetnje, n (%)</i> | 42 | 51 | 0,89 (0,67-1,12) p=0,123 |
| <i>Smetnje hoda, n (%)</i> | 26 (12,8) | 40 (20,3) | 0,58 (0,33-0,99) p=0,049 |
| <i>Uz pomoć štapa, n</i> | 12 | 19 | |
| <i>Uz pomoć tronošca, n</i> | 7 | 8 | |
| <i>Nemoguć hod, n</i> | 4 | 8 | |
| <i>Nestabilnost pri hodu, n</i> | 3 | 5 | |

Manji broj bolesnika u IVT grupi je prijavilo da ih je moždani udar ostavio sa problemima (31% u IVT grupi vs. 42% u grupi netromboliziranih bolesnika; HR 0,75, 95%CI 0,55-0,99, p=0,023) i da im je potreba pomoć u svakodnevnim aktivnostima (22% u

grupi tromboliziranih naspram 30% u grupi netromboliziranih; HR 0,78, 95%CI 0,53-1,15; p=0,082). Zadovoljstvo oporavkom je bilo u značajnoj meri prisutnije u grupi tromboliziranih bolesnika (70%) u odnosu na grupu netromboliziranih bolesnika (59%), HR=1,24; 95% CI 0,99-1,58, p=0,022.

Upotreba antidepresiva nakon moždanog udara je bila ređa u grupi tromboliziranih (8,9% trombolizirana bolesnika naspram 15,1% netromboliziranih bolesnika, HR 0,60; 95%CI 0,36-1,01; p=0,056). Upotreba anksiolitika i sedativa je bila ređa u grupi tromboliziranih bolesnika (HR=0,59; 95% CI 0,34-1,03; p=0,068).

Antidepresivi su inicijalno uvedeni kod 49 netromboliziranih bolesnika i 32 trombolizirana bolesnika. Ova terapija je započeta tokom hospitalizacije sa savetom za nastavak terapije nakon otpusta ili unutar prvih šest meseci od AIMU.

4.4. 5. Terapijska perzistencija tokom perioda praćenja

Analizirana je terapijska perzistencija uzimanja lekova u sekundarnoj prevenciji nakon AIMU kod preživelih bolesnika u grupi tromboliziranih (n=203) i netromboliziranih bolesnika (n=197). Osnovne kliničke karakteristike preživelih bolesnika su prikazane na Tabeli 25, uključujući i razlike između grupe tromboliziranih i grupe netromboliziranih bolesnika. Ove karakteristike su bile dobro balansirane između dve grupe bolesnika, osim boljeg tromesečnog oporavka u grupi tromboliziranih bolesnika.

TABELA 25. Osnovne kliničke karakteristike preživelih bolesnika nakon vremena praćenja u dve grupe ispitanika

| | <i>IVT</i> (<i>N</i> =203) | <i>Bez IVT</i> (<i>N</i> =197) | <i>p</i> |
|---|--------------------------------|------------------------------------|--------------|
| <i>Starost (godine), medijana (IQR)</i> | 55 (48-62) | 56(48-63) | 0,432 |
| <i>Muški pol, n (%)</i> | 140 (69,0) | 138 (70,0) | 0,829 |
| <i>Oženjen/udata pre AIMU, n (%)</i> | 178 (87,7) | 153 (77,6) | 0,008 |
| <i>Nivo obrazovanja</i> (≥ 14 godina) | 46 (22,7) | 56 (28,4) | 0,207 |
| <i>Težina neurološkog deficita</i> | | | |
| <i>NIHSS skor, medijana (IQR)</i> | 9 (6-15) | 8 (6-14) | 0,329 |
| <i>NIHSS skor ≥ 15, n (%)</i> | 53 (26,1) | 41 (20,8) | 0,239 |
| <i>Vaskularni faktori rizika, n (%)</i> | | | |
| <i>Hipertenzija</i> | 158 (77,8) | 148 (75,1) | 0,636 |
| <i>Hiperlipoproteinemija</i> | 132 (65,0) | 142 (72,1) | 0,194 |
| <i>Pušenje</i> | 103 (50,7) | 99 (50,2) | 1,000 |
| <i>Dijabetes melitus</i> | 30 (14,8) | 42 (21,3) | 0,092 |
| <i>Atrijalna fibrilacija</i> | 38 (18,7) | 28 (14,2) | 0,229 |
| <i>Klinički sindrom¹, n (%)</i> | | | |
| <i>TACS</i> | 57 (28,1) | 47 (23,9) | 0,438 |
| <i>PACS</i> | 75 (36,9) | 77 (39,1) | |
| <i>LAC</i> | 40 (19,7) | 33 (16,7) | |
| <i>POCS</i> | 31 (15,3) | 40 (20,3) | |
| <i>TOAST klasifikacija AIMU², n (%)</i> | | | |
| <i>LAA</i> | 42 (20,7) | 47 (23,9) | 0,640 |
| <i>Bolest malih krvnih sudova</i> | 34 (16,7) | 32 (16,2) | |
| <i>Kardioembolizacija</i> | 45 (22,2) | 36 (18,3) | |
| <i>Drugi utvrđeni uzroci</i> | 30 (14,8) | 37 (18,8) | |
| <i>Neutvrđeni uzroci</i> | 52 (25,6) | 45 (22,8) | |
| <i>Prethodna upotreba antitrombotične terapije, n (%)</i> | | | |
| <i>Varfarin</i> | 6 (2,9) | 12 (6,1) | 0,152 |
| <i>Antiagregaciona terapija</i> | 40 (19,7) | 32 (16,2) | 0,435 |
| <i>Prethodna upotreba statina, n (%)</i> | 14 (6,9) | 16 (8,1) | 0,706 |
| <i>Charlson index komorbiditeta(319), srednja vrednost (SD)</i> | 0,50+-0,75 | 0.58+-0.81 | 0,312 |
| <i>Simpomatska ICH (ECASS-2)³, n (%)</i> | 6 (3,0) | 1 (0,5) | 0,486 |
| <i>mRS 0-1 nakon 3 meseca, n (%)</i> | 131 (64,5) | 109 (55,3) | 0,05 |
| <i>Terapijska perzistencija tri meseca nakon AIMU, n (%)</i> | 195 (96,1) | 180 (91,3) | 0,063 |

PACS, parcijalni sindrom prednje cerebralne cirkulacije; POCS, posteriorni cirkulatorni sindrom; TACS, totalni sindrom prednje cerebralne cirkulacije; LAC, lakunarni sindrom; ¹ Za grupu tromboliziranih vreme od početka simptoma AIMU do trombolitičke terapije, za grupu netromboliziranih vreme od nastanka simptoma do prijema u JMU; ² Prema OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project) klasifikaciji(313)³ sICH, simptomatska intrakranijalna hemoragija prema definiciji ECASS-2 studije (333)

Na Tabeli 26. je prikazana proporcija bolesnika koji uzimaju terapiju prepisanu pri otpustu u zavisnosti od toga da li je primenjena trombolitička terapija ili ne. Terapijska perzistencija nakon perioda praćenja je bila viša u grupi tromboliziranih bolesnika.

TABELA 26. Terapijska perzistencija tokom perioda praćenja prema grupama lekova sekundarne prevencije nakon AIMU

| | Lekovi pri otpustu, n | | Perzistencija, n (%) | | |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|------------|-------------------|
| | IVT (N=203) | Bez IVT (N=197) | IVT | Bez IVT | OR, 95% CI |
| Antiagregaciona terapija | 161 | 161 | 148 (91,9) | 131 (81,4) | 2,61 (1,30-5,21) |
| Oralni antikoagulansi | 43 | 37 | 40 (93,0) | 29 (78,4) | 3,68 (0,90-15,07) |
| Antihipertenzivi | 172 | 168 | 163 (94,8) | 144 (85,7) | 3,02 (1,36-6,71) |
| Statini | 156 | 162 | 142 (91,0) | 125 (77,2) | 3,00 (1,55-5,81) |
| Antidijabetici | 36 | 46 | 33 (91,7) | 33 (71,7) | 3,15 (0,93-10,69) |

U slučaju primene antiagregacione terapije, lekar primarne zdravstvene zaštite je ukinuo ovu terapiju kod tri trombolizirana i 17 netromboliziranih bolesnika, bez jasnog medicinskog razloga, dok je 6 bolesnika u grupi tromboliziranih, odnosno 13 bolesnika u grupi netromboliziranih samoinicijativno prekinulo terapiju, jer su smatrali da im pomenuta terapija ne pomaže.

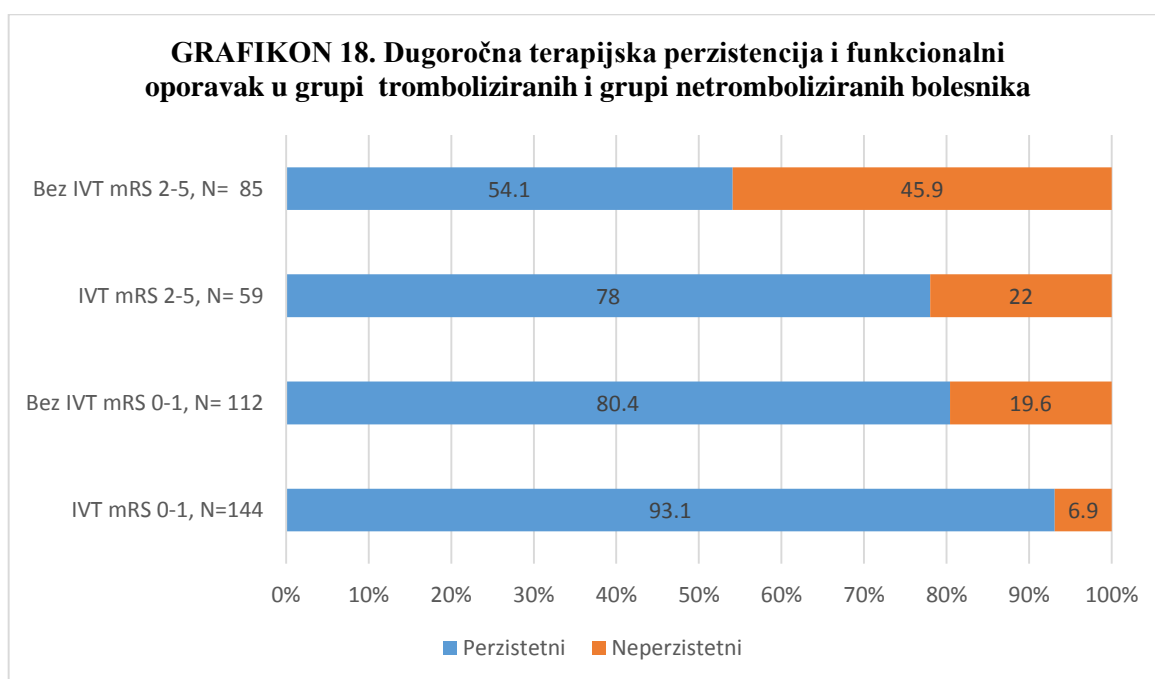
U pogledu primene oralne antikoagulatne terapije tri bolesnika u grupi tromboliziranih bolesnika naspram 8 bolesnika u grupi netromboliziranih nije uzimalo predloženu terapiju koja je preporučena zbog postojanja atrijalne fibrilacije.

Statini su isključeni od strane lekara primarne zdravstvene zaštite kod 17 tromboliziranih i 10 netromboliziranih bolesnika zbog normalizacije serumskih vrednosti holesterola tokom statinske terapije, osim kod jednog tromboliziranog pacijenta gde je razlog za prekid terapije bila pojava rabdomiolize. Samoinicijativno obustavljanje statina je bilo prisutno kod 21 tromboliziranog i 37 netromboliziranih bolesnika, koji su takođe prestali da kontrolišu serumske vrednosti holesterola. Jedna petina svih bolesnika koji su prestali da uzimaju statine je imala signifikatnu karotidnu stenozu.

Svi pacijenti koji su uzimali terapiju su naveli da uzimaju lekove na odgovarajući način poštujuću savete lekara vezano za prepisanu terapiju.

Postojala je razlika u perzistenciji u svim grupama lekova sa većom perzistencijom u grupi tromboliziranih, gde je 88,7% uzimalo svu predloženu terapiju, naspram 69% u grupi netromboliziranih bolesnika. Nakon prilagođavanja za osnovne kliničke karakteristike i moguće kovarijable, IVT je bila nezavistan prediktor za terapijsku perzistenciju, OR (95%CI) 2.93 (1.48-5.81), $p=0.002$ (prilagođeno prema polu, godinama starosti, bračnom statusu, težini AIMU, vaskularnim faktorima rizika, kliničkom sindromi i etiologiji AIMU, sICH, tromesečnom funkcionalnom oporavku).

Terapijska perzistencija je bila veća kod bolesnika sa povoljnim dugoročnim funkcionalnim oporavkom, u obe grupe ispitanika (grupa tromboliziranih-OR 4.37, 95% CI 1.83-10.40, $p<0.001$ i grupa netromboliziranih - OR 3.46, 95%CI 1.84-6.52, $p<0.001$) kao što je predstavljeno na Grafikonu 18.



4.4. 6. Radni status nakon moždanog udara tokom perioda praćenja

Od 259 bolesnika koji su lečeni sa IVT njih 143 (55,2%) je imalo posao sa punim radnim vremenom pre indeksnog AIMU. U kontrolnoj grupi, 133 od 259 (51,3%) bolesnika je imalo posao pre AIMU. Ostali pacijenti su bili u penziji ili nisu radili.

TABELA 27. Karakteritike pacijenata koji su radili pre moždanog udara (prema trombolitičkom tretmanu)

| | <i>Trombolizirani (N=143)</i> | <i>Netrombolizirani (N=133)</i> | <i>p</i> |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| <i>Starost (god), medijana (IQR)</i> | 52 (44-56) | 52 (44-56) | 1,000 |
| <i>Muški pol, n (%)</i> | 104 (72,7) | 98 (69,2) | 0,892 |
| <i>Oženjeni/udati, n (%)</i> | 127 (88,8) | 104 (78,2) | 0,022 |
| <i>Nivo obrazovanja (≥14 godina školovanja)</i> | 38 (25,2) | 42 (31,6) | 0,285 |
| <i>Službenički posao, n (%)</i> | 67 (46,8) | 60 (45,1) | 0,810 |
| <i>Težina neurološkog nalaza</i> | | | |
| <i>NIHSS skor, medijana (IQR)</i> | 11 (7-16) | 10 (6-15) | 0,537 |
| <i>NIHSS skor≥15, n (%)</i> | 42 (29,4) | 38 (28,6) | 0,895 |
| <i>Vaskularni faktori rizika, n (%)</i> | | | |
| <i>Hipertenzija</i> | 99 (69,2) | 96 (72,2) | 0,595 |
| <i>Hiperlipoproteinemija</i> | 94 (65,7) | 90 (67,7) | 1,000 |
| <i>Pušenje</i> | 79 (55,2) | 75 (56,4) | 0,904 |
| <i>Dijabetes melitus</i> | 17 (11,9) | 23 (17,3) | 0,233 |
| <i>Atrijalna fibrilacija</i> | 19 (13,3) | 16 (12,0) | 0,857 |
| <i>Kongestivna srčana insuficijencija</i> | 11 (7,7) | 10 (7,5) | 1,000 |
| <i>Klinički sindrom¹, n (%)</i> | | | 0,600 |
| <i>TACS</i> | 42 (29,4) | 44 (33,1) | |
| <i>PACS</i> | 56 (39,6) | 44 (33,1) | |
| <i>LACS</i> | 25 (17,5) | 16 (12,0) | |
| <i>POCS</i> | 20 (13,6) | 29 (21,8) | |
| <i>Charlson indeks komorbiditeta (319), srednja vrednost (SD)</i> | 0,45 (0,74) | 0,51 (0,75) | 0,598 |
| <i>Simptomatska ICH (ECASS-2)^b, n (%)</i> | 6 (4,2) | 1 (0,8) | 0,122 |
| <i>Dužina trajanja hospitalnog lečenja (dani) (medijana (IQR))</i> | 10 (7-14) | 12 (8-17) | 0,080 |
| <i>mRS 0-1 nakon 90 dana, n (%)</i> | 93 (65,0) | 64 (48,1) | <0,001 |

IVT označava intravensku trombolitičku terapiju; NIHSS „National Institute of Health Stroke Scale“;

PACS, parcijalni sindrom prednje cerebralne cirkulacije; POCS, posteriorni cirkulatorni sindrom;

TACS, totalni sindrom prednje cerebralne cirkulacije; LAC, lakunarni sindrom

¹Prema OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project) klasifikaciji (313)

²sICH, simptomatska intrakranijalna hemoragija prema definiciji iz ECASS- studije (63)

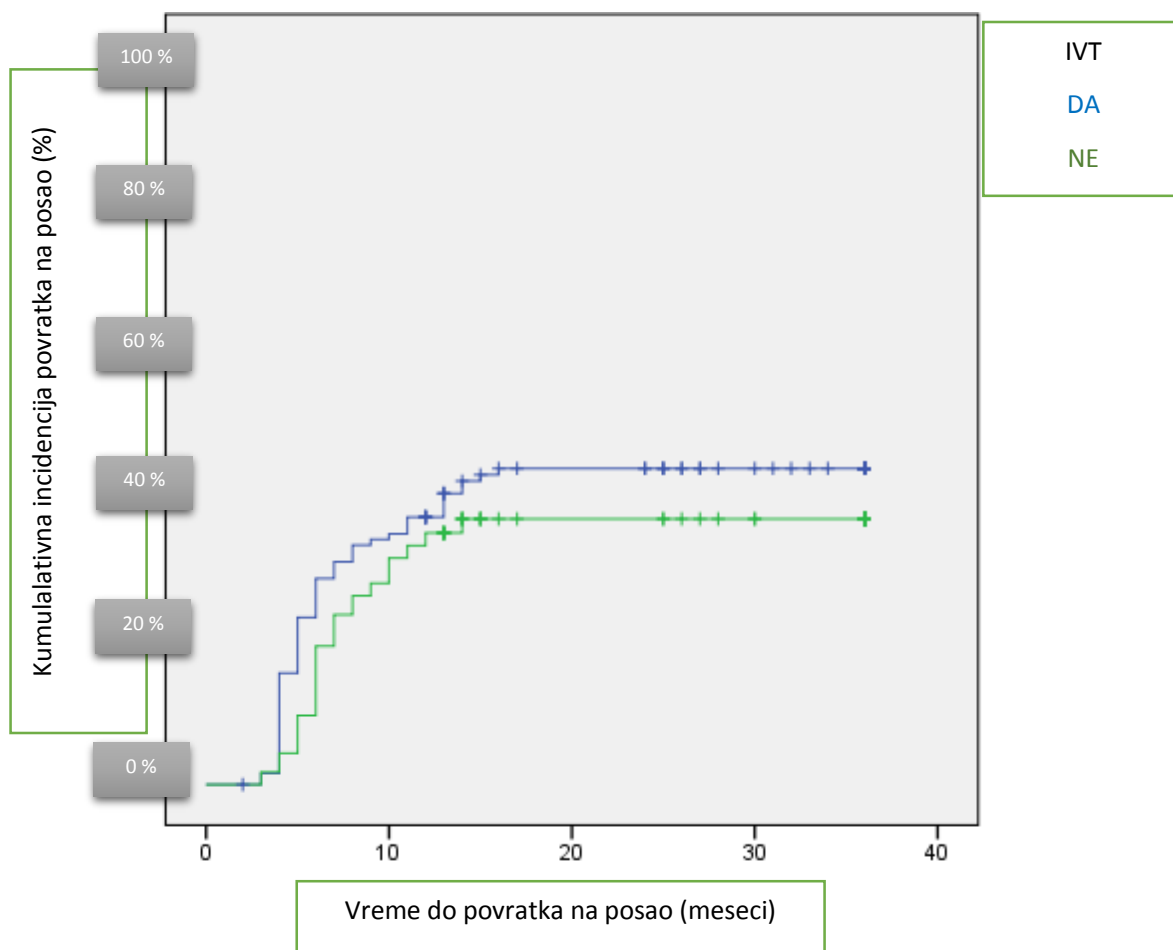
U Tabeli 27 su prikazane sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika koji su radili pre indeksnog AIMU, dihotomizovano prema trombolitičkom tretmanu. Karakteristike

bolesnika između dve grupe su u velikoj meri bile ujednačene, osim što su bolesnici lečeni trombolitičkom terapijom češće imali partnera odnosno bili u braku pre AIMU.

U grupi tromboliziranih 53 bolesnika (39,3%) se vratilo nekoj vrsti zaposlenja naspram 42 pacijenta (31,6%) u grupi netromboliziranih (HR 1,28; 95% CI 0,86-1,91, p=0,221). Jedanaest pacijenata (7,8%) u grupi tromboliziranih i 17 pacijenata u kontrolnoj grupi (12,8%) je umrlo tokom vremena praćenja, te je prevalencija među preživelim koji su se vratili na posao iznosila 42,1% u grupi tromboliziranih i 33,3% u grupi netromboliziranih (HR 1,35; 95% CI 0,89-2,32; p=0,160). Većina pacijenata (45 u grupi tromboliziranih i 40 u grupi netromboliziranih) se vratila na posao 3 do 12 meseci od AIMU, dok su se ostali vratili u drugoj godini nakon AIMU (Grafikon 19) Nijedna osoba u obe grupe ispitanika nije imala prekvalifikaciju i obuku za drugu vrstu posla. Nije bilo osoba koje su se incijalno vratile na posao i potom prestale da rade tokom vremena praćenja.

GRAFIKON 19. Kaplan Majerova kriva povratka na posao

IVT označava intravensku trombolitičku terapiju



U grupi tromboliziranih bolesnika češća je bila pojava povratka na posao sa punim radnim vremenom (Tabela 28).

TABELA 28. Analiza povratka na posao nakon AIMU u zavisnosti od primene IVT

| | <i>Trombolizirani (N=143)</i> | <i>Netrombolizirani (N=133)</i> | <i>HR (95% CI)</i> |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|---|
| <i>Povratak na posao sa punim radnim vremenom, n (%)</i> | 43 (30,1) | 20 (15,0) | 2,07 (1,21-3,51) p=0,007 |
| <i>Povratak na bilo koju vrstu posla, n (%)</i> | 56 (39,1) | 42 (31,5) | 1,29 (0,86-1,92) p=0,453 |
| <i>Povratak na posao sa skraćenim radnim vremenom, n (%)</i> | 13 (9,0) | 22 (16,5) | |
| <i>Penzija zbog posledica AIMU, n (%)</i> | 61 (42,6) | 61 (45,9) | |
| <i>Izgubili posao zbog posledica AIMU, n (%)</i> | 15 (10,5) | 13 (9,8) | |
| <i>Premинуlo, n (%)</i> | 11 (7,8) | 17 (12,8) | |

Pacijenti koji su se vratili na posao nakon AIMU su bili značajnije mlađi, imali su viši nivo obrazovanja i češće službenički posao. (Tabela 29) Dalje, pacijenti koji su se vratili na posao su u većem procentu lečeni trombolitičkom terapijom, imali su kraće vreme boravka u bolnici, imali su češće odličan tromesečni oporavak i ređe su imali govorne smetnje. Žene su se češće vraćale na posao sa punim radnim vremenom. Zadovoljstvo oporavkom pacijenata koji su se vratili na posao je bilo češće kod pacijenata koji su se vratili na posao sa punim radnim vremenom. Upotreba antidepresiva za depresiju koja se javila nakon AIMU je bila značajno češća kod pacijenata koji se nisu vratili na posao.

Tabela 29. Karakteristike preživelih prema radnom statusu (univarijantna analiza)

| | <i>Puno radno vreme (N=63)</i> | <i>Skraćeno radno vreme (N=35)</i> | <i>Ne radi (N=150)</i> | <i>p</i> |
|---|--|--|----------------------------|------------------|
| <i>Starost u vreme AIMU, n (%)</i> | | | | <0,001 |
| <i>18-45 godina</i> | 27 (42,8) | 15 (42,8) | 31 (20,7) | |
| <i>46-55 godina</i> | 24 (38,1) | 17 (48,6) | 67 (44,7) | |
| <i>56-65 godina</i> | 12 (19,1) | 3 (8,6) | 52 (34,6) | |
| <i>Ženski pol, n (%)</i> | 26 (41,3) | 7 (20,0) | 34 (22,0) | 0,012 |
| <i>U braku, n (%)</i> | 50 (79,4) | 29 (82,9) | 127 (84,7) | 0,821 |
| <i>Nivo obrazovanja (više od 12 godina školovanja), n (%)</i> | 36 (57,1) | 12 (34,3) | 36 (24,0) | 0,006 |
| <i>Službenički posao, n (%)</i> | 43 (68,2) | 18 (51,4) | 60 (40,0) | 0,001 |
| <i>Težina moždanog udara</i> | | | | |
| <i>NIHSS skor, medijana (IQR)</i> | 8 (5-13) | 9 (6-15) | 10 (7-15) | 0,470 |
| <i>NIHSS skor ≥ 15, n (%)</i> | 10 (15,9) | 9 (25,7) | 40 (26,7) | 0,233 |
| <i>Vaskularni faktori rizika, n (%)</i> | | | | |
| <i>Hipertenzija</i> | 37 (58,7) | 21 (60,0) | 113 (75,3) | 0,021 |
| <i>Hiperlipoproteinemija</i> | 39 (61,9) | 21 (60,0) | 106 (70,7) | 0,232 |
| <i>Pušenje, aktuelno</i> | 33 (49,2) | 21 (60,0) | 87 (58,0) | 0,695 |
| <i>Dijabetes melitus</i> | 6 (9,5) | 5 (14,3) | 21 (14,0) | 0,653 |
| <i>Atrijalna fibrilacija</i> | 6 (9,5) | 1 (2,9) | 21 (14,0) | 0,152 |
| <i>Sindrom moždanog udara^b, n (%)</i> | 11 (17,5) | 8 (22,8) | 49 (32,7) | 0,062 |
| <i>TACS nasuprot drugim</i> | | | | |
| <i>Charlsonov index komorbiditeta, srednja vrednost (SD)</i> | 0,35±0,57 | 0,49±0,7 | 0,43±0,71 | 0,559 |
| <i>Simptomatska ICH (ECASS-2)^d, n (%)</i> | - | 1 (2,8) | 4 (2,6) | 0,580 |
| <i>Dužina hospitalnog lečenja (dani) (medijana (IQR))</i> | 10 (6-11) | 8 (6-14) | 12,5 (9-18) | 0,005 |
| <i>mRS 0-1 nakon 90 dana, n (%)</i> | 43 (68,2) | 18 (51,4) | 61 (40,7) | <0,001 |
| <i>Upotreba antidepresiva za novootkrivenu depresiju, n (%)</i> | 3 (4,8) | 5 (14,3) | 30 (20,0) | 0,015 |
| <i>Problemi sa govorom prouzrokovani AIMU, n (%)</i> | 7 (11,1) | 5 (14,3) | 45 (30,0) | 0,005 |
| <i>Intravenska tromboliza, n (%)</i> | 43 (68,2) | 13 (37,1) | 76 (50,7) | 0,007 |
| <i>Zadovoljstvo oporavkom, n (%)</i> | 58 (92,1) | 29 (82,9) | 74 (49,3) | <0,001 |

U Cox-ovom proporcionalnom hazardnom modelu, nakon prilagođavanja za moguće kofaktore (problemi sa govorom prouzrokovani AIMU , upotreba antidepresiva za

novootkrivenu depresiju, mRS 0-1 nakon 90 dana), trombolitička terapija je bila nezavistan prediktor povratka na posao sa punim radnim vremenom (Tabela30).

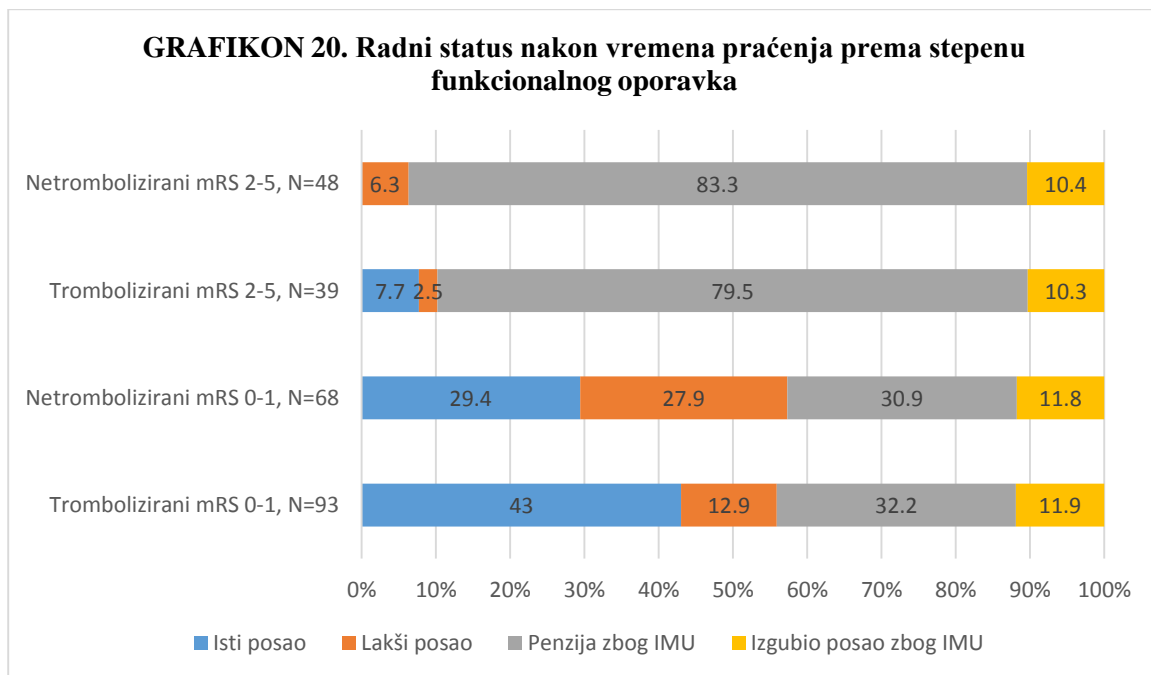
Tabela 30. Prilagođeni HR za povratak na posao sa punim radnim vremenom u odnosu na trombolitički tretman

| | IVT nasuprot Bez IVT HR (95% CI) |
|--|-------------------------------------|
| <i>Neprilagođeno</i> | 2,07 (1,21-3,51) |
| <i>Prilagođeno za</i> | |
| <i>Godine starosti</i> | 2,08 (1,22-3,53) |
| <i>Pol, ženski</i> | 2,01 (1,21-3,41) |
| <i>Nivo obrazovanja (više od 12 godina školovanja)</i> | 2,11 (1,24-3,59) |
| <i>Službenički posao</i> | 2,06 (1,21-3,51) |
| <i>NIHSS skor >= 15</i> | 2,08 (1,23-3,57) |
| <i>Problemi sa govorom prouzrokovani AIMU</i> | 1,96 (1,15-3,34) |
| <i>Upotreba antidepresiva za novootkrivenu depresiju</i> | 1,95 (1,15-3,32) |
| <i>mRS 0-1 nakon 90 dana</i> | 1,91 (1,12-3,25) |
| <i>Prilagođeno za tri varijable*</i> | 1,85 (1,09-3,16) |

IVT označava intravensku trombolitičku terapiju; NIHSS „National Institute of Health Stroke Scale“; mRS, modifikovani Rankin skor

** Prilagođeno prema problemima sa govorom prouzrokovanim AIMU, upotrebi antidepresiva za novootkrivenu depresiju, mRS 0-1 nakon 90 dana*

Među preživelim u obe grupe, velika proporcija pacijenata se nije vratila na posao uprkos odličnom ishodu (do 44% bolesnika sa mRS 0-1) kako je i prikazano na Grafikonu 20. Među pacijentima koji se nisu vratili na posao uprkos odličnom oporavku njih 15,7% je bilo mlađe od 45 godina.



4.4.7. Kvalitet života u dugoročnoj prognozi bolesnika sa moždanim udarom

Osnovne sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika su date na Tabeli 31. sa dihotomizacijom u odnosu na to da li je primenjen trombolitički tretman ili ne. Trombolizirani pacijenti su u značajnije češćem broju imali totalni prednji cirkulatorni sindrom moždanog udara. Postojala je i razlika u godinama starosti i inicijalnoj težini neurološkog deficita koji su bili veći u grupi tromboliziranih bolesnika, bez postizanja statističke značajnosti.

TABELA 31. Osnovne sociodemografske i kliničke karakteristike grupe tromboliziranih naspram grupe netromboliziranih bolesnika)

| | <i>Trombolizirani (N=54)</i> | <i>Netrombolizirani (N=55)</i> | <i>p</i> |
|--|----------------------------------|------------------------------------|--------------|
| <i>Starost (godine), medijana (IQR)</i> | 61,5 (55-70) | 59 (51-66) | 0,304 |
| <i>Starost ≤ 45 godina, n (%)</i> | 2 (3,7) | 7 (12,7) | 0,161 |
| <i>Starost > 70 godina, n (%)</i> | 12 (22,2) | 11 (20,0) | 1,000 |
| <i>Muški pol, n (%)</i> | 40 (74,1) | 35 (63,3) | 0,302 |
| <i>Nivo obrazovanja (≥ 14 godina školovanja), n (%)</i> | 12 (22,2) | 14 (25,4) | 0,823 |
| <i>Oženjen/udata, n (%)</i> | 49 (90,7) | 47 (85,4) | 0,556 |
| <i>Zaposlen/-a nakon AIMU, n (%)</i> | 8/29 (27,6) | 5/26 (19,2) | 0,537 |
| <i>Inicijalna težina AIMU</i> | | | |
| <i>NIHSS skor, medijana (IQR)</i> | 8 (5-14) | 7 (5-11) | 0,114 |
| <i>NIHSS skor ≥15, n (%)</i> | 11 (20,4) | 8 (14,5) | 0,614 |
| <i>Klinički sindrom², n (%)</i> | | | |
| <i>TACS</i> | 16 (29,6) | 5 (9,1) | 0,002 |
| <i>PACS</i> | 16 (29,6) | 24 (43,6) | |
| <i>LAC</i> | 16 (29,6) | 17 (30,9) | |
| <i>POCS</i> | 6 (11,2) | 9 (16,4) | |
| <i>Charlson-ov index komorbiditeta srednja vrednost (SD)</i> | 0,70+-0,98 | 0,96+-1,02 | 0,178 |

IVT označava intravensku trombolitičku terapiju; NIHSS „National Institute of Health Stroke Scale“; PACS, parcijalni sindrom prednje cerebralne cirkulacije; POCS, posteriorni cirkulatorni sindrom; TACS, totalni sindrom prednje cerebralne cirkulacije; LAC, lakunarni sindrom

¹ *Za grupu tromboliziranih vreme od početka simptoma AIMU do trombolitičke terapije, za grupu netromboliziranih vreme od nastanka simptoma do prijema u JMU*

² *Prema OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project) klasifikaciji(313)*

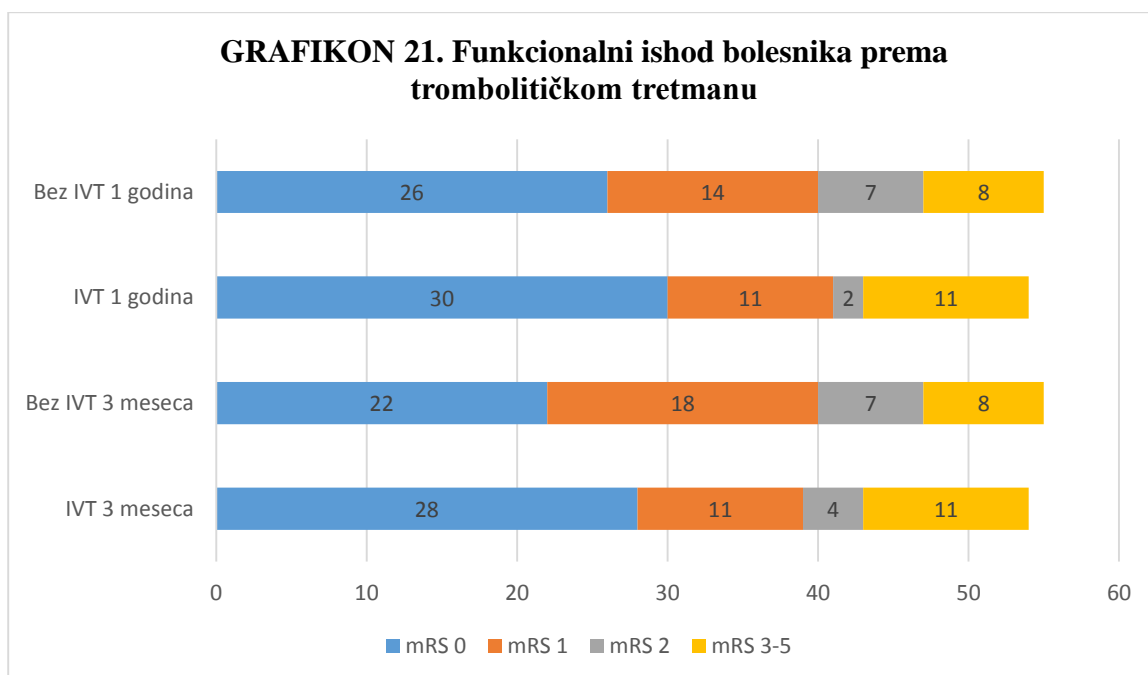
Na Tabeli 32. je prikazana učestalost faktora rizika i etiološka klasifikacija AIMU dve grupe bolesnika (trombolizirani i netrombolizirani bolesnici).

TABELA 32. Faktori rizika i etiološka klasifikacija AIMU u grupi tromboliziranih naspram grupe netromboliziranih bolesnika

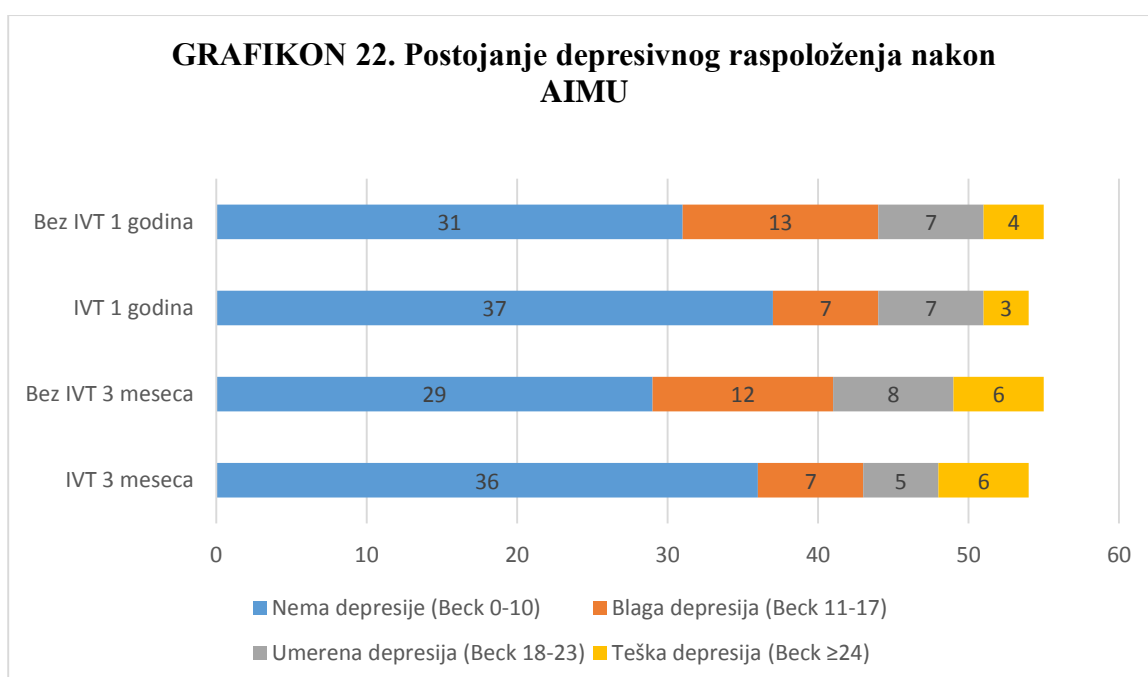
| <i>Vaskularni faktori rizika, n (%)</i> | <i>Trombolizirani (N=54)</i> | <i>Netrombolizirani (N=55)</i> | <i>p</i> |
|---|----------------------------------|------------------------------------|----------|
| <i>Hipertenzija</i> | 50 (92,6) | 46 (83,6) | 0,237 |
| <i>Hiperlipoproteinemija</i> | 47 (87,0) | 42 (76,4) | 0,345 |
| <i>Pušenje</i> | 24 (44,4) | 29 (52,7) | 0,445 |
| <i>Dijabetes melitus</i> | 8 (14,8) | 14 (25,4) | 0,233 |
| <i>Atrijalna fibrilacija</i> | 13 (24,1) | 9 (16,4) | 0,349 |
| <i>Kongestivno srčano popuštanje</i> | 8 (14,8) | 4 (7,3) | 0,237 |
| <i>Etiologija AIMU¹, n (%)</i> | | | |
| <i>Bolest velikih krvnih sudova</i> | 13 (24,1) | 16 (29,1) | 0,123 |
| <i>Bolest malih krvnih sudova</i> | 9 (16,7) | 12 (21,8) | |
| <i>Kardioembolizacija</i> | 16 (29,6) | 12 (21,8) | |
| <i>Drugi utvrđeni uzroci</i> | 4 (7,4) | 9 (16,4) | |
| <i>Neutvrđeni uzroci</i> | 12 (22,2) | 6 (10,9) | |

¹Prema TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) klasifikaciji (312)

Nije bilo razlike u stepenu funkcionalnog oporavka između dve grupe ispitanika, 41 (75,9%) trombolizirani naspram 40 (72,5%) netrombolizirana bolesnika je imala povoljana funkcionalni oporavak nakon godinu dana od AIMU, OR 1,18; 95% CI 0,50-2,80, p=0,827 (Grafikon 21).



Nakon produženog praćenja, postojanje depresivnog raspoloženja je bilo nesignifikatno zastupljenije u grupi netromboliziranih bolesnika (24 bolesnika (43,6%)) u odnosu na grupu tromboliziranih bolesnika (17 bolesnika (31,5%)), OR 1,79; 95CI 0,81-3,92, $p=0,169$.



Promene u domenima SF-36 skale između tromesečnog i jednogodišnjeg praćenja su prikazani na Tabeli 33.

TABELA 33. Srednje vrednosti skorova SF-36 nakon perioda praćenja i veličina efekta (ES) promene u celoj grupi ispitanika (N=109)

| <i>Domeni SF-36</i> | | <i>Tromesečno praćenje</i> | <i>Jednogodišnje praćenje</i> |
|---|-------------|----------------------------|-------------------------------|
| <i>Fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti</i> | <i>Skor</i> | 68.9 (32.2) | 74.6 (30.0)** |
| | <i>ES</i> | | 0.49 (0.30, 0.68) |
| <i>Fizičko funkcionisanje</i> | <i>Skor</i> | 53.7 (42.1) | 62.0 (38.2)** |
| | <i>ES</i> | | 0.42 (0.23, 0.61) |
| <i>Bol</i> | <i>Skor</i> | 56.2 (16.8) | 58.3 (17.8)* |
| | <i>ES</i> | | 0.22 (0.02, 0.40) |
| <i>Opšte zdravlje</i> | <i>Skor</i> | 56.6 (20.7) | 57.8 (20.3)** |
| | <i>ES</i> | | 0.22 (0.03,0.41) |
| <i>Vitalnost</i> | <i>Skor</i> | 65.9 (24.5) | 68.1 (23.3)** |
| | <i>ES</i> | | 0.28 (0.09,0.47) |
| <i>Socijalno funkcionisanje</i> | <i>Skor</i> | 70.4 (25.6) | 72.5 (24.3)** |
| | <i>ES</i> | | 0.30 (0.11,0.49) |
| <i>Emocionalno funkcionisanje</i> | <i>Skor</i> | 62,4 (44.0) | 68.5 (40.8)** |
| | <i>ES</i> | | 0.31 (0.12, 0.50) |
| <i>Mentalno zdravlje</i> | <i>Skor</i> | 73.9 (22.3) | 50.4 (23.8)** |
| | <i>ES</i> | | 0.32 (0.14,0.52) |
| <i>Kompozitni skor fizičkog zdravlja</i> | <i>Skor</i> | 58.8 (22.5) | 63.2 (20.7)** |
| | <i>ES</i> | | 0.52 (0.32,0.71) |
| <i>Kompozitni skor mentalnog zdravlja</i> | <i>Skor</i> | 68.2 (26.2) | 71.3 (24.4)** |
| | <i>ES</i> | | 0.38 (0.19,0.57) |
| <i>Ukupni skor</i> | <i>Skor</i> | 63.5 (23.5) | 67.2 (21.7)** |
| | <i>ES</i> | | 0.49 (0.30,0.68) |

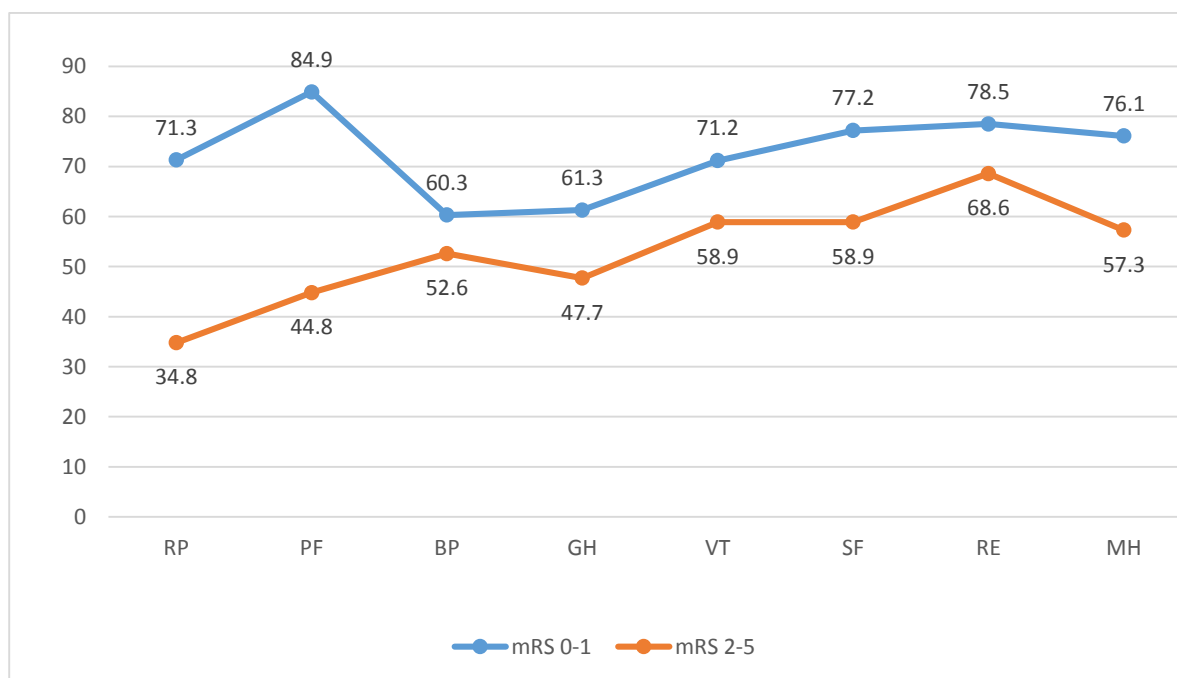
*ES, effect size; (*p<0.05; ** p<0.01)*

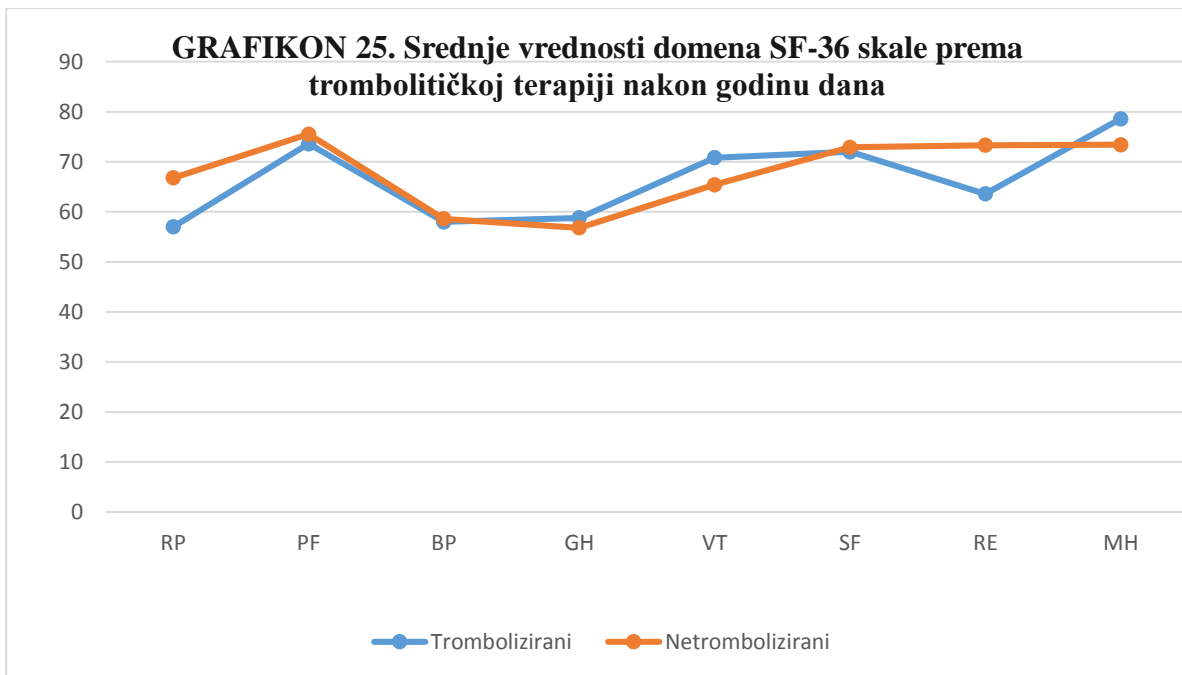
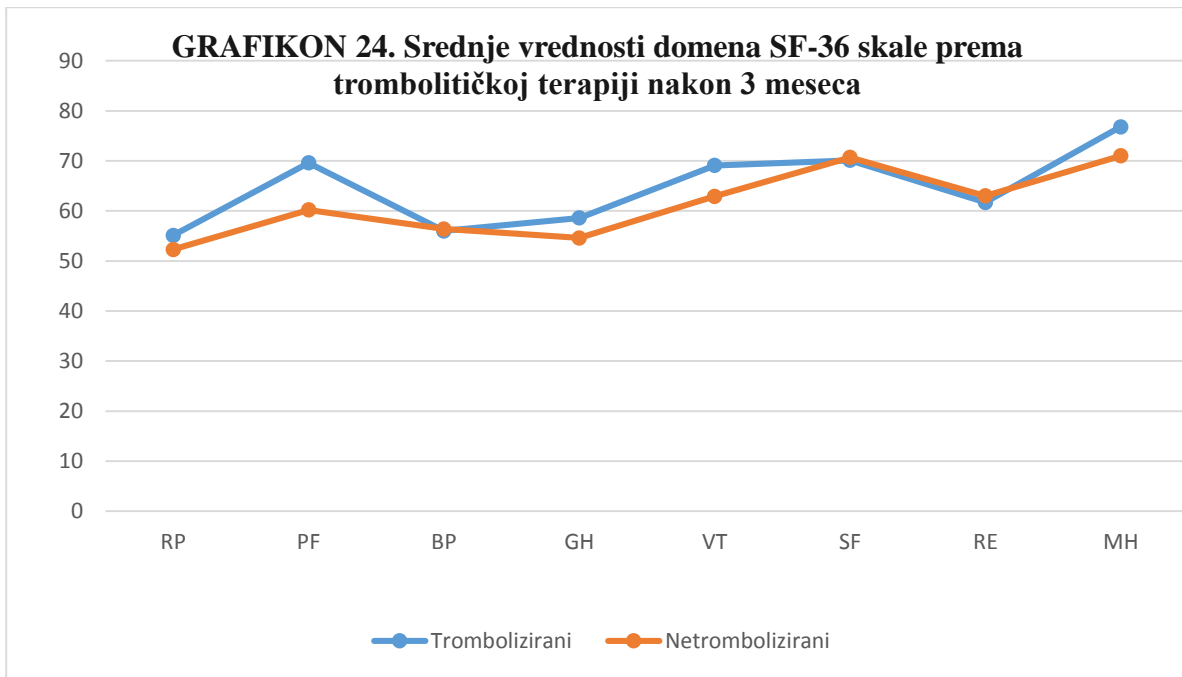
Rezultati su predstavljeni kao srednje vrednosti sa standardnom devijacijom u zagradi i kao ES sa 95%-nim intervalom poverenja. Pozitivna vrednost ES označava poboljšanje u kvalitetu života.

Statistički značajna poboljšanje kvaliteta života između dva perioda praćenja je zabeleženo u svim domenima SF-36 skale. Međutim, analiza promena u veličini kvaliteta života je pokazala da je srednji ES (0,50-0,79) registrovan samo za domen kompozitnog skora fizičkog zdravlja, dok su drugi skorovi SF-36 skale dostigli tek mali ES (0,20-0,49).

Na Grafikonima 23 i 24 su prikazane srednje vrednosti domena SF-36 skale u zavisnosti od stepena funkcionalnog oporavka i u odnosu na primenu trombolitičke terapije.

GRAFIKON 23. Srednje vrednosti domena SF-36 skale prema stepenu funkcionalnog oporavka nakon godinu dana





Registrovano je postojanje negativne korelacije između različitih domena SF-36 skora i manjeg stepena funkcionalnog oporavka (izražen pomoću mRS) kao i postojanja depresivnog raspoloženja (Tabela 34).

TABELA 34. Korelacija između pojedinačnih domena SF-36 skale sa skorovima funkcionalnog oporavka i procene postojanja depresije

| <i>SF-36</i> | <i>PF</i> | <i>PR</i> | <i>RE</i> | <i>VT</i> | <i>RE</i> | <i>SF</i> | <i>BP</i> | <i>GH</i> |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <i>mRS</i> | -0,660** | -0,449** | -0,274** | -0,307** | -0,274** | -0,390** | -0,152 | -0,370** |
| <i>BDI</i> | -0,362** | -0,422** | -0,441** | -0,554** | -0,554** | -0,615** | -0,194** | -0,531** |

*Vrednosti prikazane u vidu Pearson-ovog koeficijenta korelacije, **p<0,01*

5. DISKUSIJA

Do ovog momenta nisu objavljene studije koje ispituju uticaj primene IVT istovremeno i na funkcionalni oporavak i na preživljavanje bolesnika nekoliko godina od inicijalnog moždanog udara u komparaciji sa bolesnicima koji nisu dobili IVT. Na Tabeli 35 i 38 su prikazane studije koje su do sada ispitivale dugoročni efekat trombolitičke terapije, jednu ili više godina od indeksnog AIMU (303–307,334–339). Od jedanaest studija, u svega četiri je prijavljen dugoročni ishod bolesnika procenjen kroz odličan funkcionalni oporavak više od godinu dana od trombolitičke terapije (303,304,307,339), dok je u pet studija praćena pojava smrtnog ishoda u vremenskom periodu koji je duži od godinu dana (303,304,306,307,339).

TABELA 35. Dugoročni ishod bolesnika nakon AIMU lećenih trombolitičkom terapijom

| <i>Studija</i> | <i>Način primene alteplaze</i> | <i>Period praćenja (meseći)</i> | <i>Broj analiziranih bolesnika</i> | <i>mRS 0-1, %</i> | <i>Smrtni ishod, %</i> |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------|
| <i>Schmulling et al, 2000 (334)</i> | IV | 12 | 150 | 41 | 15 |
| <i>Schenkel J et al, 2003 (335)</i> | IV | 12 | 250 | 34 | 23 |
| <i>Thomassen L et al, 2005 (336)</i> | IV | 12 | 57 | 37 | 18 |
| <i>Fischer et al, 2012 (340)</i> | IV/IA/EVT | 12 | 107 | - | 16 |
| <i>Fekete et al, 2015 (338)</i> | IV/IA | 12 | | | 36 |
| <i>Jung et al, 2011 (339)</i> | IA (BA) | Medijana 38 | 106 | 28,7 | 42 |
| <i>Gensicke et al, 2013 (304)</i> | IV | Medijana 36 | 257 | 37 | 29 |
| <i>Machado et al, 2015 (307)</i> | IV | 60 | 155 | 33 | 44 |

IV- intravenski, IA- intrarterijski, BA- bazilarna arterija, EVT- endovaskularna terapija

Ukupno tri studije su imale kontrolnu grupu netromboliziranih bolesnika, od koji su dve bile RKS (303,305,306). Jedna je bila IST-3 studija koja je pratila oporavak bolesnika 18 meseci nakon indeksnog AIMU, a druga NINDS studija koja je pratila oporavak bolesnika u prvih 12 meseci od primene IVT (303,305). Treća studija koja je imala kontrolnu grupu je bila populaciona opservaciona studija Schmitz-a i saradnika koja je

pratila efekat trombolitičkog tretmana na preživljavanje sa medijanom vremena praćenja od 1,4 godine, bez prijavljivanja stepena funkcionalnog oporavka (306).

TABELA 38. Dugoročni ishod bolesnika nakon AIMU lečenih trombolitičkom terapijom u poređenju sa kontrolnom grupom

| <i>Studija</i> | <i>Način primene alteplaze</i> | <i>Period praćenja (meseći)</i> | <i>Broj analiziranih bolesnika</i> | <i>mRS 0-1, %</i> | <i>Smrtni ishod, %</i> |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------|
| <i>Kwiatkowski et al, 1999 (305)</i> | IV | 12 | | | |
| <i>IVT</i> | | | 624 | 41 | 24 |
| <i>Kontrola</i> | | | 624 | 28 | 28 |
| <i>IST 3, 2013 (303)</i> | IV | 18 | | | |
| <i>IVT</i> | | | 1169 | 23 | 37 |
| <i>Kontrola</i> | | | 1179 | 20 | 37 |
| <i>Schmitz et al, 2014 (306)</i> | IV, IA | Medijana 17 | | | |
| <i>IVT, IAT</i> | | | 2146 | - | 14,7 |
| <i>Kontrola</i> | | | 2146 | - | |
| <i>Naša studija</i> | IV | Medijana 36 | | | |
| <i>IVT, IAT</i> | | | 259 | 55,6 | 21,6 |
| <i>Kontrola</i> | | | 259 | 43,1 | 23,9 |

IV- intravenski, IA- intrarterijski

U našoj studiji, svi pacijenti koji su dobili trombolitičku terapiju, kao i pacijenti koji su dobijali samo standardne mere lečenja u akutnoj fazi AIMU su lečeni u istoj Jedinici za moždani udar, što podrazumeva iste uslove lečenja za sve analizirane ispitanike i bitno doprinosi homogenosti podataka.

Vreme praćenja bolesnika od indeksnog AIMU je bilo do sedam godina, uz napomenu da je polovina bolesnika ispitivana minimum tri godine od primene trombolitičke terapije. Ključni rezultat ovog istraživanja je da se povoljan efekat trombolitičke terapije na funkcionalni oporavak održavao i nakon medijane vremena praćenja od tri godine od inicijalnog AIMU. Tako je odličan funkcionalni oporavak nakon perioda praćenja imalo oko 55% bolesnika u grupi tromboliziranih, naspram 43% u grupi netromboliziranih bolesnika.

Trombolitička terapija nije imala bitan efekat na preživljavanje bolesnika uprkos povećanom riziku od sICH. Približno je svaki peti bolesnik preminuo u obe analizirane grupe tokom vremena praćenja. Povoljan uticaj trombolitičke terapije je postojao i kada je u pitanju celokupno funkcionisanje bolesnika i zadovoljstvo oporavkom nakon AIMU, bolje pridržavanje terapiji, kao i na češći povratak na posao nakon AIMU.

Godine starosti Medijana godina starosti u obe analizirane grupe bolesnika je bila manja u odnosu na prethodno objavljene opservacione studije i RKS koje su ispitivale korisnost i efikasnost trombolitičke terapije (54,58,59,341,342). U odnosu na SITS-IST registar u kom je medijana godina starosti bila 71 godinu, u našoj grupi su godine starosti bile značajno manje (57 godina, Tabela 1, u Rezultatima) (342). Jedinica za moždani udar u kojoj je obavljeno ispitivanje se prevashodno bavi lečenjem bolesnika sa cerebrovaskularnim bolestima iz grupe mlađih odraslih bolesnika, međutim, ovaj razlog za mlađu životnu dob u ispitanoj populaciji se može uzeti tek kao jedno od objašnjenja pojave, uzimajući u obzir uzorak ispitanika iz celog SETIS registra u kom je medijana godina starosti bolesnika 62 godine, što je i dalje ispod prosečne starosti u drugim zemljama (203). Medijana godina starosti u kojoj se dogodi moždani udar varira i između različitih regiona i zemalja, te tako iznosi od 66 godina (IQR 58-72 godine) u Nemačkoj, pa do 76 godina (IQR 64 do 81 godina) koliko je prijavljeno u Švedskoj, Grčkoj i Izraelu (343).

Vaskularni faktori rizika U analiziranom uzorku, najzastupljeniji faktori rizika su bili hipertenzija (prisutna kod oko 80% bolesnika) i hiperlipoproteinemija (prisutna kod 64% do 70% bolesnika), sa značajno većom zastupljenošću ovih faktora rizika u poređenju sa SITS IST registrom, posebno u slučaju poremećaja metabolizma lipida (u SITS IST registru 64% bolesnika je imalo arterijsku hipertenziju i 32% bolesnika je imalo hiperlipoproteinemiju) (342). U našoj studiji je bio dvostruko veći broj aktivnih pušača u odnosu na SITS-IST registar (oko 48% naspram oko 20% u SITS IST registru). Nasuprot pomenutih vaskularnih faktora rizika, postojala je ujednačenost naših rezultata sa rezultatima prethodnih studija po pitanju atrijske fibrilacije, šećerne bolesti i dilatativne kardiomiopatije (54,58,59,341,342).

Inicijalna težina neurološkog deficita Inicijalna težina neurološkog deficita u našoj grupi ispitanika (medijana 11) je bila u okviru raspona vrednosti u odnosu na ranije RKS i opservacione studije (u ECASS III studiji 9, SITS MOST 12, NINDS 14) (54,58,65,342).

Logistička pitanja U grupi tromboliziranih bolesnika, medijana vremena proteklog od početka simptoma do dobijanja IVT je bila u korelaciji sa rezultatima SITS IST registra, ali je vreme od prijema u bolnicu do dobijanja trombolitičke terapije bilo duže u našoj grupi (75 naspram 67 minuta) (342). Ovo vreme je bilo duže i od preporučenog vremena prema preporukama važećih vodiča (26,97). U našem istraživanju, u grupi netromboliziranih bolesnika, njih 6,5% nije dobilo trombolitičku terapiju iako je stiglo u bolnicu u terapijskom prozoru za primenu IVT, zbog dodatnog gubitka vremena usled upućivanja pacijenata na inicijalni pregled lekarima koji se ne bave lečenjem AIMU poput neurohirurga i kardiologa. Prema podacima iz literature, tek nešto više od polovine pacijenata koji su kandidati za primenu trombolitičke terapije istu i dobije (68,344). Nekoliko faktora koji nisu povezani sa samim kliničkim karakteristikama bolesnika je identifikovano kao razlog za potencijalno kašnjenje primene IVT poput nedostatka edukacije stanovništva u cilju pravovremenog prepoznavanja simptoma AIMU, kašnjenja prilikom transporta bolesnika do bolnice i kašnjenja u okviru same bolnice (345).

Brojne studije su pokazale da je primena trombolitičke terapije najefikasnija kada se primeni što ranije u odnosu na početak simptoma (52,67,68,70,341). Tako je analizom baziranoj na NINDS uzorku nakon prilagođavanja prema težini deficita, dokazano da bolesnici koji su lečeni u prvih 90 minuta od početka simptoma imaju veće šanse za oporavak u prva 24 sata kao i veće šanse za povoljan tromesečni ishod u odnosu na bolesnike koji su tretirani nakon 90 minuta od početka simptoma (67). Analiza na 58 353 bolesnika iz registra GWGS („Get With the Guidelines/Stroke”) je pokazala da je kraće vreme od početka simptoma do tretmana izraženo kroz petnaestominutna povećanja vremenskog intervala bilo u pozitivnoj asocijaciji sa redukcijom u stopi mortaliteta (OR 0,96; 95% CI 0,95-0,98), redukcijom u pojavi sICH (OR 0,96; 95% CI 0,95-0,98), i povećanom šansom za oporavak do funkcionalne nezavisnosti na kraju hospitalizacije (OR, 1,04; 95% CI, 1,03- 1,05) (68).

Prema iskustvima iz Finske o optimizaciji prehospitarnog i hospitalnog lečenja akutnog AIMU, rana primena IVT unutar 70 minuta od početka simptoma AIMU je povezana sa boljim oporavkom bolesnika sa srednje teškim (NIHSS skor 7-12) i teškim neurološkim deficitom (NIHSS \geq 13) (69). Prediktori povoljnog ishoda (mRS 0-2) su bili niži nivo glikemije na prijemu, mlađa životna dob, niži NIHSS skor na prijemu i vreme do početka terapije manje od 70 minuta. Bolesnici sa srednje teškim neurološkim deficitom koji su lečeni unutar prvih 70 minuta od početka simptoma su imali pet puta veća šansu za bolji oporavak u odnosu na pacijente lečene nakon 70 min, dok je kod pacijenata sa inicijalno teškim

neurološkim deficitom šansa za povoljnim oporavkom bila 2,7 puta veća u odnosu na pacijente lečena nakon 70 minuta.

Nepoznato vreme nastanka moždanog udara Jedna četvrtina netromboliziranih bolesnika nije dobila trombolitičku terapiju zbog nepoznatog vremena nastanka tegoba sa simptomima AIMU nastalim u snu. Ovi bolesnici su imali značajno lošiji oporavak u odnosu na grupu tromboliziranih bolesnika (mRS 0-1 39% u ovoj grupi naspram 55% u grupi tromboliziranih bolesnika).

Između 8 i 27 % bolesnika sa AIMU ne dobija trombolitičku terapiju zbog nastanka simptoma u snu, iako su ispunjeni drugi klinički i neuroradiološki kriterijume za primenu IVT (346,347). Meta analiza 31 studije koja je uključila 11 816 bolesnika je pokazala da je u ranim jutarnjim časovima vrhunac vremenskog intervala kada se AIMU događa, što može sugerisati da se veliki broj AIMU dogodi upravo unutar 4,5h od buđenja (348–350). Podatak da se čak oko polovine moždanih udara dogodi rano ujutru se tumači povećanjem arterijskog pritiska koji naglo raste prilikom buđenja, povećanom agregacijom trombocita na terenu hemokoncetracije koja nastaje tokom noći, povećanom koncentracijom protrombogenih faktora u krvi i povezanošću sa opstruktivnom sleep apneom (351,352).

Dosadašnja iskustva o primeni intravenske trombolitičke terapije kod bolesnika koji su se probudili sa deficitom se baziraju na podacima iz serija prikaza slučaja i opservacionim studijama u kojima se odluka o primeni IVT bazira na nalazima neurovizuelizacionih metoda. Kao inicijalni pregledi u ovim studijama su korišćeni kako nekontrastni CT pregled endokranijuma tako i multimodalni CT ili MR pregledi. Jedna od većih studija koja se bavila ovim problemom je RESTORE (Reperfusion therapy in unclear onset stroke based on MRI evaluation) opservaciona studija u kojoj je 83 od 430 bolesnika sa nepoznatim vremenom nastanka simptoma primilo IVT (353). Odluka o primeni je doneta na osnovu DWI – PWI nepodudaranja od 20% i negativnog nalaza ili prisustva diskretnih hiperintenziteta na FLAIR sekvenci MR pregleda. Studijom je pokazana korist od primene IVT, te je 44% tromboliziranih naspram 29% netromboliziranih bolesnika imalo mRS 0-1, dok je 6% bolesnika u grupi tromboliziranih imalo sICH.

Jasniji rezultati o primeni IVT kod bolesnika koji su se probudili sa deficitom se očekuju nakon završetka RKS, poput EXTEND i WAKE UP studije, koje ispituju efikasnost i sigurnost primene IVT u odnosu na placebo kod pacijenata koji su se probudili sa deficitom i koji su selektovani su na osnovu neurovizuelizacionih metoda (352,354,355).

Blag neurološki deficit ili povlačenje deficita Na pitanje koliko često preispituju odluku o nedavanju trombolitičke terapije bolesniku sa simptomima blagog moždanog udara, lekari odgovaraju da je to često i u 100% slučajeva (356). Oko jedne trećine svih pacijenata sa AIMU koji se jave na pregled unutar terapijskog vremenskog prozora za primenu IVT ne dobije trombolitičku terapiju zbog kliničke odluke o postojanju blagih simptoma moždanog udara ili usled povlačenja deficita (357,358). Uobičajena dijagnoza blagog AIMU je definisana NIHSS skorom manjim od pet (356). Ova arbitrarna granica je proistekla iz studija o korisnosti i bezbednosti primene trombolitičke terapije, gde se blag AIMU definiše NIHSS skorom ispod 5 ili postojanjem izolovanih sindroma (kao što su facijalna paraliza, izolovana hemihipestezija, izolovana hemianopsija) (124,359).

Mišljenje koje prevladava je da ovi pacijenti u većini slučajeva imaju benigni tok bolesti. Iako i rezultati naših istraživanja potvrđuju ovo mišljenje, moguće je da ta tvrdnja nije sasvim tačna posebno kada se rezultati baziraju na velikom broju ispitanika. Prema podacima iz literature, čak i kada su inicijalni simptomi diskretni jedan od četiri bolesnika ima pogoršanje deficita koje dovodi do funkcionalne nesposobnosti ili smrtnog ishoda (357,358,360). Rano neurološko pogoršanje se može javiti kod pacijenata sa incijalno blagim simptomima AIMU i najčešće je povezano sa postojanjem proksimalne ili distalne arterijske okluzije (152,361,362). Pacijenti sa intrakranijalnom okluzijom imaju veću šansu za rano neurološko pogoršanje u odnosu na one kod kojih nije registrovano postojanje okluzije krvnog suda (u 19% naspram 2% slučajeva) i imaju veću šansu za nesposobnost nakon vremena praćenja (363). Potvrđena je asocijacija između ranog neurološkog pogoršanja i proksimalne arterijske okluzije i studijom na 378 bolesnika sa blagim AIMU (23). Do pogoršanja neurološkog nalaza često dolazi u toku noći, u prva 24 sata hospitalizacije. Da čak i blag moždani udar može biti onesposobljavajući pokazuju i rezultati bazirani na GWGS registru, na 29 200 bolesnika sa AIMU od kojih je 31,2% došlo unutar 2 sata od početka simptoma, ali nije dobilo trombolitičku terapiju zbog postojanja blagog neurološkog deficita ili deficita koji se povlači (357). U ovoj grupi pacijenata njih 28% je nakon hospitalizacije imalo potrebu za nekim vidom institucionalizacije zbog postojanja neurološkog deficita, te je 10,7% smešteno u Dom za negu, a njih 1,9% je ili umrlo od posledica AIMU ili je prebačeno u ustanovu za palijativno zbrinjavanje. Njih 28,5% je zahtevalo pomoć pri kretanju nakon otpusta iz bolnice.

Neprepoznavanje simptoma AIMU Čak 12,3% bolesnika u grupi netromboliziranih je zanemarivalo simptome AIMU, obično zbog simptoma moždanog udara koji su bili blagi ili

zbog fluktuacije stepena težine neurološkog deficita. Iako moždani udar predstavlja hitno stanje, kao što je slučaj i sa srčanim udarom, tegobe koje moždani udar donosi se često zanemaruju, posebno kada ne dovode do nesposobnosti (364). Potrebno je uzeti u obzir i činjenicu da kada se javi, moždani udar najčešće ne dovodi do bola, jednog od važnog simptoma koje osobe prepoznaju kao zdravstveni problem. Kada su bili upitani da prepoznaju faktore rizika za AIMU iz liste ponuđenih, nešto manje od polovine ispitanika koji su imali moždani udar je identifikovano pušenje i povišene masnoće u krvi kao faktore rizika (365). Slično, manje od polovine je moglo da identifikuje dobro poznate simptome MU (poput postojanja slabosti ekstremiteta), sa izuzetkom otežanog govora koji je prepoznalo 54% ispitanih kao simptom MU. U studiji Wellwooda i saradnika, 86% bolesnika sa AIMU je bilo u stanju da identifikuje da je moždani udar bio razlog njihovog prijema u bolnicu, dok je tek nešto manje od polovine moglo da identifikuje da je mozak deo tela koji je pogođen “šlogom”, a manje od jedne četvrtine je pravilo razliku između srčanog i moždanog udara ili je moglo da navede šta je potrebno raditi kako bi se izbegao moždani udar (366).

U našoj studiji nije postojala razlika između dve grupe ispitanih prema nivou stepena obrazovanja. U literaturi se navode razlike po pitanju prepoznavanja simptoma AIMU u zavisnosti od nivoa stepena obrazovanja, te je zapaženo da bolesnici sa nižim stepenom obrazovanja u manjom meri prepoznaju simptome AIMU (367–369). Niži nivo stepena obrazovanja je jedan od pokazatelja lošijeg socioekonomskog statusa. U istraživanjima se često ističe da populacija sa nižim socioekonomskim statusom ima veći rizik od nastanka AIMU zbog veće rasprostranjenosti vaskularnih faktora rizika, da je kod njih AIMU češće težak i prognoza nakon AIMU loša (209,210).

Prediktori pojave sICH u grupi tromboliziranih bolesnika U ispitanjoj grupi, pacijenti sa sICH su bili nesignifikarno stariji od pacijenata kod kojih nije došlo do razvoja sICH. Iako je starija životna dob izdvojena kao nezavistan faktor rizika za HT kod pacijenata sa embolijskim AIMU i za nastanak HT tip PH2 nakon IVT (370), rezultati NINDS studije su pokazali da godine starosti nisu bile značajan prediktor za nastanak sICH (122). Korist od primene IVT je pokazana i IST 3 studijom, bez povećanja broja pojave sICH u grupi bolesnika starijih od 80 godina u odnosu na ispitanike mlađe od 80 godina (60). Najverovatnije je da je balans između rizika i koristi od primene IVT kod ovih pacijenata na strani primene trombolitičke terapije uz jasan pozitivan efekat na oporavak uz nesignifikantan porast rizika od sICH.

U našoj studiji, kardioembolijski AIMU i AF su u unvarijantnoj analizi bili prediktori pojave sICH. Upravo je kardioembolijski moždani udar povezan sa najvećim rizikom od sICH, te tako 5% embolijskih AIMU pokazuje HT na ranom kontrolnom CT pregledu endokranijuma dok još dodatnih 10% postane hemoragijski transformisano nakon nekoliko dana (115). Moždani udar izazvan atrijskom fibrilacijom ima visok rizik za nastanak sICH i parenhimalnog hematoma nakon IVT što dodatno doprinosi lošem ishodu kardioembolijskog AIMU nastalom na terenu AF koji su sami po sebi najčešće teški. Šansa za pojavu HT se povećava i uvođenjem antikoagulatne terapije. Za razliku od navedenog pojava HT i sICH je retka kod lakunarnog AIMU.

Iako postojanje ranih znakova ishemije nije bilo nezavistan prediktor za pojavu sICH, njihovo prisustvo je u univarijantnoj analizi bilo povezano sa povećanim rizikom za nastanak komplikacije (41% pacijenata sa sICH u odnosu na 25% bolesnika bez sICH je imalo rane znake ishemije sa ASPECTS manjim od 7). Postojanje ranih ishemijskih promena je u većem broju studija nezavisno povezano sa povećanim rizikom od sICH (58,123,371,372). Tako se za moždane udare u prednjem cirkularnom slivu, smatra da veće zone rane ishemije koje obuhvataju više od 1/3 vaskularnog sliva (164) ili izražene kroz ASPECTS skor 7 i manje su prediktori lošeg ishoda (321,325,326) Sličan koncept se može primeniti kada su u pitanju moždani udari zadnjeg vaskularnog sliva (325).

Asocijacija između visokog NIHSS skora i pojave ICH može biti uzrokovana težinom deficita koji je posledica kako kompletno razvijenog AIMU tako i tkivom pod rizikom (penumbra). Kada se pomoću trombolitičke terapije postigne reperfuzija permanentno oštećenog tkiva velike su šanse za pojavu reperfuzione povrede odnosno sICH. Rezultati EPITHET i DEFUSE studija pokazuju da regije sa velikom restrikcijom difuzije na MR (zapremine iznad 70ml odnosno 90ml) ili kritično velike perfuzije na MR ili CT perfuziji (zapremine veće od 100 ml) su u asocijaciji sa većim rizikom od pojave ICH (373).

U ispitanoj grupi, postojao je trend povećane pojave sICH kod prisutva leukoarajeze. U dosadašnjim studijama je prijavljen oko 2,5 puta veći rizik za pojavu sICH su slučaju postojanja leukoarajeze (123,328,374).

Trombolizirani pacijenti kod kojih je došlo do razvoja sICH su imali trend ka većoj prijemnoj glikemiji i održavanjem hiperglikemije u prva 24 sata od nastanka AIMU. Povišena vrednost prijemne glikemije se navodi kao nezavistan prediktor pojave HT, dovodi do većeg rizika od HT sa incidencijom pojave sICH od 13-36% i smanjenjem šanse za dobar oporavak nakon primene IVT (63,126,316,333,375–377). Održavanje visokih vrednosti glikemije u prva 24 sata od nastanka AIMU je bilo najjači prediktor sICH, smrtnog ishoda i lošeg

oporavka nakon 90 dana kod bolesnika lečenih IVT u CASES (Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study) studiji (316). Analiza pacijenata iz ECASS II studije je takođe pokazala da je zapravo perzistiranje hiperglikemije u prva 24 sata nakon IVT u većoj meri povezana sa lošijim oporavkom u vidu lošijeg ishoda i veće šanse za razvoj parenhimalnog hematoma (378). Da li je ova asocijacija samo epifenomen težine moždanog udara ili predstavlja uzročnu povezanost ostaje nejasno. U mnogim studijama hiperglikemija se navodi kao negativan faktor u rekanalizaciji krvnog suda, navodeći da hiperglikemija u akutnoj fazi AIMU ima provazokonstriktorni, protrombotični i proinflamatorni efekat (126,379–382). U traganju za boljim markerom uticaja metabolizma glukoze na ishod bolesnika lečenih sa IVT, pokazano je da je povišena vrednost glikolizirajućeg hemoglobina (HbA1c) važan prediktor za pojavu sICH, odnosno da hemoragijska transformacija nije bila posledica akutne hiperglikemije već postojanja oštećenja mikrovaskulature na terenu dugoročno nereguliranih vrednosti glikemije (383).

Bolesnici koji su bili na prethodnoj antiagregacionoj terapiji su imali povećan rizik od razvoja sICH, što je u korelaciji sa rezultatima ranijih istraživanja (55,384). Prema SITS-IST registru povećana učestalost sICH se javlja kod bolesnika koji su bili na dvojnjoj antiagregacionoj terapiji (kod 13,4% bolesnika), za razliku od onih koji su bili na jednostrukoj antiagregacionoj terapiji (OR 3,2) (62).

U meta analizi koja je obuhvatila 55 studija koje su ispitivale povezanost 43 osnovne kliničke karakteristike kod 65 264 bolesnika sa akutnim AIMU, pojava ICH nakon IVT je bila povezana sa većim godinama starosti (OR 1,03 za svaku godinu starosti), težim stepenom neurološkog deficita (OR 1,08 za svaki poen NIHSS skale), većom prijemnom glikemijom (OR 1,10 za svaki mmol/l) (123). Pored toga, prisustvo sledećih faktora je dupliralo šansu za pojavu ICH nakon trombolitičke terapije: AF, CMP, bubrežna insuficijencija, prethodna upotreba antiagregacione terapije, leukoarajoze i vidljive ishemije na inicijalnom CT pregledu. U studiji je zaključeno da postoji tek skromna povezanost osnovnih kliničkih karakteristika sa alteplazom indukovanom hemoragijom, te da predikciju njene pojave ne definiše svaki kriterijum zasebno već udruženost više faktora (116).

Prediktori spontane hemoragijske transformacije Kod 6,6 % bolesnika u grupi netromboliziranih je došlo do pojave spontane HT. U ranijim studijama je prijavljen širok raspon pojave HT, od 0,6% do 85% (105,106,385). Ovaj procenat prijavljenih HT je znatno veći u odnosu na proporciju bolesnika koji su imali spontanu HT u placebo grupi RKS o

primeni trombolitičke terapije (NINDS, ECASS I, ECASS II and ATLANTIS) u kojima je između 0,6% i 7% bolesnika imalo HT (58,113,114). Pojava ove razlike se najverovatnije može objasniti time što su u studijama o primeni trombolitičke terapije isključeni teški pacijenti sa povećanim rizikom od HT. Naši rezultati se mogu porediti sa rezultatima iz RKS o primeni trombolitičke terapije obzirom da je naša kontrolna grupa bila prilagođena grupi tromboliziranih bolesnika. Poznato je da trombolitička terapija povećava šansu za pojavu HT kod AIMU, ali je nepoznato koliki je rizik od spontane HT koja se javlja u odsustvu primene IVT (106). Važno je ustanoviti prediktore pojave spontane HT, kako bi određene kliničke karakteristike bolesnika pomogle u ispravnom odabiru odgovarajuće antitrombotične terapije za svakog pojedinog pacijenta.

Kada se posmatraju svi tipovi HT zbirno, oni nemaju uticaj na ishod bolesnika sa AIMU, ali ukoliko se izdvoji pojava PH ovaj uticaj je prisutan (115,385). Multicentrična prospektivna italijanska studija koja je obuhvatila 1 125 bolesnika je pokazala da PH tip spontane HT korelira sa lošim ishodom (115).

U našoj studiji je veličina AIMU (TAC sindrom AIMU naspram drugih) bio nezavistan prediktor spontane HT- za skoro osam puta je povećavao rizik za pojavu spontane HT. Nezavisni prediktori su bili i godine starosti, povišen sistolni arterijski pritisak pri prijemu i postojanje DM. DM je oko šest puta povećavao taj rizik. Ovo je u saglasnosti sa rezultatima drugih studija (105,106,385).

Rezultati sugerišu da je potreban oprez prilikom uvođenja antitrombotične terapije kod bolesnika sa masivnim AIMU i da je potrebno ponavljati CT ili MR preglede u potrazi za HT. Pojava parenhimalnog hematoma je bila u vezi sa povećanim tridesetodnevnom mortalitetom. U studiji D Amelia i saradnika najjači prediktor tromesečnog mortaliteta je bio PH ((HR 7,9; 95% CI 2,9-21,4) (385). Kao i u drugim radovima pojava PH, ali ne i HT je bila povezana sa lošijim ishodom.

Faktor koji nije imao uticaja na pojavu PH, a često se navodi u literaturi je AF i kardioembolizacija. Obzirom na mali broj ispitanika sa PH (N=17), izostao je efekat činilaca poput atrijalne fibrilacije na pojavu PH.

Nalaz na krvnim sudovima Pojava rekanalizacije krvnog suda se ističe kao nezavistan prediktor povoljnog funkcionalnog oporavka, dok se perzistiranje okluzije krvnog suda dovodi u vezu sa značajno lošijim oporavkom (73,386,387). U našoj studiji, pri inicijalnom dijagnostičkom postupku, u najvećem broju slučajeva nije rađeno ispitivanje krvnih sudova, već se evaluacija vaskularnog statusa najčešće obavljala nekoliko dana od nastanka AIMU, te

su izostali pouzdani podaci o stepenu postignutog stepena rekanalizacije. Prema podacima koji su nam bili dostupni, trombolizirani pacijenti su u manjem broju slučajeva imali intrakranijalnu okluziju krvnog suda, odnosno, kod njih je češće bio prisutan nalaz koji sugeriše rekanalizaciju krvnog suda (TIBI 2/3) na TCD pregledu koji je urađen nakon trombolitičke terapije. Pored postizanja pravovremene rekanalizacije sve više se ističe značaj uspešne reprefuzije tkiva penumbre, koja osim što je određena uspešnom rekanalizacijom u velikoj meri zavisi i od postojanja leptomeningelane kolateralne cirkulacije (388,389).

Destinacija nakon završetka hospitalnog lečenja Naši trombolizirani bolesnici su u značajno većem broju slučajeva odlazili kući (polovina njih je otpuštena kući u poređenju sa jednom trećinom netromboliziranih bolesnika) i u duplo manjem broju su odlazili na rehabilitaciju. U jednom istraživanju je od 1069 bolesnika, 913 preživelo akutnu fazu AIMU, među preživelim je njih 47,7% otpušteno kući, dok je 22,6% bolesnika upućeno na rehabilitaciju, a ostatak je upućen u domove za produženu negu (151). Stariji bolesnici, bolesnici na antikoagulatnoj terapiji pre AIMU, oni sa težim AIMU i većim stepenom nesposobnosti pri otpustu i dužim trajanjem hospitalizacije su ređe odlazili kući nakon otpusta. Pacijenti sa onesposobljenošću uzrokovanom AIMU predstavljaju i do jedne šestine bolesnika u domovima za produženu negu (390).

Pojava smrtnog ishoda tokom dugoročnog praćenja Nakon mesec dana od AIMU kod svakog desetog bolesnika je došlo do smrtnog ishoda u obe ispitane grupe, što je manje u odnosu na prijavljene podatke u literaturi, gde procenat letaliteta nakon prvih mesec dana iznosi od 14% do 34% (343,391–393). Jedno od mogućih objašnjenja, osim mlađe životne dobi naše grupe ispitanika, je i činjenica da se navedeni literaturni podaci često zasnivaju na populaciji bolesnika koji su lečeni i na opštim odeljenjima a ne samo u JMU, kao što je slučaj u ovom istraživanju. Velika proporcija smrtnih ishoda se u grupi tromboliziranih bolesnika javila u prvih sedam dana od AIMU, kao posledica sICH. Upravo se i u meta analizi placebo kontrolisanih studija o primeni IVT ističe povećan rizik od umiranja u prvim danima zbog pojave sICH, te da bolesnici koji prežive akutnu fazu ispoljavaju bolji oporavak u daljem toku (37). U grupi netromboliziranih bolesnika najčešći uzrok umiranja je bio težak moždani udar sa razvojem edema što je u saglasnosti sa rezultatima prethodnih istraživanja (149).

U pogledu pojave smrtnog ishoda u prva tri meseca nakon AIMU, naši rezultati su u saglasnosti sa podacima NINDS studije gde je 21% tromboliziranih bolesnika naspram 17% netromboliziranih bolesnika preminulo unutar prva tri meseca od AIMU (58,394). Rezultati

za smrtnost u prvoj godini su takođe bili u korelaciji sa rezultatima RKS o primeni IVT (58,303,394). Smrtnost je bila najveća u prvoj godini, sa postepenim opadanjem u daljem toku, što je u saglasnosti sa rezultatima prethodnih studija (393,395). Uzroci umiranja nakon akutne faze AIMU se nisu razlikovali u odnosu na prethodne studije (141,396,397). Nakon prvog meseca, moždani udar više nije osnovni uzrok umiranja, već su to najčešće kardiološka oboljenja, somatske komplikacije nakon AIMU ili nevaskularna oboljenja (398,399).

U studijama dugoročnog praćenja pacijenata lečenih trombolitičkom terapijom (vreme praćenja od 1 do 5 godine) kumulativna stopa smrtnog ishoda je bila od 15 do 44% (303,306,334,394,400,401).

Prediktori smrtnog ishoda U sprovedenom istraživanju postojale su razlike u pogledu prediktora kratkoročnog i dugoročnog letaliteta.

Prediktori smrtnog ishoda u prvih 30 dana U aktuelnom istraživanju, godine starosti, težina neurološkog deficita, pojava sICH, ranog neurološkog pogoršanja, prethodna upotreba antiagregacione terapije, nepoznat uzrok AIMU i pojava somatskih komplikacija tokom hospitalizacije su bili povezani sa ranim letalitetom (u prvih 30 dana od nastanka AIMU). Godine starosti su i u prethodnim studijama bile prediktor smrtnog ishoda u prvih 30 dana (257,402–404). Činjenica da je smrtni ishod u prvih sedam dana od AIMU najčešća posledica same težine AIMU i sICH, je podržana konzistentnim rezultatima kroz više studija u kojima su stepen težine neurološkog deficita i pojava ranog neurološkog pogoršanja prediktori ranog letaliteta (404–406). Rano neurološko pogoršanje definisano povećanjem NIHSS skora za minAIMU četiri jedinice NIHSS skora se javlja kod oko 10% bolesnika, važan je prediktor nepovoljnog ishoda nakon AIMU i najčešće se pripisuje pojavi sICH, malignom edemu, ranom recidivu AIMU ili pojavi ranih epileptičkih napada (155,161,224,407). Prethodna upotreba antiagregacione terapije je česta kod bolesnika sa AIMU koji su kandidati za primenu trombolitičke terapije i prema pojedinim autorima je prisutna i kod do jedne trećine kandidata za primenu IVT, a njen uticaj na nepovoljan ishod se objašnjava većom opterećenošću kardiovaskularnim oboljenjima kod ljudi koji je već uzimaju (384,408). Pacijenti sa teškim AIMU i ranim letalnim ishodom najčešće nisu bili u dovoljnoj meri ispitani, te se ovaj podatak može pripisati uticaju AIMU nepoznate etiologije na nepovoljan ishod.

Prediktori smrtnog ishoda u dugoročnoj prognozi AIMU Rezultati naših istraživanja o dugoročnoj pojavi letalnog ishoda su u saglasnosti sa rezultatima IST 3 studije u kojoj IVT terapija nije imala uticaj na preživljavanje, dok je statistički značajno povećavala šansu za povoljan oporavak (bez ili sa minimalnim deficitom) nakon 18 meseci praćenja (6). Za razliku od pomenutog, u danskoj populacionoj studiji koja je obuhvatila 4292 bolesnika sa AIMU (2146 lečenih bolesnika uparenih sa 2146 netrombolizirana bolesnika sa AIMU) sa periodom praćenja od medijane od 1,4 godine, IVT je bila povezana sa manjim rizikom od dugoročnog mortaliteta (nakon prilagođavanja OR 0,66; 95% CI 0,49-0,88) (306). U pogledu prediktora dugoročnog mortaliteta u danskoj studiji su se u Koksovom proporcionalnom hazardnom modelu izdvojili starija životna dob, dijabetes melitus, inicijalna težina neurološkog deficita. U našoj studiji su pored navedenih to bili i atrijalna fibrilacija i pojava somatskih komplikacija registrovanih tokom boravka u JMU. IVT nije imala bilo pozitivan, ali ni negativan uticaj na preživljavanje obzirom na povećan rizik od sICH u grupi tromboliziranih bolesnika. Iako je pojava sICH bila prediktor kratkoročnog mortaliteta, nije ispoljila uticaj na rizik od smrtnog ishoda tokom produženog vremena praćenja. Potencijalni uticaj trombolitičke terapije na smanjenje stope umiranja od AIMU tokom dužeg vremena praćenja se tumači činjenicom da primena trombolitičke terapije smanjuje rizik od održavanja teškog stepena neurološkog deficita, te se smanjuje i rizik od umiranja. Tačan mehanizam kojim IVT utiče na dugoročni mortalitet je za sada nejasan, ali je najverovatnije objašnjenje u tome da pacijenti sa manjim zonama infarkta često imaju bolji funkcionalni ishod i time manju šansu za pojavu komplikacija koje uključuju pneumoniju, pojavu preloma kuka, depresiju i druge za koje se zna da dovode do povećanog rizika od smrtnog ishoda.

Rezultati istraživanja o efikasnosti i bezbednosti primene IVT pokazuju da sa godinama starosti bolesnika raste rizik od smrtnog ishoda nakon AIMU (58,59). To ne znači da treba osporavati primenu trombolitičke terapije kod starijih bolesnika, posebno ako se uzme u obzir činjenica da je oko jedna trećina svih bolesnika sa AIMU starija od 80 godina sa pretpostavkom da će ovaj broj biti sve veći obzirom na produženje životnog veka i starenje populacije (3). Do 2012 godine rezultati o efikasnosti i bezbednosti primene iz RKS kod bolesnika starijih od 80 godina su bili bazirani na uzorku od svega 42 pacijenta (58,59). IST 3 studija je obezbedila dokaze o sigurnosti i efikasnosti primene u ovoj populaciji bolesnika (60). Pokazano je da je među 1711 pacijenata starijih od 80 godina, apsolutni benefit od trombolitičke terapije bar podjednako velik kao i kod mlađih pacijenata, posebno u slučaju ranije primene terapije (28,9% pacijenata lečenih u prva tri sata od početka tegoba je nakon 6 meseci bila funkcionalno samostalna, nasuprot 19,3% pacijenata iz kontrolne grupe, $p=0,003$)

(36). Takođe, rizik za sICH nije bio veći u grupi starijih od 80 godina. Nalazi koji ukazuju na efikasnost i bezbednost primene IVT u grupi bolesnika starijih od 80 godina su potvrđeni i u studiji baziranoj na podacima iz SITS-IST registra tromboliziranih pacijenata (3 472 bolesnika starijih od 80 godina) čiji ishod je poređen sa pacijentima iz VISTA registra (409).

Bolesnici sa AIMU koji imaju težak neurološki deficit imaju lošiji ishod u odnosu na pacijente sa blagim ili umereno teškim defictom bez obzira na to da li su lečeni trombolitičkom terapijom ili ne. U NINDS studiji, stanje kome ili visok NIHSS skor nisu bili ekskluzivni kriterijumi (maksimalni NIHSS skor je iznosio 37), ali su to bili u narednim studijama (37). Tako su u ECASS studijama isključeni pacijenti sa teškim hemisfernim sindromom koji se manifestuje hemiplegijom, poremećajem stanja svesti ili forsiranom devijacijom glave i bulbusa u stranu. U post hoc analizi NINDS studije pozitivan efekat IVT je bio veći kada su pacijenti lečeni ranije, bez obzira na težinu neurološkog deficita (122). Među pacijentima sa NIHSS skorom 20 i više, oni koji su lečeni sa rTPA su imali veću šansu za povoljan ishod. Svakako, pacijenti sa NIHSS skorom 20 i više su imali veće šanse za sICH (17%) u odnosu na pacijente sa NIHSS 10 i manjim (3%). Loš ishod kod bolesnika sa teškim AIMU se ne može isključivo pripisati povećanoj incidenciji sICH, u retrospektivnoj studiji Guillana i saradnika o primeni trombolitičke terapije van zvaničnih protokola, pacijenti sa NIHSS skorom ≥ 25 su imali lošiji funkcionalni ishod i povećan mortalitet u poređenju sa pacijentima sa srednje teškim AIMU, bez razlike u stopi pojave sICH (410). Slično, u analizi približno 2000 tromboliziranih bolesnika sa AIMU, poređenjem grupe pacijenata sa NIHSS skorom manjim od 20 i NIHSS skorom 20 i više, nije nađena asocijacija između težine neurološkog deficita i rizika od sICH (411). Takođe, ni u IST -3 studiji nije bilo značajne razlike u koristi IVT kod grupa pacijenata sa različitim stepenom težine neurološkog deficita (grupa sa NIHSS skorom između 15-24 i iznad 25 i pacijenata sa srednje teškim i blagim neurološkim deficietom).

Poremećaj stanja svesti kod bolesnika sa AIMU najčešće nije prva klinička prezentacija, osim ukoliko se ne radi o sindromu zadnje lobanjske jame (412). Tako okluzija bazilarne arterije (BAO) dovodi od pojave komatoznog stanja. Mali broj pacijenata sa BAO je uključen u RKS o i.v. rTPA, iako ne postoji jasni dokazi za isključenje ovakvih pacijenata. Dosadašnja iskustva podržavaju primenu IVT kod ovih pacijenata. BASICS (Basilar Artery International Cooperation Study) je prospektivni, opservacioni, internacionalni registar koji je uključio 592 odraslih bolesnika sa akutnom BAO (412). Nakon prilagođavanja prema godinama starosti, NIHSS skor, prodromu sa blagim simptomima moždanog udara, lokalizaciji BAO i dijabetes melitusu, pacijenti sa teškim defictom koji su lečeni sa IVT su

imali značajno bolji oporavak u odnosu na pacijente lečene antiagregacionom ili antikoagulatnom terapijom. Za pacijente sa teškim neurološkim deficitom zbirna stopa mortaliteta i onesposobljenosti (mRS 3-6) kao mere ishoda je iznosila 65% u IVT grupi, 71% u grupi lečenoj intraarterijskim terapijskim merama i 93% u grupi lečenih samo antitrombotičnom terapijom.

Poslednja zbirna analiza pojedinačnih podataka iz RKS o primeni IVT je pokazala da grupa pacijenata sa teškim neurološkim deficitom ima dobit od primene trombolitičke terapije (53). Iako je rizik od sICH bio veći sa porastom težine neurološkog deficita, izvesna proporcija bolesnika sa teškim deficitom je imala korist od IVT. Pacijenti sa teškim neurološkim deficitom su potencijalni kandidati za endovaskularne procedure (42).

Na osnovu dosadašnjih rezultata, pacijentima sa teškim neurološkim deficitom verovatno ne bi trebalo uskratiti mogućnost trombolitičke terapije (uz naglašavanje da postoji povećan rizik od sICH), kao da se primena trombolitičke terapije savetuje kod pacijenata sa BAO.

Postojanje dijabetes melitusa, a ne i prijemne hiperglikemije je bilo nezavistan prediktor smrtnog ishoda tokom perioda praćenja. Hiperglikemija u akutnom AIMU je često povezana sa lošim ishodom nakon AIMU i smatra se markerom prethodnog postojanja intolerancije glukoze ili šećerne bolesti (375). Kod bolesnika sa AIMU se često ne zna da su prethodno imali DM. Tako je utvrđeno da je visoka stopa pacijenata sa AIMU (oko 40%) koji imaju intoleranciju glukoze i dijabetes melitus za koju nisu znali pre AIMU (413). Međutim, hiperglikemija se može javiti kao posledica stresne reakcije u okviru teške bolesti kakva je akutni AIMU kada se vrednosti serumske glukoze normalizuju po završetku akutne faze (375).

Obično se kod pacijenata sa AF opisuje loš oporavak u odnosu na pacijente sa AIMU drugog uzroka (393,414–416). Kod pacijenata bez AF, jednogodišnja stopa mortaliteta se kreće između 2 do 29%, dok je kod pacijenata sa AF ovaj procenat do 40% (417).

Naša studija je pokazala da pojava somatskih komplikacija tokom hospitalizacije ima uticaj na ishod nakon moždanog udara i u hroničnoj fazi. Sprovedena analiza preživljavanja je rađena za dva različita perioda nakon AIMU što je omogućilo analizu uticaja intrahospitalnih komplikacija kako na kratkoročni (nakon 30 dana), tako i na dugoročni ishod bolesnika nakon AIMU (nakon dugoročnog perioda praćenja i do 7 godina). Ovaj nalaz ukazuje na važnost odgovarajućih preventivnih mera, pravovremeno prepoznavanje i lečenje komplikacija kako bi se unapredila ne samo kratkoročna već i dugoročna prognoza nakon AIMU. Pokazano je da je pojava somatskih komplikacija bila nezavisni prediktor ne samo u slučaju kratkoročnog,

već i dugoročnog preživljavanja čak i nakon medijane vremena praćenja od 3 godine (nakon prilagođavanja). Povezanost somatskih komplikacija nakon AIMU i smrtnog ishoda je potvrđena u brojnim studijama čime se ističe važnost prevencije njihovog nastanka (214,216,220,250,258,404). Somatske komplikacije odlažu intenzivniji fizikalni tretman što je povezano sa većom šansom za izraženijom onesposobljenosću i time povećanim rizikom od umiranja (213). Komplikacije dovode i do pogoršanja već postojećeg oštećenja neurona izazvanog moždanim udarom, te može doći do pogoršanja neurološkog deficita. Na kraju, razvoj komplikacije može u značajnoj meri da naruši odnos između lekara i pacijenta i time da negativno utiče na poverenje u terapiju što može dovesti do smanjenja terapijske komplijanse i kontrole vaskularnih faktora rizika.

Naše istraživanje je ukazalo i na uticaj tromesečnog funkcionalnog oporavka na dugoročnu stopu preživljavanja. U studiji koja je pratila oporavak tromboliziranih bolesnika pet godina nakon indeksnog AIMU, godine starosti i odličan funkcionalni oporavak tri meseca nakon AIMU su bili nezavisni faktori za preživljavanje nakon produženog vremena praćenja (307). Odličan tromesečni funkcionalni oporavak je 3,5 puta povećavao šansu za preživljavanje u dugoročnom praćenju bolesnika. Rezultati sve većeg broja opservacionih populacionih studija pokazuju da je stepen funkcionalne nezavisnosti tri meseca nakon AIMU prediktor povoljnog petogodišnjeg odnosno sedmogodišnjeg oporavka (391,418,419).

Pojava recidiva moždanog udara tokom dugoročnog praćenja Pojava rekurentnog moždanog udara se nije bitno razlikovala u dve grupe ispitanika što je u korelaciji sa rezultatima studije Schmitz-a i saradnika (306). Nakon prilagođavanja za potencijalne kofaktore, rekurentni moždani udar se nije izdvojio kao nezavistan prediktor ishoda, ali je u univarijantnoj analizi bio prediktor kako dugoročnog mortaliteta, tako i u negativnoj korelaciji za povoljan oporavak. Rekurentni moždani udar kod bolesnika mlađih od 45 godina je nezavistan faktor rizika za povećan mortalitet (HR 16,68) (134). Povezuje se sa manjim šansama za povoljan oporavak, te tako i za 10 puta povećava šansu za izraženu onesposobljenost ili smrtni ishod (mRS 4-6) (215).

U našoj studiji je pojava recidiva moždanog udara bila prisutna kod oko 6% bolesnika u obe ispitane grupe što je u korelaciji sa rezultatima prethodnih studija, gde je prijavljena stopa od 2-18% (212,215,220). Recidiv AIMU se najčešće smatra neuspehom u sekundarnoj prevenciji, te je potrebno detaljno ispitivanje etiologije kako bi se smanjio rizik za novi AIMU. Blagovremeno ispitivanje etiologije TIA i manjeg AIMU redukuje pojavu rekurentnog MU sa 10,3% na 2,1% prema rezultatima Oksfordske vaskularne studije (230,231).

Stenookluzivna bolest velikih krvnih sudova, prethodni miokardni infarkt i atrijalna fibrilacija su najčešći predisponirajući faktori za rani rekurentnom MU te je potrebno aktivno tragati za njima (420–422).

Etiologija indeksnog AIMU kod jedne trećine je bila kardioembolizacija, dok je u NINDS studiji je registrovana kod 47% bolesnika, a SITS- MOST studiji kod 35% bolesnika (54,66). Atrijalna fibrilacija povećava rizik za pojavu recidivirajućeg AIMU, kako ranijoj fazi nakon AIMU, tako i kasnije (čak i do 10 godina praćenja) (421,422).

Pojava epileptičkih napada tokom dugoročnog praćenja U našoj studiji nije bilo razlike u učestalosti javljanja epileptičkih napada u dve ispitane grupe bolesnika. Pojava ranih i kasnih epileptičkih napada nije imala uticaj na dugoročnu prognozu.

Pojava ponavljanih kasnih epileptičkih napada, odnosno pojava simptomatske epilepsije nakon AIMU se često dovodi u vezu sa povećanim rizikom za nepovoljan ishod (423,424). Najverovatnije objašnjenje je da pacijenti koji dobiju epilepsiju nakon AIMU, najčešće već imaju težak moždani udar. U opservacionoj studiji o dugoročnom ishodu tromboliziranih bolesnika, pojava epileptičkih (kod 3 od 4 bolesnika su u pitanju bili kasni napadi) je bila nezavistan prediktor za pojavu nepovoljnog ishoda nakon produženog vremena praćenja. Pacijenti sa epileptičkim napadima su imali 5 puta veću šansu za nepovoljan ishod (mRS 2-6) u odnosu na pacijente koji nisu imali napade. Što se tiče pojave ranih simptomatskih epileptičkih napada, oni se ređe javljaju, češći su kod pacijenata sa AIMU koji zahvataju korteks i koji su kardioembolijskog porekla, dok je njihov uticaj na ishod nakon AIMU nejasan (425). Kada je u pitanju primena alteplaze u lečenju AIMU, pojedini autori ističu povećanju učestalost epileptičkih napada u akutnoj fazi AIMU pacijenata lečenih sa rTPA (233,236). Ova pojava se ne dovodi u vezu sa pojavom simptomatske ICH, a neka od mogućih objašnjenja su pojava rekanalizacije sa produkcijom slobodnih radikala koji mogu biti okidač epileptičkog napada ili postojanje samog neurotoksičnog efekta rTPA koji je potvrđen in-vitro studijama (236,426,427).

Pojava kardioloških komplikacija tokom dugoročnog praćenja Iako je 75% bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom imalo letalan ishod, ova varijabla nije ispoljila nezavistan prediktivni efekat u prognozi dugoročnog ishoda. Rizik od kardioloških oboljenja nakon AIMU nije zanemarljiv i prema podacima baziranim na analizi 655 bolesnika sa AIMU kumulativni petogodišnji rizik od MI i smrtnog ishoda uzrokovanim vaskularnim oboljenjem iznosi 17,4% (227,428). U „Heart Protection Study“ istraživanju rizik od ponovnog MU,

miokardnog infarkta i smrtni nakon AIMU je bio sličan i kod pacijenata sa prethodnim AIMU (23,6%) i kod pacijenata sa prethodnom koronarnom bolešću (24,3%) (429,430).

Izjednačenost rizika od novih vaskularnih događaja između kardioloških bolesnika i bolesnika sa moždanim udarom ističe podjednaku važnost sekundarnih terapijskih mera u obe grupe bolesnika.

Odličan funkcionalni oporavak nakon dugoročnog praćenja bolesnika sa AIMU U opservacionoj studiji Gensicke-a i saradnika o dugoročnom ishodu tromboliziranih bolesnika istaknuto je da je jedan od tri bolesnika imao odličan funkcionalni oporavak i da je svaki treći pacijent preminuo nakon medijane vremena praćenja od 3 godine (304). Veća proporcija bolesnika koji su imali odličan oporavak u našem istraživanju (55% u grupi tromboliziranih i 43,1% u grupi netromboliziranih) značajno premašuje pomenuti procenat što se može objasniti razlikom u starosnoj strukturi ispitanih grupa (medijana godina starosti trenutku AIMU bila 57 godina u našoj studiji naspram 72 godine u studiji Gensicke-a i saradnika).

U našem istraživanju je zabeležena velika razlika između proporcije povoljnog ishoda u grupi tromboliziranih i grupi netromboliziranih bolesnika. Slični rezultati su postojali i u NINDS studiji prilikom praćenja jednogodišnjeg ishoda pacijenata lečenih alteplazom u odnosu na placebo grupu gde je povoljan funkcionalni oporavak (mRS 0-1) zabeležen kod 41% bolesnika u IVT grupi naspram 28% bolesnika u kontrolnoj grupi (394). Razlike u proporciji bolesnika sa odličnim dugoročnim funkcionalnim oporavkom naše i NINDS studije se mogu pripisati kako starijoj grupi ispitanika u NINDS studiji (medijana godina starosti 67) tako i težim neurološkim deficitom ispitanika u ovoj RKS (medijana NIHSS skora 14 u NINDS studiji naspram medijane 11 u našem istraživanju).

U našoj studiji 75% tromboliziranih bolesnika naspram 68% netromboliziranih bolesnika je imalo stabilnu kategoriju mRS skora tokom vremena praćenja u odnosu na tromesečni oporavak (Grafici 7 i 8.). Nešto veći broj bolesnika je imao odličan dugoročni oporavak u odnosu na tromesečni ishod. Najveća promena je zabeležena u kategoriji mRS skora 3-5, gde je nakon 3 meseca od AIMU 25% tromboliziranih bolesnika imalo ovaj skor, naspram 16% bolesnika nakon celokupnog vremena praćenja. Slične promene u kategoriji mRS skora su zabeležene i u grupi netromboliziranih. I u drugim studijama je prijavljen oporavak kao i kasnije pogoršanje u odnosu na tromesečni ishod (304,336,339,394). U NINDS studiji je postojao trend održavanja stabilnosti nalaza tromesečnog ishoda i jednogodišnjeg ishoda sa podudaranjem od 91% između skorova mRS skale, dok je Gensicke

sa saradnicima u istraživanju prijavio promenu kategorije mRS kod 40% bolesnika nakon medijane vremena praćenja od 3 godine (67,304).

Prediktori odličnog funkcionalnog oporavka tokom perioda praćenja Trombolitička terapija se izdvojila kao pozitivan prediktor odličnog funkcionalnog oporavka, dok su totalni prednji cirkulatorni sindrom moždanog udara, inicijalni NIHSS skor iznad 15 i rano neurološko pogoršanje bili negativni prediktori. Dodavanjem ranog neurološkog poboljšanja u prva 24 sata u multivarijantni Koksov proporcionalni hazardni model, ono postaje jedini pozitivni prediktor odličnog funkcionalnog ishoda, uz negativne prediktore totalnog prednjeg cirkulatornog sindroma moždanog udara i ranog neurološkog pogoršanja, dok dodavanjem tromesečnog oporavka ova varijabla postaje jedini snažan prediktor ishoda, nezavistan od veličine AIMU i inicijalne težine neurološkog deficita.

Rane promene neurološkog statusa unutar prva 24 sata od nastanka AIMU su koristan surogat direktne aktivnosti trombolitičke terapije i imaju važnu ulogu u predikciji kako kratkoročnog tako i dugoročnog ishoda (431). Tako su Machado i saradnici prijavili da smanjenje NIHSS skora od 8 jedinica ili na vrednost nula NIHSS skale, uz mlađu životnu dob, predstavlja pozitivan prediktor petogodišnjeg odličnog oporavka tromboliziranih pacijenata (307). Autori su istakli da rano neurološko poboljšanje moguće predstavlja bolji prediktor dugoročne prognoze od inicijalne težine neurološkog deficita. Takođe, neurološki status nakon trombolitičke terapije je u maloj meri uslovljen različitim udruženim varijablama koje mogu uticati na ishod poput komorbiditeta, kognitivnih sposobnosti i rehabilitacionog tretmana.

Značaj tromesečnog oporavka u prognozi povoljnog dugoročnog ishoda je pokazan u više studija (132,432,433). Vaskularni profil rizika bolesnika, pre svega godine starosti, pol, postojanje dijabetes melitusa, hiperholesterolemija, pušnje, postojanje onesposobljenosti pre AIMU, su prediktori dugoročnog oporavka dok je tromesečni ishod izražen kroz modifikovani Rankin skor medijator, odnosno posredna varijabla između indeksnog AIMU i dugoročnog ishoda. Zapravo, mRS se smatra ne samo merom hendikepa, već i indeksom globalnog zdravlja sa akcentom na fizičku onesposobljenost i koristi se kao mera funkcionalnog ishoda i tokom dužeg vremena praćenja (434). Male razlike u postizanju boljeg tromesečnog oporavka prave važnu razliku kada se prenesu na dugoročni oporavak. Bolesnici sa umereno teškom onesposobljenošću (mRS 2-3) imaju duplo veću šansu za teži stepen onesposobljenosti sedam godina u odnosu na indeksni AIMU u odnosu na pacijente sa tromesečnim mRS skorom 0-1 (418). Lečenje pacijenata sa AIMU u akutnoj fazi koje rezultuje redukcijom onesposobljenosti

sa teške (mRS 4-5) na umerenu (mRS 2-3) dovodi do redukcije dugoročnog mortaliteta (418). Procenjuje se da bi postizanjem pomenute promene mRS skora kod 9 bolesnika bio izbegnut jedan smrtni ishod. Pacijenti koji zahtevaju stalnu negu tri meseca nakon AIMU imaju gotovo sedam puta veću šansu za letalan ishod u prvih godinu dana (435).

Veličine infarktne lezije bitno utiče na ishod bolesnika nakon AIMU (166,168,396,436). Tako je i u našoj studiji postojanje TAC sindroma bilo negativan prediktor za odličan oporavak. Za ishemije u zadjem slivu važi slično, masivne ishemije sa zahvatanjem ponsa, naročito ukoliko je zahvaćen piramidni put, potom za ishemije koje zahvataju više od jedne trećine cerebelarne hemisfere sa razvojem kompresije na četvrtu komoru i hidrocefalusa imaju lošu prognozu (437).

U našoj grupi ispitanika manje pacijenata je prijavilo da ima posledice moždanog udara i da im je potrebna pomoć u svakodnevnim aktivnostima. Dva pomenuta parametra su potencijalni pokazatelji boljeg kvaliteta života kod tromboliziranih bolesnika u odnosu na netrombolizirane, posmatrano kroz dugoročni oporavak do 7 godina praćenja.

Korišćenje antidepresiva za novodijagnostikovanu depresiju nakon AIMU je bilo češće kod netromboliziranih bolesnika. Prema rezultatima prethodnih studija, lošiji funkcionalni oporavak je jedan od faktora koji je povezan sa depresijom nakon AIMU, ali su podaci o postojanju promena raspoloženja kod tromboliziranih pacijenata limitirani (438). Ako se uzimanje antidepresiva uzme kao marker postojanja depresije u populaciji ispitanih bolesnika, rezultati sugerišu da bi trombolitička terapija mogla biti značajan faktor u smanjenju rizika od nastanka depresije nakon AIMU.

Životne okolnosti se nisu bitno razlikovale između grupe tromboliziranih i netromboliziranih pacijenata u kojima je mala proporcija bolesnika bila institucionalizovana (tek oko 1,5%), iako je znatno veći broj bolesnika, naročito u grupi netromboliziranih bolesnika bilo onesposobljeno i zahtevalo stalnu tuđu negu. Životne okolnosti u velikoj meri zavise od kulturoloških, socijalnih i finansijskih faktora koji ne mogu da budu modifikovani terapijskim merama. U zemljama zapadne Evrope i do 18% preživelih nakon moždanog udara je smešteno u neku vrstu institucije, u kojima čak i do 80% bolesnika čine oni sa moždanim udarom (390).

Terapijska komplijansa u duoročnoj prognozi AIMU Pacijenti koji su imali moždani udar često ne prepoznaju faktore rizika za AIMU iako su ga doživeli, te su programi edukacije dragoceni kako bi se obogatilo znanje o moždanom udaru i time olakšali koraci u redukciji

rizika za nastanak ponovnog AIMU (367). Podaci o dugoročnoj terapijskoj perzistenciji kod bolesnika lečenih IVT nedostaju. U našoj grupi ispitanika terapijska perzistencija je bila viša u grupi tromboliziranih bolesnika u odnosu na grupu netromboliziranih bolesnika. Takođe, pacijenti koji su imali bolji funkcionalni oporavak su se u većoj meri pridržavali prepisanoj terapiji. Moguće je da su bolesnici koji su se bolje oporavili u većoj meri spremni da preduzmu potrebne korake u sprečavanju novog AIMU. Takođe, moguće je da bolesnici sa izraženijom nesposobnošću imaju nisku percepciju o korisnosti medikamentozne terapije kao i da su u manjoj mogućnosti da se javljaju na kontrolne preglede kod lekara koji se bave lečenjem moždanog udara.

U našoj studiji je tromesečna terapijska perzistencija za sve prepisane lekove (do 96%) bila veća u odnosu na ranije studije. Tako je u AVAIL (Adherence Evaluation After Ischemic Stroke–Longitudinal) registru prijavljena tromesečna perzistencija od 75,5% (297).

Očekivano, u poređenju sa tromesečnom perzistencijom, proporcija bolesnika koji redovno uzimaju prepisanu terapiju je opala tokom vremena praćenja, što je u saglasnosti sa rezultatima prethodnih istraživanja (295). U aktuelnom istraživanju je zapažena i veća dugoročna perzistencija u obe grupe ispitanika u odnosu na rezultate ranijih istraživanja (295,439). Prema podacima iz Švedskog registra za moždani udar tek između 45% i 74% bolesnika uzima terapiju koja im je preporučena pri otpustu i dve godine nakon moždanog udara (295). Svi bolesnici u našem istraživanju potiču iz iste JMU gde je osoblje u značajnoj meri posvećeno edukaciji o faktorima rizika za moždani udar i sekundarnoj prevenciji novog AIMU, što delimično može objasniti visoku stopu terapijske perzistencije (296,440). Ne može se isključiti ni mogućnost precenjivanja ove stope obzirom na činjenicu da su pacijenti sami navodili podatke o uzimanju lekova. Naša opservacija da je terapijska perzistencija veća u grupi tromboliziranih bolesnika naglašava važnost lečenja AIMU u akutnoj fazi. Potrebno je da lekari prepoznaju teži stepen onesposobljenosti nakon moždanog udara kao potencijalni faktor rizika za nepridržavanje terapiji, kako bi unapredili savetovanje i edukaciju bolesnika sa teškim deficitom.

Radni status u dugoročnom praćenju nakon AIMU Ovom studijom je istaknut pozitivan uticaj IVT na povratak na posao sa punim radnim vremenom. Šansa za povratak na plaćeni posao nakon AIMU, jako varira prema prethodno objavljenim istraživanjima- od 0 do 100%. U sistematskom prikazu Daniel-a i saradnika se 44% bolesnika vratila nekoj vrsti zaposlenja nakon AIMU (441). U nedavno publikovanim rezultatima o dugoročnom riziku za nezaposlenost kod mladih odraslih bolesnika, posle srednjeg vremena praćenja od osam

godina, stopa nezaposlenosti se kretala između 25,9% i 43,9% (442). U našoj studiji, nakon medijane vremena praćenja od 3 godine, 20,7% bolesnika starosti između 18 i 45 godina se nije vratilo na posao, uprkos činjenici da je čak jedna trećina ovih bolesnika bila bez ili sa minimalnim neurološkim deficitom.

Prema dosadašnjim podacima iz literature, jedino se u POISE kohortnoj studiji pominje primena trombolitičke kao determinate povratka na posao kao važne mere ishoda nakon AIMU (443). U ovoj studiji nije zabeležen efekat IVT na povratak na posao, ali treba uzeti u obzir činjenicu da je u ovoj studiji svega 9 bolesnika je lečeno sa IVT u grupi od 200 bolesnika koji su se vratili na posao, odnosno 6 bolesnika je dobilo IVT u grupi od 69 bolesnika koji se nisu vratili na posao.

Službenička zanimanja se često pominju kao vrsta posla kojoj se bolesnici nakon AIMU češće vraćaju (444). Ženski pol je obično povezan sa manjim šansama za povratak na posao. U našoj studiji, u univarijantnoj analizi, žene su bile sklonije povratku na posao, najverovatnije zbog činjenice da su se u većoj meri bavile službeničkim poslovima (u 56,7% slučajeva) u poređenju sa muškarcima (41,7%). U našoj studiji, težak AIMU je bio nezavistan negativan prediktor povratka na posao, ova negativna asocijacija se javila i u prethodnim studijama (445). Dobro je poznato da primena trombolitičke terapije ima pozitivan efekat na tromesečni ishod (36).

Pošto su pacijenti sami prijavljivali status povratka na posao moguće je da postoji izvestan stepen informacione pristrasnosti kao i postojanje pristrasnosti prisećanja, obzirom da se radilo o širokom rasponu perioda praćenja bolesnika (od jedne do 7 godina). Naša studija daje uvid u rezultate bazirane na teritoriji jedne zemlje gde se postupak za dobijanje invalidske penzije, šansa za obuku i premeštaj na lakši posao razlikuju u odnosu na druge zemlje. Ove razlike oslikavaju ekonomsku situaciju uopšte i odnose se na visoku stopu nezaposlenosti, godine starosti odlaska u penziju i kulturološke faktore. Jedan od problema je i taj što srpski Zakon o radu ne prepoznaje vid zaposlenja sa skraćenim radnim vremenom.

Podaci o pozitivnom uticaju IVT na povratak na posao ističu značaj redukcije nesposobnosti u akutnoj fazi AIMU i postizanja funkcionalne nezavisnosti bolesnika nakon AIMU, posebno kod mlađih odraslih radno sposobnih bolesnika. Povratak na posao je jedna od važnih mera ishoda u grupi mlađih odraslih bolesnika i bolesnika srednjih godina starosti, te je potrebno uključiti „povratak na posao“ u mere ishoda kada je u pitanju procena efikasnosti primene trombolitičkog tretmana kod bolesnika sa AIMU.

Kvalitet života u dugoročnom praćenju nakon AIMU U analizi 109 ispitanika nije pokazan uticaj trombolitičkog tretmana na kvalitet života. Moguće objašnjenje, pored malog broja ispitanika, je i to što dve ispitane grupe nisu bile sasvim uporedive, s obzirom da su pacijenti koji su lečeni trombolitičkom terapijom značajno češće imali totalni prednji cirkulatorni sindrom moždanog udara, odnosno inicijalno težu kliničku sliku moždanog udara. Do sada je od RKS jedino IST-3 studija ispitivala uticaj IVT na HRQoL, šest i 18 meseci od moždanog udara (303). Ovom studijom je pokazan pozitivan uticaj trombolitičke terapije na HRQoL u domenima pokretljivosti bolesnika, samostalnoj brizi o sebi, svakodnevnom funkcionisanju i postojanju bolnog sindroma i diskomfora. Kao što je i ranijim studijama istaknuto, i u našem istraživanju je kvalitet života bio u negativnoj korelaciji sa manjim stepenom funkcionalnog oporavka i postojanjem depresivnog raspoloženja (299,438). Potrebno je istaći da su bolesnici lečeni trombolitičkom terapijom, iako sa inicijalno težom kliničkom slikom moždanog udara, postigli isti stepen oporavka i slične skorove u domenima SF-36 skale kao i grupa netromboliziranih bolesnika.

6. ZAKLJUČCI

- 1) Povoljan efekat trombolitičke terapije na funkcionalni oporavak održavao se i nakon medijane vremena praćenja od tri godine od inicijalnog AIMU. Primena trombolitičke terapije je bila pozitivan prediktor odličnog oporavka, dok su se kao negativni prediktori izdvojili totalni prednji cirkulatorni sindrom, težak neurološki deficit i pogoršanje neurološkog deficita u prvih 24 sata.
- 2) Trombolitička terapija nije imala bitan efekat na preživljavanje bolesnika uprkos povećanom riziku od sICH.
- 3) Najčešći uzrok umiranja u prvih sedam dana je bila težina neurološkog deficita u grupi netromboliziranih i pojava sICH i težina neurološkog deficita u grupi tromboliziranih, dok su u daljem toku to bile komplikacije nakon AIMU.
- 4) Godine starosti, težina neurološkog deficita, pojava sICH, ranog neurološkog pogoršanja, prethodna upotreba antiagregacione terapije, nepoznat uzrok AIMU i pojava somatskih komplikacija tokom hospitalizacije su prediktori ranog letaliteta (u prvih 30 dana od nastanka AIMU).
- 5) Godine starosti iznad 70 godina, težak neurološki deficit (NIHSS skor 15 i iznad), dijabetes melitus, atrijalna fibrilacija, somatske komplikacije tokom hospitalizacije su bili prediktori dugoročnog letaliteta.
- 6) Odličan funkcionalni oporavak tri meseca nakon AIMU je bio povezan sa smanjenim rizikom od umiranja tokom perioda praćenja.
- 7) Jedna četvrtina netromboliziranih bolesnika nije dobila trombolitičku terapiju zbog nepoznatog vremena nastanka tegoba sa simptomima AIMU nastalim u snu. Ovi bolesnici su imali značajno lošiji oporavak u odnosu na grupu tromboliziranih bolesnika (mRS 0-1 39% u ovoj grupi naspram 55% u grupi tromboliziranih bolesnika).
- 8) Čak 12,3% bolesnika u grupi netromboliziranih je zanemarivalo simptome AIMU. Glavni razlozi zanemarivanja simptoma AIMU su bili blagi simptomi moždanog udara i fluktuacija stepena težine neurološkog deficita.
- 9) Pojava somatskih komplikacija je bila češća kod netromboliziranih bolesnika. Somatske komplikacije su bile povezane sa nepovoljnim oporavkom.
- 10) Bolesnici iz grupe tromboliziranih su imali ređu potrebu za rehabilitacionim tretmanom ili prevođenjem na druga odeljenja. Polovina tromboliziranih bolesnika je otpuštena kući u poređenju sa jednom trećinom netromboliziranih bolesnika.

- 11) Povoljan uticaj trombolitičke terapije je postojao i kada je u pitanju celokupno funkcionisanje bolesnika i zadovoljstvo oporavkom nakon AIMU. Nakon perioda praćenja, trombolizirani bolesnici su imali veće šanse da budu bez motornog deficita, da budu samostalno pokretni, da imaju manje izražene smetnje govora uzrokovane moždanim udarom. Manji broj bolesnika u IVT grupi je prijavilo da ih je moždani udar ostavio sa problemima i da im je potreba pomoć u svakodnevnim aktivnostima.
- 12) Zadovoljstvo oporavkom je bilo u značajnoj meri prisutnije u grupi tromboliziranih bolesnika (70%) u odnosu na grupu netromboliziranih bolesnika (59%).
- 13) Upotreba antidepresiva nakon moždanog udara je bila ređa u grupi tromboliziranih (8,9% trombolizirana bolesnika naspram 15.1% netromboliziranih bolesnika).
- 14) Upotreba anksiolitika i sedativa je bila ređa u grupi tromboliziranih bolesnika
- 15) Nije bilo razlike u pojavi rekurentnog moždanog udara, niti drugih vaskularnih događaja, kao ni u učestalosti javljanja epileptičkih napada u dve grupe ispitanih bolesnika tokom perioda praćenja Upotreba anksiolitika i sedativa je bila ređa u grupi tromboliziranih bolesnika
- 16) Dugoročna terapijska perzistencija je bila veća u grupi bolesnika lečenih IVT u poređenju sa netromboliziranim bolesnicima. Viša terapijska perzistencija je zabeležena kod bolesnika sa manje izraženim neurološkim deficitom.
- 17) U grupi tromboliziranih bolesnika češća je bila pojava povratka na posao sa punim radnim vremenom. Trombolitička terapija je bila nezavistan prediktor povratka na posao sa punim radnim vremenom. Pacijenti koji su se vratili na posao nakon AIMU su bili značajnije mlađi, imali su viši nivo obrazovanja i češće službenički posao.
- 18) Kvalitet života nakon jednogodišnjeg praćenja je bio u negativnoj korelaciji sa manjim stepenom funkcionalnog oporavka i postojanjem depresivnog raspoloženja.

7. LITERATURA

1. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008;371:1612–23.
2. Lopez A, Mathers C, Ezzati M, Jamison D, Murray C. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747–57.
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah G a, Connor M, Bennett D a, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245–55.
4. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *Lancet Neurol*. 2007;6(12):1106–14.
5. Solomon NA, Glick HA, Russo CJ, Lee J, Schulman KA. Patient preferences for stroke outcomes. *Stroke*. 1994;25(9):1721–5.
6. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366:1773–83.
7. O’Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2:89–98.
8. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980;58:113–30.
9. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
10. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardio. *Stroke*. 2009;40(6):2276–93.
11. Chandratheva A, Lasserson DS, Geraghty OC, Rothwell PM. Population-based study of behavior immediately after transient ischemic attack and minor stroke in 1000 consecutive patients: Lessons for public education. *Stroke*. 2010;41:1108–14.
12. Meschia JF, Bushnell C, Boden-albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. AHA / ASA Guideline Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. 2014.
13. Abboud H, Labreuche J, Arauz A, Bryer A, Lavados PG, Massaro A, et al. Demographics, socio-economic characteristics, and risk factor prevalence in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke in low- and middle-income countries: The OPTIC registry. *Int J Stroke*. 2013;8:4–13.
14. Maaijwee N a MM, Rutten-Jacobs LC a, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw F-E. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:315–25.
15. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart

- Association. *Circulation*. 2014. e28-e292 p.
16. WHO. Neurological disorders public health challenges. *Medicine*. 2006. 229 p.
 17. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global stroke statistics *Global stroke statistics*. 2014;9:6–18.
 18. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–128.
 19. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;380:2197–223.
 20. Kim AS, Johnston SC. Global Variation in the Relative Burden of Stroke and Ischemic Heart Disease. 2011;
 21. Norrving B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. 2013;5–13.
 22. Preedy VR, Watson RR. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. Quality. 2010. 1221-1332 p.
 23. Practice C. Cost-saving innovations for acute ischemic stroke and transient ischemic attack. 2014; 427–34.
 24. European Stroke Organisation Executive C, Committee ESOW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457–507.
 25. Initiative S, Council ES. European Stroke Organisation (ESO) Specific Treatment : Thrombolysis Background : Recommendations : European Stroke Organisation (ESO). 2009;1–2.
 26. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.
 27. Fernandes PM, Whiteley WN, Hart SR, Al-Shahi Salman R. Strokes: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2013;13:21–8.
 28. Ramos-cabrer P, Campos F. Targeting the Ischemic Penumbra. 2010;
 29. Fisher M, Bastan B. Identifying and utilizing the ischemic penumbra. *Neurology*. 2012;79.
 30. Fisher M. The ischemic penumbra: Identification, evolution and treatment concepts. *Cerebrovascular Diseases*. 2004. p. 1–6.
 31. Robertson CA, McCabe C, Lopez-gonzalez MR, Deuchar GA, Dani K, Holmes WM, et al. challenge imaging. 2015;10:42–50.
 32. Markus R, Reutens DC, Kazui S, Read S, Wright P, Pearce DC, et al. Hypoxic tissue in ischaemic stroke: Persistence and clinical consequences of spontaneous survival. *Brain*. 2004;127:1427–36.
 33. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006;37:263–6.
 34. Editor S, Sandercock P, Langhorne P, Unit S, Collaboration T. *Cochrane Corner*

- Organized Inpatient (Stroke Unit) Care for Stroke. 2014;2013–5.
35. Unit S, Collaboration T. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000197.
 36. Jm W, Murray V, Berge E, GJ Z. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Review). 2014;(7).
 37. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:2364–72.
 38. Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):178–94.
 39. Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD000029.
 40. Sarraj A, Grotta JC. Stroke : new horizons in treatment. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):2–3.
 41. Update KS. Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke A collaboration of the ESO – Karolinska Stroke Update , . :1–14.
 42. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. *Stroke.* 2015. STR.0000000000000074 p.
 43. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6(3):215–22.
 44. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology.* 2009; 355–69.
 45. Govan L, Langhorne P, Weir CJ. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care? Further analysis of a systematic review. *Stroke.* 2007;38(9):2536–40.
 46. Hankey GJ. ed i t o r i a l s Dual Antiplatelet Therapy in Acute Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. 2013;2013–4.
 47. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369(1):11–9.
 48. Neugebauer H, Jüttler E. Review Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction : Current status and future directions. 2014;9:460–7.
 49. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):326–33.
 50. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard J-P, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke.* 2007;38(9):2506–17.
 51. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle

- Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007;38(9):2518–25.
52. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695–703.
 53. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;6736(14):4–10.
 54. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275–82.
 55. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, Uyttenboogaart M, Overgaard K, Luijckx G-J, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke*. 2010;41(2):288–94.
 56. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CAC. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(1):1–10.
 57. Donnan G a, Davis SM, Parsons MW, Ma H, Dewey HM, Howells DW. How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Nat Rev Neurol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;7(7):400–9.
 58. Troke STS, Roup STG. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–7.
 59. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995.
 60. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. IST-3. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke a randomised controlled. *Lancet*. 2012;379:2352–63.
 61. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: Retrospective analysis from safe implementation of thrombolysis in stroke-international stroke thrombolysis register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009;40(7):2442–9.
 62. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012;43(6):1524–31.
 63. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Dávalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* ;352(9136):1245–51.
 64. Strbian D, Sairanen T, Rantanen K, Piironen K, Atula S, Tatlisumak T, et al.

- Characteristics and outcome of ischemic stroke patients who are free of symptoms at 24 hours following thrombolysis. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(1):37–42.
65. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine.* 2008.
 66. The ATLANTIS and NINDS rt-PA Study Group investigators, E. Better outcome with early stroke treatment: A pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2003;in revisio:768–74.
 67. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology.* 2000.
 68. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda M V, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA.* 2013;309(23):2480–8.
 69. Strbian D, Soenne L, Sairanen T, Häppölä O, Lindsberg PJ, Tatlisumak T, et al. Ultraearly thrombolysis in acute ischemic stroke is associated with better outcome and lower mortality. *Stroke.* 2010;41(4):712–6.
 70. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda M V., et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: Patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation.* 2011;123(7):750–8.
 71. Bray BD, Campbell J, Hoffman A, Tyrrell PJ, Wolfe CDA, Rudd AG. Stroke thrombolysis in England: An age stratified analysis of practice and outcome. *Age Ageing.* 2013;42(2):240–5.
 72. De Los Ríos La Rosa F, Khoury J, Kissela BM, Flaherty ML, Alwell K, Moomaw CJ, et al. Eligibility for intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator within a population: The effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III trial. *Stroke.* 2012;43(6):1591–5.
 73. Christou I, Alexandrov A V, Burgin WS, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, et al. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke.* 2000;31(8):1812–6.
 74. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grund M, et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology.* 2001;57(3):474–80.
 75. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke.* 2007;38(3):948–54.
 76. Sillanpää N, Saarinen JT, Rusanen H, Elovaara I, Dastidar P, Soimakallio S. Location of the clot and outcome of perfusion defects in acute anterior circulation stroke treated with intravenous thrombolysis. *Am J Neuroradiol.* 2013;34(1):100–6.
 77. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: Real-world experience and a call for action. *Stroke.* 2010;41(10):2254–8.
 78. Po Sit S. The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new

- generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40(8):2761–8.
79. Broderick JP. The Interventional Management of Stroke (IMS) II study. *Stroke*. 2007;38(7):2127–35.
 80. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999.
 81. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39(4):1205–12.
 82. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893–903.
 83. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904–13.
 84. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* . 2013;368(10):914–23.
 85. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231–40.
 86. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241–9.
 87. El-koussy M, Schroth G, Arnold M. Imaging of Acute Ischemic Stroke. 2014;309–16.
 88. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): A prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):860–7.
 89. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006;60(5):508–17.
 90. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):299–309.
 91. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;1019–30.
 92. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J*

- Med. 2015;150211090353006.
93. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(24):2285–95. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1415061>
 94. Tomasello a, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. 2015;1–11.
 95. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914–23.
 96. Matz K, Brainin M. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients outside the defined criteria: safety and feasibility issues. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(2):177–85.
 97. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457–507.
 98. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. *Stroke*. 2015. STR.0000000000000074 p.
 99. De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: Beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke*. 2007. p. 2612–8.
 100. Tong DC. Avoiding thrombolysis in patients with mild stroke: is it SMART? *Stroke* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Dec 6];43(3):625–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308248>
 101. Tong D. Are all IV thrombolysis exclusion criteria necessary?: Being SMART about evidence-based medicine. *Neurology*. 2011;76(21):1780–1.
 102. Demaerschalk BM. Challenging the validity of imposing contraindications to thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology*. 2011;77(21):1862–3.
 103. Motto C, Aritzu E, Boccardi E, De Grandi C, Piana A, Candelise L. Reliability of Hemorrhagic Transformation Diagnosis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1997. p. 302–6.
 104. Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, Kase CS. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013;12(7):689–705.
 105. Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock P a G, Rimdusid P, Lewis SC, Signorini DF, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004;13(6):235–46.
 106. Terruso V, D'Amelio M, Di Benedetto N, Lupo I, Saia V, Famoso G, et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *Neuroepidemiology*. 2009;33(3):261–5.
 107. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov K V., Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurology*. 2007. p. 258–68.

108. Khatri R, McKinney a. M, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(Issue 13, Supplement 1):S52–7.
109. Wang X, Lo EH. Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia. *Mol Neurobiol*. 2003;28(3):229–44.
110. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39(4):1121–6.
111. Teal PA, Pessin MS. Hemorrhagic transformation. The spectrum of ischemia-related brain hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 1992;3(3):601–10.
112. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999.
113. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke*. 2001;32(6):1330–5.
114. Kent DM, Hinchey J, Price LL, Levine SR, Selker HP. In acute ischemic stroke, are asymptomatic intracranial hemorrhages clinically innocuous? *Stroke*. 2004. p. 1141–6.
115. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors, and Influence on Clinical Outcome: Results of a Prospective Multicenter Study. *Stroke*. 2008. p. 2249–56.
116. Rao NM, Levine SR, Gornbein J a., Saver JL. Defining Clinically Relevant Cerebral Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Stroke: Analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Tissue-Type Plasminogen Activator Trials. *Stroke*. 2014;45(9):2728–33.
117. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe implementation of thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39(12):3316–22.
118. McCarron MO, Nicoll JAR. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2004;3(8):484–92.
119. Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, Lynch G, Sundararajan S, Sunshine JL, et al. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke*. 2004;35(8):1903–7.
120. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*. 2012;307(24):2600–8.
121. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39(12):3316–

- 22.
122. Group TN t-PSS. Intracerebral Hemorrhage After Intravenous t-PA Therapy for Ischemic Stroke. *Stroke*. 1997. p. 2109–18.
 123. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904–9.
 124. Strbian D, Piironen K, Meretoja A, Sairanen T, Putaala J, Tiainen M, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke patients presenting with mild symptoms. *Int J Stroke*. 2013;8(5):293–9.
 125. Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, Rincon F, Stillman J, Marshall RS, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2010;67(5):559–63.
 126. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002;59(5):669–74.
 127. Fugate JE, Kalimullah EA, Wijdicks EFM. Angioedema After tPA: What Neurointensivists Should Know. *Neurocritical Care*. 2012;1–4.
 128. Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*. 2003;60(9):1525–7.
 129. Werner R, Wohrle J. Insular Stroke and Hemi-Oroolingual Angioedema (S03.007). *Neurology*. 2012. p. S03.007–S03.007.
 130. Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, Kiphuth IC, Schwab S, Köhrmann M. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: Rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of “minor stroke.” *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(2):177–85.
 131. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;129:e28–292.
 132. Slot KB, Berge E, Dorman P, Lewis S, Dennis M, Sandercock P. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ*. 2008;336(7640):376–9.
 133. Markaki I, Franzén I, Talani C, Loizou L, Kostulas N. Long-term survival of ischemic cerebrovascular disease in the acute inflammatory stroke study, a hospital-based cohort described by TOAST and ASCO. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(3):213–9.
 134. Aarnio K, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults. *Stroke*. 2014;2670–6.
 135. Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke*. 2002;33(4):1041–7.
 136. König IR, Ziegler A, Bluhmki E, Hacke W, Bath PMW, Sacco RL, et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke*. 2008;39(6):1821–6.

137. Stroke G, Collaboration S. Predicting outcome after acute ischemic stroke: an external validation of prognostic models. *Neurology*. 2004;62(4):581–5.
138. Ntaios G, Faouzi M, Ferrari J, Lang W, Vemmos K, Michel P. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. *Neurology*. 2012;78(24):1916–22.
139. Papavasileiou V, Millionis H, Michel P, Makaritsis K, Vemmou A, Koroboki E, et al. ASTRAL score predicts 5-year dependence and mortality in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(6):1616–20.
140. Jonsson a.-C, Delavaran H, Iwarsson S, Stahl a., Norrving B, Lindgren a. Functional Status and Patient-Reported Outcome 10 Years After Stroke: The Lund Stroke Register. *Stroke*. 2014;45(6):1784–90.
141. De Wit L, Putman K, Devos H, Brinkmann N, Dejaeger E, De Weerd W, et al. Five-year mortality and related prognostic factors after inpatient stroke rehabilitation : A European multi-centre study. *J Rehabil Med*. 2012;44(7):547–52.
142. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL. Stroke Unit Treatment : Long-term Effects. *Stroke*. 1997. p. 1861–6.
143. Audebert HJ, Schultes K, Tietz V, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL, et al. Long-term effects of specialized stroke care with telemedicine support in community hospitals on behalf of the telemedical project for integrative stroke care (TEMPiS). *Stroke*. 2009;40(3):902–8.
144. Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM, Macdonell RAL, Gilligan AK, Srikanth V, et al. Quality of life after stroke: The North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2004;35(10):2340–5.
145. Dhamoon MS, Moon YP, Paik MC, Boden-Albala B, Rundek T, Sacco RL, et al. Quality of life declines after first ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2010;75(4):328–34.
146. Kwakkel G, Kollen BJ. Predicting activities after stroke: What is clinically relevant? *International Journal of Stroke*. 2013. p. 25–32.
147. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler a., Diener HC. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score Within 6 Hours after Onset Are Accurate Predictors of Outcome after Cerebral Ischemia: Development and External Validation of Prognostic Models. *Stroke*. 2004;35(1):158–62.
148. Saposnik G, Raptis S, Kapral MK, Liu Y, Tu J V, Mamdani M, et al. The iScore predicts poor functional outcomes early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(12):3421–8.
149. Koennecke H-C, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011;77(10):965–72.
150. 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(10):2806–12.
151. Béjot Y, Troisgros O, Gremeaux V, Lucas B, Jacquin A, Khoumri C, et al. Poststroke disposition and associated factors in a population-based study: The dijon stroke registry. *Stroke*. 2012;43(8):2071–7.
152. Coutts SB, Modi J, Patel SK, Aram H, Demchuk AM, Goyal M, et al. What Causes

- Disability After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke? *Stroke* [Internet]. 2012;43:3018–22.
153. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, 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.
 154. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2000;55(7):952–9.
 155. Saver JL, Altman H. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset. *Stroke*. 2012;43(6):1537–41.
 156. Wendt M, Tütüncü S, Fiebach JB, Scheitz JF, Audebert HJ, Nolte CH. Preclusion of ischemic stroke patients from intravenous tissue plasminogen activator treatment for mild symptoms should not be based on low national institutes of health stroke scale scores. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(4):550–3.
 157. Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, Pandav V, Jones EB, Grotta JC, et al. Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. *Ann Emerg Med*. 2011;57(1):42–5.
 158. Boone M, Chillon JM, Garcia PY, Canaple S, Lamy C, Godefroy O, et al. NIHSS and acute complications after anterior and posterior circulation strokes. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:87–93.
 159. Yoo AJ, Romero J, Hakimelahi R, Nogueira RG, Rabinov JD, Pryor JC, et al. Predictors of functional outcome vary by the hemisphere of involvement in major ischemic stroke treated with intra-arterial therapy: a retrospective cohort study. *BMC Neurol*. 2010;10:25.
 160. Group NI of NDS rt-PSS. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience. *Ann Emerg Med*. 2005;46(3):243–52.
 161. Siegler JE, Martin-Schild S. Early Neurological Deterioration (END) after stroke: The END depends on the definition. *Int J Stroke*. 2011;6(3):211–2.
 162. Knoflach M, Matosevic B, Rücker M, Furtner M, Mair A, Wille G, et al. Functional recovery after ischemic stroke - A matter of age: Data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*. 2012;78(4):279–85.
 163. Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V, Senior H, Lawes CMM, Ratnasabapathy Y, et al. Auckland Stroke Outcomes Study: Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*. 2010;75(18):1597–607.
 164. Yoo AJ, Barak ER, Copen WA, Kamalian S, Gharai LR, Pervez MA, et al. Combining acute diffusion-weighted imaging and mean transmit time lesion volumes with national institutes of health stroke scale score improves the prediction of acute stroke outcome. *Stroke*. 2010;41(8):1728–35.
 165. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MWM, Kappelle LJ, Prevo AJH. Impact of internal capsule lesions on outcome of motor hand function at one year post-stroke. *J Rehabil Med*. 2008;40(2):96–101.
 166. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MWM, Prevo AJH. Predictive value of ischemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and

- functional outcome poststroke: A critical review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006;20(4):492–502.
167. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, et al. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology*. 2006;66(8):1159–63.
 168. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: An analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. *Stroke*. 2012;43(5):1266–72.
 169. Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: A review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. *Frontiers in Neurology*. 2014.
 170. Persoon S, Luitse MJA, de Borst GJ, van der Zwan A, Algra A, Kappelle LJ, et al. Symptomatic internal carotid artery occlusion: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(5):521–6.
 171. Burke MJ, Vergouwen MDI, Fang J, Swartz RH, Kapral MK, Silver FL, et al. Short-term outcomes after symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke*. 2011;42(9):2419–24.
 172. Lau AY, Wong KSL, Lev M, Furie K, Smith W, Kim AS. Burden of intracranial stenocclusive lesions on initial computed tomography angiography predicts poor outcome in patients with acute stroke. *Stroke*. 2013;44(5):1310–6.
 173. Sumer MM, Ozdemir I, Tascilar N. Predictors of outcome after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2003;107(4):276–80.
 174. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(8):1710–5.
 175. Ay H, Arsava EM, Koroshetz WJ, Sorensen AG. Middle cerebral artery infarcts encompassing the insula are more prone to growth. *Stroke*. 2008;39(2):373–8.
 176. Abboud H, Berroir S, Labreuche J, Orjuela K, Amarenco P. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. *Ann Neurol*. 2006;59(4):691–9.
 177. Joinlambert C, Saliou G, Flamand-Roze C, Masnou P, Sarov M, Souillard R, et al. Cortical border-zone infarcts: clinical features, causes and outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012. p. 771–5.
 178. Seok WY, Oh YB, Phil HL, Wen YL. Internal and cortical border-zone infarction: Clinical and diffusion-weighted imaging features. *Stroke*. 2006;37(3):841–6.
 179. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(9):3001–5.
 180. Battey TWK, Karki M, Singhal a. B, Wu O, Sadaghiani S, Campbell BC V., et al. Brain Edema Predicts Outcome After Nonlacunar Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014;45(12):3643–8.
 181. Redfors P, Jood K, Holmegaard L, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Stroke subtype predicts outcome in young and middle-aged stroke sufferers. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(5):329–35.

182. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurology*. 2003. p. 238–45.
183. Norrving B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign. *Pract Neurol*. 2008;8(4):222–8.
184. Mok VCT, Lau AYL, Wong A, Lam WWM, Chan A, Leung H, et al. Long-term prognosis of Chinese patients with a lacunar infarct associated with small vessel disease: A five-year longitudinal study. *Int J Stroke*. 2009;4(2):81–8.
185. Sacco S, Marini C, Totaro R, Russo T, Cerone D, Carolei A. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology*. 2006;66(9):1335–8.
186. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo ECS, Singhal AB, et al. Prognosis of untreated strokes due to anterior circulation proximal intracranial arterial occlusions detected by use of computed tomography angiography. *JAMA Neurol*. 2014;71(2):151–7.
187. Frank B, Fulton R, Weimar C, Shuaib A, Lees KR. Impact of atrial fibrillation on outcome in thrombolized patients with stroke: Evidence from the virtual international stroke trials archive (VISTA). *Stroke*. 2012;43(7):1872–7.
188. Förster A, Gass A, Kern R, Wolf ME, Ottomeyer C, Zohsel K, et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke*. 2009;40(7):2428–32.
189. McGrath ER, Kapral MK, Fang J, Eikelboom JW, O’Conghaile A, Canavan M, et al. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. *Neurology*. 2013;81(9):825–32.
190. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, Zhou L, Hart RG. Atrial fibrillation in ischemic stroke: Predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke*. 2013;44(1):99–104.
191. O’Donnell MJ, Fang J, D’Uva C, Saposnik G, Gould L, McGrath E, et al. The PLAN score: a bedside prediction rule for death and severe disability following acute ischemic stroke. *Arch Intern Med*. 2012;172(20):1548–56.
192. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, Hall R, O’Donnell M, Raptis S, et al. IScore: A risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation*. 2011;123(7):739–49.
193. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: A registry and systematic review. *Stroke*. 2013. p. 1915–23.
194. Arsava EM, Rahman R, Rosand J, Lu J, Smith EE, Rost NS, et al. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology*. 2009;72(16):1403–10.
195. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *The Lancet Neurology*. 2014. p. 823–33.
196. Dennis M. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke observational data from the food trial. *Stroke*. 2003;34(6):1450–5.
197. Doehner W, Schenkel J, Anker SD, Springer J, Audebert H. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: Observations from the tempis trial. *Eur Heart J*. 2013;34(4):268–77.

198. Nathanson D, Patrone C, Nyström T, Euler M Von. Sex , Diastolic Blood Pressure , and Outcome after Thrombolysis for Ischemic Stroke. 2014;2014.
199. Bushnell CD, Reeves MJ, Zhao X, Pan W, Prvu-Bettger J, Zimmer L, et al. Sex differences in quality of life after ischemic stroke. *Neurology*. 2014;82(11):922–31.
200. Turtzo LC, McCullough LD. Sex differences in stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2008. p. 462–74.
201. Gall SL, Tran PL, Martin K, Blizzard L, Srikanth V. Sex differences in long-term outcomes after stroke: Functional outcomes, handicap, and quality of life. *Stroke*. 2012. p. 1982–7.
202. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, Mikulik R, Tatlisumak T, Roffe C, et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: Answers from safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register. *Stroke*. 2013;44(12):3401–6.
203. Jovanović DR, Beslač-Bumbaširević L, Budimkić M, Pekmezović T, Živković M, Kostić VS. 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(9):729–32.
204. Grube MM, Koennecke H-C, Walter G, Thümmeler J, Meisel A, Wellwood I, et al. Association between socioeconomic status and functional impairment 3 months after ischemic stroke: the Berlin Stroke Register. *Stroke*. 2012;43(12):3325–30.
205. Kapral MK, Wang H, Mamdani M, Tu J V. Effect of socioeconomic status on treatment and mortality after stroke. *Stroke*. 2002;33(1):268–73.
206. Amarenco P, Abboud H, Labreuche J, Arauz A, Bryer A, Lavados PM, et al. Impact of living and socioeconomic characteristics on cardiovascular risk in ischemic stroke patients. 2014;9:1065–72.
207. Bettger JP, Zhao X, Bushnell C, Zimmer L, Pan W, Williams LS, et al. The association between socioeconomic status and disability after stroke: findings from the Adherence eValuation After Ischemic stroke Longitudinal (AVAIL) registry. *BMC Public Health* [Internet]. *BMC Public Health*; 2014;14(1):281.
208. Andersen KK, Dalton SO, Steding-Jessen M, Olsen TS. Socioeconomic Position and Survival After Stroke in Denmark 2003 to 2012: Nationwide Hospital-Based Study. *Stroke*. 2014;45(12):3556–60.
209. Addo J, Ayerbe L, Mohan KM, Crichton S, Sheldenkar A, Chen R, et al. Socioeconomic status and stroke: An updated review. *Stroke*. 2012. p. 1186–91.
210. Cox AM, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CDA. Socioeconomic status and stroke. *Lancet Neurology*. 2006. p. 181–8.
211. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):105–18.
212. Balami JS, Chen R-L, Grunwald IQ, Buchan AM. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):357–71.
213. Bae HJ, Yoon DS, Lee J, Kim BK, Koo JS, Kwon O, et al. In-hospital medical complications and long-term mortality after ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(11):2441–5.
214. Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, Lydersen S. Medical complications in a

- comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke*. 2008;39(2):414–20.
215. Rohweder G, Ellekjær H, Salvesen Ø, Naalsund E, Indredavik B. Functional outcome after common poststroke complications occurring in the first 90 days. *Stroke*. 2015;46(1):65–70.
216. Ingeman A, Andersen G, Hundborg HH, Svendsen ML, Johnsen SP. In-hospital medical complications, length of stay, and mortality among stroke unit patients. *Stroke*. 2011;42(11):3214–8.
217. Gilad R, Ingeman A, Andersen G, Hundborg HH, Svendsen ML, Johnsen SP, et al. In-hospital medical complications, length of stay, and mortality among stroke unit patients. *Stroke*. 2011;29(11):3214–8.
218. Hackett ML, Köhler S, O'Brien JT, Mead GE. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):525–34.
219. Flaster M, Meresh E, Rao M, Biller J. Central poststroke pain: current diagnosis and treatment. *Top Stroke Rehabil*. 2013;20(2):116–23.
220. Hong KS, Kang DW, Koo JS, Yu KH, Han MK, Cho YJ, et al. Impact of neurological and medical complications on 3-month outcomes in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2008;15(12):1324–31.
221. Grube MM, Koennecke HC, Walter G, Meisel A, Sobesky J, Nolte CH, et al. Influence of Acute Complications on Outcome 3 Months after Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2013;8(9):1–8.
222. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998.
223. Tisserand M, Seners P, Turc G, Legrand L, Labeyrie M -a., Charron S, et al. Mechanisms of Unexplained Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2014;45(12):3527–34.
224. Mori M, Naganuma M, Okada Y, Hasegawa Y, Shiokawa Y, Nakagawara J, et al. Early neurological deterioration within 24 hours after intravenous rt-PA therapy for stroke patients: The stroke acute management with urgent risk factor assessment and improvement rt-PA registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):140–6.
225. Pendlebury ST, Rothwell PM. Risk of recurrent stroke, other vascular events and dementia after transient ischaemic attack and stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 3:1–11.
226. Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology*. 2010;74(7):588–93.
227. Elkind MS V. Outcomes After Stroke: Risk of Recurrent Ischemic Stroke and Other Events. *Am J Med*. 2009;122(4 SUPPL. 2).
228. Mohan KM, Wolfe CD a, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489–94.
229. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2007;6(12):1063–72.
230. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient

- ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):235–43.
231. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet.* 2007;370(9596):1432–42.
 232. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35(7):1769–75.
 233. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia.* 2008;49(6):974–81.
 234. Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(6):427–30.
 235. Hoppe C, Wagner L, Hoffmann JM, von Lehe M, Elger CE. Comprehensive long-term outcome of best drug treatment with or without add-on vagus nerve stimulation for epilepsy: a retrospective matched pairs case-control study. *Seizure.* 2013;22(2):109–15.
 236. Alvarez V, Rossetti AO, Papavasileiou V, Michel P. Acute seizures in acute ischemic stroke: Does thrombolysis have a role to play? *J Neurol.* 2013;260(1):55–61.
 237. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology.* 1996;46(2):350–5.
 238. Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology.* 2003;60(3):400–4.
 239. Guekht A, Bornstein NM. Seizures after stroke. *Handb Clin Neurol.* 2012;108:570–83.
 240. Shi Q, Presutti R, Selchen D, Saposnik G. Delirium in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2012;43(3):645–9.
 241. McManus J, Pathansali R, Hassan H, Ouldred E, Cooper D, Stewart R, et al. The course of delirium in acute stroke. *Age Ageing.* 2009;38(4):385–9.
 242. Ferro JM, Caeiro L, Verdelho A. Delirium in acute stroke. *Curr Opin Neurol.* 2002;15(1):51–5.
 243. Oldenbeuving AW, De Kort PLM, Jansen BPW, Algra A, Kappelle LJ, Roks G. Delirium in the acute phase after stroke: Incidence, risk factors, and outcome. *Neurology.* 2011;76(11):993–9.
 244. Oldenbeuving AW, de Kort PLM, Jansen BPW, Algra A, Kappelle LJ, Roks G. Delirium in the acute phase after stroke. *Neurology.* 2011;76(11):993–9.
 245. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD a, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202(1):14–21.
 246. Hackett ML, Pickles K. Part I : frequency of depression after stroke : an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. 2014;(August):1017–25.
 247. Kutlubaev MA, Hackett ML. Part II : predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome : an updated systematic review of observational

- studies. 2014;9(August):1026–36.
248. Turner A, Hambridge J, White J, Carter G, Clover K, Nelson L, et al. Depression screening in stroke: a comparison of alternative measures with the structured diagnostic interview for the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (major depressive episode) as criterion standard. *Stroke*. 2012;43(4):1000–5.
 249. Ayerbe L, Ayis S, Crichton S, Wolfe CD a, Rudd a G. The long-term outcomes of depression up to 10 years after stroke; the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(5):514–21.
 250. Kitisomprayoonkul W, Sungkapo P, Taveemanoon S, Chaiwanichsiri D. Medical complications during inpatient stroke rehabilitation in Thailand: A prospective study. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(5):594–600.
 251. Hoffmann S, Malzahn U, Harms H, Koennecke HC, Berger K, Kalic M, et al. Development of a clinical score (A2DS2) to predict pneumonia in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(10):2617–23.
 252. Wilson RD. Mortality and cost of pneumonia after stroke for different risk groups. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(1):61–7.
 253. Schumann B, Buselberg N, Stanschus S, Willmes K, Andres F, Binkofski FC. Risk factors for nosocomial pneumonia in acute stroke patients with dysphagia. *Dysphagia*. 2012;27 (4).
 254. Finlayson O, Kapral M, Hall R, Asllani E, Selchen D, Saposnik G. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology*. 2011;77(14):1338–45.
 255. Bravata DM, Ho SY, Meehan TP, Brass LM, Concato J. Readmission and death after hospitalization for acute ischemic stroke: 5-Year follow-up in the medicare population. *Stroke*. 2007;38(6):1899–904.
 256. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Jones SB, Watanabe E, Bernheim SM, Phipps MS, et al. Predictors of hospital readmission after stroke: A systematic review. *Stroke*. 2010;41(11):2525–33.
 257. Prosser J, MacGregor L, Lees KR, Diener HC, Hacke W, Davis S. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(8):2295–302.
 258. Popović N, Stefanović-Budimkić M, Mitrović N, Urošević A, Milošević B, Pelemiš M, et al. The frequency of poststroke infections and their impact on early stroke outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(4):424–9.
 259. Hsu H-L, Lin Y-H, Huang Y-C, Weng H-H, Lee M, Huang W-Y, et al. Gastrointestinal hemorrhage after acute ischemic stroke and its risk factors in Asians. *Eur Neurol*. 2009;62(4):212–8.
 260. O'Donnell MJ, Kapral MK, Fang J, Saposnik G, Eikelboom JW, Oczkowski W, et al. Gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2008;71(9):650–5.
 261. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(6):331–3.
 262. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, et al. The HAT Score: A simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008;71(18):1417–23.

263. Tsvigoulis G, Saqqur M, Barreto A, Demchuk AM, Ribo M, Rubiera M, et al. Validity of HAT score for predicting symptomatic intracranial hemorrhage in acute stroke patients with proximal occlusions: Data from randomized trials of sonothrombolysis. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(5):471–6.
264. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: The SEDAN score. *Ann Neurol.* 2012;71(5):634–41.
265. Papavasileiou V, Millionis H, Michel P, Makaritsis K, Vemmou A, Koroboki E, et al. ASTRAL score predicts 5-year dependence and mortality in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44(6):1616–20.
266. Kent DM, Selker HP, Ruthazer R, Bluhmki E, Hacke W. The stroke-thrombolytic predictive instrument: a predictive instrument for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2006;37(12):2957–62.
267. Kent TA, Mandava P. Predicting outcome of iv thrombolysis-treated ischemic stroke patients: The dragon score. *Neurology.* 2012. p. 1368.
268. Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC. Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100. *Neurology.* 2013;80(1):21–8.
269. Ntaios G, Faouzi M, Ferrari J, Lang W, Vemmos K, Michel P. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: The ASTRAL score. *Neurology.* 2012;78(24):1916–22.
270. Flint AC, Faigeles BS, Cullen SP, Kamel H, Rao VA, Gupta R, et al. Thrive score predicts ischemic stroke outcomes and thrombolytic hemorrhage risk in vista. *Stroke.* 2013;44(12):3365–9.
271. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain.* 2003;126(11):2476–96.
272. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Annals of Neurology.* 2008. p. 272–87.
273. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies. *Annals of Neurology.* 2008. p. 549–60.
274. Cramer SC. Brain repair after stroke. *The New England journal of medicine.* 2010. p. 1827–9.
275. Small SL, Buccino G, Solodkin A. Brain repair after stroke--a novel neurological model. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(12):698–707.
276. Cramer SC, Riley JD. Neuroplasticity and brain repair after stroke. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(1):76–82.
277. Hankey GJ. Long-Term Outcome after Ischaemic Stroke/Transient Ischaemic Attack. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(Suppl. 1):14–9.
278. Wolfe CD a, Crichton SL, Heuschmann PU, McKevitt CJ, Toschke AM, Grieve AP, et al. Estimates of outcomes up to ten years after stroke: analysis from the prospective South London Stroke Register. *PLoS Med.* 2011;8(5):e1001033.
279. Langhorne P, Langhorne P, Coupar F, Coupar F, Pollock A, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):741–54.
280. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. *Restor Neurol Neurosci.* 2004;22(3-5):281–99.

281. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75(4):394–8.
282. Nijland RHM, van Wegen EEH, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G. Accuracy of physical therapists' early predictions of upper-limb function in hospital stroke units: the EPOS Study. *Phys Ther.* 2013;93(4):460–9.
283. Ali M, Lyden P, Brady M. Aphasia and dysarthria in acute stroke: recovery and functional outcome. *Int J Stroke.* 2015;10(3):400–6.
284. Pedersen PM, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Aphasia in acute stroke: Incidence, determinants, and recovery. *Ann Neurol.* 1995;38(4):659–66.
285. Pedersen PM, Vinter K, Olsen TS. Aphasia after stroke: Type, severity and prognosis: The Copenhagen aphasia study. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17(1):35–43.
286. Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain Lang.* 2011;118(1-2):40–50.
287. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke.* 2005;36(12):2756–63.
288. Teasell R, Foley N, McRae M, Finestone H. Use of percutaneous gastrojejunostomy feeding tubes in the rehabilitation of stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(10):1412–5.
289. Teasell R, McClure A. B. *The Principles of Stroke Rehabilitation.* 2008;1–114.
290. Merabet LB, Pascual-Leone A. Neural reorganization following sensory loss: the opportunity of change. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(1):44–52.
291. Strbian D, Ahmed N, Wahlgren N, Kaste M, Tatlisumak T. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with isolated homonymous hemianopia: Analysis of safe implementation of thrombolysis in stroke-international stroke thrombolysis register (SITS-ISTR). *Stroke.* 2012;43(10):2695–8.
292. Busch M a, Coshall C, Heuschmann PU, McKeivitt C, Wolfe CD a. Sociodemographic differences in return to work after stroke: the South London Stroke Register (SLSR). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):888–93.
293. Davis SM, Donnan GA. Secondary Prevention after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. 2012;1914–22.
294. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *European Journal of Cardiovascular Nursing.* 2003. p. 323.
295. Glader E-L, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke.* 2010;41(2):397–401.
296. Carroll REO, Chambers JA, Dennis M, Sudlow C, Johnston M. Improving Medication Adherence in Stroke Survivors : Mediators and Moderators of Treatment Effects. 2014;33(10):1241–50.
297. Bushnell CD, Zimmer LO, Pan W, Olson DM, Zhao X, Meteleva T, et al. Persistence with stroke prevention medications 3 months after hospitalization. *Arch Neurol.* 2010;67(12):1456–63.
298. Lai SM, Studenski S, Duncan PW, Perera S. Persisting consequences of stroke

- measured by the stroke impact scale. *Stroke*. 2002;33(7):1840–4.
299. Luengo- R, Gray AM, Bull L, Welch S, Rothwell PM. Quality of life after TIA and stroke Ten-year results of the Oxford Vascular Study. 2013;
 300. Carod-Artal FJ, Egido JA. Quality of life after stroke: The importance of a good recovery. *Cerebrovascular Diseases*. 2009. p. 204–14.
 301. Care S. Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QOL). :2–3.
 302. Williams LS, Weinberger M, Harris LE, Clark DO, Biller J. Development of a Stroke-Specific Quality of Life Scale. *Stroke*. 1999;30(7):1362–9.
 303. Ist- T. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. The IST-3 collaborative group. 2013;12(8):768–76.
 304. Gensicke H, Seiffge DJ, Polasek AE, Peters N, Bonati LH, Lyrer P a, et al. Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology*. 2013;80(10):919–25.
 305. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999.
 306. Schmitz ML, Simonsen CZ, Hundborg H, Christensen H, Ellemann K, Geisler K, et al. Acute Ischemic Stroke and Long-Term Outcome After Thrombolysis: Nationwide Propensity Score-Matched Follow-Up Study. *Stroke*. 2014;45(10):3070–2.
 307. Machado C, Pinho J, Alves JN, Santos AF, Ferreira MDC, Abreu MJ, et al. Five-Year Outcome in Stroke Patients Submitted to Thrombolysis. *Stroke*. 2015;STROKEAHA.115.009842.
 308. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke*. 2007;38(5):1655–711.
 309. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, De Haan RJ. What should be defined as good outcome in stroke trials; A modified Rankin score of 0-1 or 0-2? *J Neurol*. 2008;255(6):867–74.
 310. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994.
 311. Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH stroke scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(5-6):389–95.
 312. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in. *Stroke*. 1993;24:35–41.
 313. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521–6.
 314. Ntaios G, Abatzi C, Alexandrou M, Lambrou D, Chatzopoulos S, Egli M, et al. Persistent hyperglycemia at 24-48 h in acute hyperglycemic stroke patients is not

- associated with a worse functional outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):561–6.
315. Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE, Vroomen PC, Luijckx GJ, De Keyser J. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain*. 2007;130(6):1626–30.
 316. Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AM, Hill MD. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care*. 2009;32(4):617–22.
 317. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2003;34(5):1235–40.
 318. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):676–82.
 319. Jiménez Caballero PE, López Espuela F, Portilla Cuenca JC, Ramírez Moreno JM, Pedrera Zamorano JD, Casado Naranjo I. Charlson comorbidity index in ischemic stroke and intracerebral hemorrhage as predictor of mortality and functional outcome after 6 months. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):e214–8.
 320. Butcher KS, Lee SB, Parsons MW, Allport L, Fink J, Tress B, et al. Differential prognosis of isolated cortical swelling and hypoattenuation on CT in acute stroke. *Stroke*. 2007;38(3):941–7.
 321. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM. The Alberta stroke program early ct score in clinical practice: What have we learned? *International Journal of Stroke*. 2009. p. 354–64.
 322. Na DG, Kim EY, Ryoo JW, Lee KH, Roh HG, Kim SS, et al. CT sign of brain swelling without concomitant parenchymal hypoattenuation: comparison with diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2005;235(3):992–948.
 323. Muir KW, Baird-Gunning J, Walker L, Baird T, McCormick M, Coutts SB. Can the ischemic penumbra be identified on noncontrast CT of acute stroke? *Stroke*. 2007;38(9):2485–90.
 324. Parsons MW, Pepper EM, Bateman GA, Wang Y, Levi CR. Identification of the penumbra and infarct core on hyperacute noncontrast and perfusion CT. *Neurology*. 2007;68(10):730–6.
 325. Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *American Journal of Neuroradiology*. 2001. p. 1534–42.
 326. Huisa BN, Raman R, Ernstrom K, Tafreshi G, Stemer A, Meyer BC, et al. Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) in patients with wake-up stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(6):475–9.
 327. Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S139–43.
 328. Palumbo V, Boulanger JM, Hill MD, Inzitari D, Buchan a M. Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* . 2007;68(13):1020–4.
 329. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified rankin scale: A systematic review. *Stroke*. 2009;40(10):3393–5.

330. Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ. Barthel index for stroke trials: Development, properties, and application. *Stroke*. 2011. p. 1146–51.
331. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal*. 2008;11(1):44–7.
332. Burgin WS, Malkoff M, Felberg R a, Demchuk a M, Christou I, Grotta JC, et al. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2000;31(5):1128–32.
333. Yong M, Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial. *Stroke*. 2008;39(2):366–72.
334. Schmülling S, Grond M, Rudolf J, Heiss WD. One-year follow-Up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000.
335. Schenkel J, Weimar C, Knoll T, Haberl RL, Busse O, Hamann GF, et al. R1--systemic thrombolysis in German stroke units--the experience from the German Stroke data bank. *J Neurol*. 2003;250(3):320–4.
336. Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Elvik M-K, Russell D. Long-term effect of intravenous thrombolytic therapy in acute stroke: responder analysis versus uniform analysis of excellent outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(6):470–4.
337. Fischer U, Mono M-L, Zwahlen M, Nedeltchev K, Arnold M, Galimanis A, et al. Impact of thrombolysis on stroke outcome at 12 months in a population: the Bern stroke project. *Stroke*. 2012;43(4):1039–45.
338. Fekete K, Márton S, Tóth J, Csiba L, Fekete I, Bereczki D. Predictors of Long-term Outcome after Intravenous or Intra-arterial Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment in the Eastern Hungarian Thrombolysis Database. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(1):117–24.
339. Jung S, Mono ML, Fischer U, Galimanis A, Findling O, De Marchis GM, et al. Three-month and long-term outcomes and their predictors in acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *Stroke*. 2011;42(7):1946–51.
340. Fischer U, Mono ML, Zwahlen M, Nedeltchev K, Arnold M, Galimanis A, et al. Impact of thrombolysis on stroke outcome at 12 months in a population: The bern stroke project. *Stroke*. 2012;43(4):1039–45.
341. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Eff ect of treatment delay , age , and stroke severity on the eff ects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke : a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. 2014;384:4–10.
342. Treatments OF, Stroke IN. SITS Report 2014. 2014;
343. Ali M, Atula S, Bath PMW, Grotta J, Hacke W, Lyden P, et al. Stroke outcome in clinical trial patients deriving from different countries. *Stroke*. 2009;40(1):35–40.
344. Eissa A, Krass I, Bajorek B V. Optimizing the management of acute ischaemic stroke: A review of the utilization of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA). *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012. p. 620–9.
345. Meretoja A, Kaste M. Pre- and in-hospital intersection of stroke care. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1268(1):145–51.

346. Silva GS, Lima FO, Camargo ECS, Smith WS, Singhal AB, Greer DM, et al. Wake-up stroke: Clinical and neuroimaging characteristics. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(4):336–42.
347. Roveri L, La Gioia S, Ghidinelli C, Anzalone N, De Filippis C, Comi G. Wake-up stroke within 3 hours of symptom awareness: Imaging and clinical features compared to standard recombinant tissue plasminogen activator treated stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(6):703–8.
348. Casetta I, Granieri E, Fallica E, la Cecilia O, Paolino E, Manfredini R. Patient demographic and clinical features and circadian variation in onset of ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2002;59(1):48–53.
349. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke.* 1998;29(5):992–6.
350. Manawadu D, Bodla S, Jarosz J, Keep J, Kalra L. A case-controlled comparison of thrombolysis outcomes between wake-up and known time of onset ischemic stroke patients. *Stroke.* 2013;44(8):2226–31.
351. Atkinson G, Jones H, Ainslie PN. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: Relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events. *European Journal of Applied Physiology.* 2010. p. 15–29.
352. Rimmele DL, Thomalla G. Wake-up stroke: Clinical characteristics, imaging findings, and treatment option - an update. *Front Neurol.* 2014;5 MAR(March):1–7.
353. Kang DW, Sohn S Il, Hong KS, Yu KH, Hwang YH, Han MK, et al. Reperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation (RESTORE): A prospective multicenter study. *Stroke.* 2012;43(12):3278–83.
354. Thomalla G, Fiebach JB, Østergaard L, Pedraza S, Thijs V, Nighoghossian N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke.* 2014;9(6):829–36.
355. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BC V, Churilov L, Connelly A, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke.* 2012;7(1):74–80.
356. Yu A YX, Hill MD, Coutts SB. Should minor stroke patients be thrombolysed? A focused review and future directions. *Int J Stroke.* 2015;10(3):292–7.
357. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Cox M, Olson DM, Hernandez AF, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: Findings from get with the guidelines-stroke. *Stroke.* 2011;42(11):3110–5.
358. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke.* 2005;36(11):2497–9.
359. Park TH, Hong KS, Choi JC, Song P, Lee JS, Lee J, et al. Validation of minor stroke definitions for thrombolysis decision making. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(4):482–90.
360. Coutts SB, Hill MD, Campos CR, Choi YB, Subramaniam S, Kosior JC, et al. Recurrent events in transient ischemic attack and minor stroke: What events are

- happening and to which patients? *Stroke*. 2008;39(9):2461–6.
361. Kim JT, Park MS, Chang J, Lee JS, Choi KH, Cho KH. Proximal Arterial Occlusion in Acute Ischemic Stroke with Low NIHSS Scores Should Not Be Considered as Mild Stroke. *PLoS One*. 2013;8(8).
 362. Dubuc V, Singh D, Modi J, Goyal M, Hill MD, Coutts SB. TIA and Minor Stroke Patients with Intracranial Occlusions in Both Proximal and Distal Vessels Are Most at Risk for Symptom Progression. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(5):389–90.
 363. Coutts SB, Modi J, Patel SK, Demchuk AM, Goyal M, Hill MD. CT/CT angiography and MRI findings predict recurrent stroke after transient ischemic attack and minor stroke: Results of the prospective CATCH study. *Stroke*. 2012;43(4):1013–7.
 364. Smith J, Forster A, Young J. Cochrane review: information provision for stroke patients and their caregivers. *Clin Rehabil*. 2009;23(3):195–206.
 365. Sloma A, Backlund LG, Strender L-E, Skånér Y. Knowledge of stroke risk factors among primary care patients with previous stroke or TIA: a questionnaire study. *BMC Fam Pract*. 2010;11:47.
 366. Wellwood I, Dennis MS, Warlow CP. Perceptions and knowledge of stroke among surviving patients with stroke and their carers. *Age Ageing*. 1994;23(4):293–8.
 367. Ellis C, Barley J, Grubaugh A. Poststroke Knowledge and Symptom Awareness: A Global Issue for Secondary Stroke Prevention. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(6):572–81.
 368. Truelsen T, Krarup LH. Stroke awareness in Denmark. *Neuroepidemiology*. 2010;35(3):165–70.
 369. Das K, Mondal GP, Dutta AK, Mukherjee B, Mukherjee BB. Awareness of warning symptoms and risk factors of stroke in the general population and in survivors stroke. *J Clin Neurosci*. 2007;14(1):12–6.
 370. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9834):2352–63.
 371. González RG. Imaging-guided acute stroke therapy: From “time is brain” to “physiology is brain.” *American Journal of Neuroradiology*. 2006. p. 728–35.
 372. Dubey N, Bakshi R, Wasay M, Dmochowski J. Early computed tomography hypodensity predicts hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2001;11(2):184–8.
 373. Mlynash M, Lansberg MG, De Silva DA, Lee J, Christensen S, Straka M, et al. Refining the definition of the malignant profile: Insights from the DEFUSE-EPITHET pooled data set. *Stroke*. 2011;42(5):1270–5.
 374. Shi ZS, Loh Y, Liebeskind DS, Saver JL, Gonzalez NR, Tateshima S, et al. Leukoaraiosis predicts parenchymal hematoma after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(7):1806–11.
 375. Desilles J-P, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke*. 2013;44(7):1915–23.
 376. Ahmed N, Dávalos A, Eriksson N, Ford GA, Glahn J, Hennerici M, et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous

- thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol*. 2010;67(9):1123–30.
377. Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: A mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke*. 2006. p. 267–73.
 378. Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke*. 2008;39(10):2749–55.
 379. Martini SR, Kent TA. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: a vascular perspective. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(3):435–51.
 380. Kruyt ND, Biessels GJ, Devries JH, Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(3):145–55.
 381. Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, Furtner M, Knoflach M, Werner P, et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: Predictors and prognostic implications. *Neurology*. 2007;68(1):39–44.
 382. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005;36(8):1705–9.
 383. Rocco A, Heuschmann PU, Schellinger PD, Köhrmann M, Diedler J, Sykora M, et al. Glycosylated hemoglobin a1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*. 2013;44(8):2134–8.
 384. Meseguer E, Labreuche J, Guidoux C, Lavallée PC, Cabrejo L, Sirimarco G, et al. Outcomes after stroke thrombolysis according to prior antiplatelet use. *Int J Stroke*. 2015;10(2):163–9.
 385. D’Amelio M, Terruso V, Famoso G, Di Benedetto N, Realmuto S, Valentino F, et al. Early and late mortality of spontaneous hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(4):649–54.
 386. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967–73.
 387. Cho KH, Lee DH, Kwon SU, Choi CG, Kim SJ, Suh DC, et al. Factors and outcomes associated with recanalization timing after thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(3):255–61.
 388. Eilaghi A, Brooks J, d’Esterre C, Zhang L, Swartz RH, Lee T-Y, et al. Reperfusion is a stronger predictor of good clinical outcome than recanalization in ischemic stroke. *Radiology*. 2013;269(1):240–8.
 389. Cho T-H, Nighoghossian N, Mikkelsen IK, Derex L, Hermier M, Pedraza S, et al. Reperfusion Within 6 Hours Outperforms Recanalization in Predicting Penumbra Salvage, Lesion Growth, Final Infarct, and Clinical Outcome. *Stroke*. 2015;46(6):1582–9.
 390. de Peretti C, Nicolau J, Tuppin P, Schnitzler A, Woimant F. [Acute and post-acute hospitalizations for stroke in France: recent improvements (2007-2009)]. *Presse Med*. 2012;41(5):491–503.
 391. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Five-Year Survival After First-Ever Stroke and Related Prognostic Factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000;31(9):2080–6.

392. Kammersgaard LP, Jørgensen HS, Reith J, Nakayama H, Pedersen PM, Olsen TS. Short- and long-term prognosis for every old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Age Ageing*. 2004;33(2):149–54.
393. Boysen G, Marott JL, Grønbaek M, Hassanpour H, Truelsen T. Long-term survival after stroke: 30 years of follow-up in a cohort, the Copenhagen City Heart Study. *Neuroepidemiology*. 2009;33(3):254–60.
394. Tg K, Rb L, M F, Bc T, Lb M, M L, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1999;11(4):295.
395. Kammersgaard LP. Survival after stroke. Risk factors and determinants in the Copenhagen Stroke Study. *Dan Med Bull*. 2010;57(10):B4189.
396. Reggiani M, Leone M. Five-year survival after first-ever ischaemic stroke is worse in total anterior circulation infarcts: The SINPAC cohort. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(1):29–36.
397. Mogensen UB, Olsen TS, Andersen KK, Gerds TA. Cause-specific mortality after stroke: Relation to age, sex, stroke severity, and risk factors in a 10-year follow-up study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):e59–65.
398. Vernino S, Brown RD, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O’Fallon WM. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke*. 2003;34(8):1828–32.
399. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-Year Risk of First Recurrent Stroke and Disability after First-Ever Stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2004;35(3):731–5.
400. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, Lyrer PA, Ringleb PA, Artto V, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: Results from a multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(4):1080–4.
401. Whiteley WN, Thompson D, Murray G, Cohen G, Lindley RI, Wardlaw J, et al. Effect of alteplase within 6 hours of acute ischemic stroke on all-cause mortality (third international stroke trial). *Stroke*. 2014;45(12):3612–7.
402. P. B, A. I, I. R, C. K, M. P, L. S, et al. Prediction of early mortality after acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002;11(1):15–22.
403. Nedeltchev K, Renz N, Karameshev A, Haefeli T, Brekenfeld C, Meier N, et al. Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. *Swiss Med Wkly*. 2010;140(17-18):254–9.
404. Saposnik G, Hill MD, O’Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39:2318–24.
405. K.K. A, Z.J. A, T.S. O. Predictors of 3-day, 7-day and 30-day case-fatality in 26 818 patients with first-ever-ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2011. p. 36.
406. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RWC, et al. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med*. 2004;164:1761–8.
407. Seners P, Turc G, Oppenheim C, Baron J-C. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*.

- 2014;87–94.
408. X. P, J. Y. Prior antiplatelet agent use and outcomes after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: A meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38:17–8.
 409. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ.* 2010;341:c6046.
 410. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):390–4.
 411. Sylaja PN, Dong W, Grotta JC, Miller MK, Tomita K, Hamilton S, et al. Safety outcomes of Alteplase among acute ischemic stroke patients with special characteristics. *Neurocrit Care.* 2007;6(3):181–5.
 412. Schonewille WJ, Wijman CAC, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):724–30.
 413. Matz K. Disorders of Glucose Metabolism in Acute Stroke Patients: An underrecognized problem . *Diabetes Care.* 2006. p. 792–7.
 414. Hartmann a, Rundek T, Mast H, Paik MC, Boden-Albala B, Mohr JP, et al. Mortality and causes of death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology.* 2001;57(11):2000–5.
 415. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS V. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2006;66(5):641–6.
 416. Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Maaijwee NAM, Schoonderwaldt HC, Dorresteyn LD, van Dijk EJ, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA.* 2013;309(11):1136–44.
 417. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology.* 2014;82(12):1033–7.
 418. Magalhães R, Abreu P, Correia M, Whiteley W, Silva MC, Sandercock P. Functional Status Three Months after the First Ischemic Stroke Is Associated with Long-Term Outcome: Data from a Community-Based Cohort. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(1):46–54.
 419. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke.* 2002;33(4):1034–40.
 420. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology.* 2004;62(4):569–73.
 421. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, Rudd AG, Wolfe CDA, Heuschmann PU. 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.
 422. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med [Internet].* 2014;370(26):2478–86.

423. Cordonnier C, Hénon H, Derambure P, Pasquier F, Leys D. Early epileptic seizures after stroke are associated with increased risk of new-onset dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(5):514–6.
424. De Reuck J, De Groote L, Van Maele G. Single seizure and epilepsy in patients with a cerebral territorial infarct. *J Neurol Sci*. 2008;271(1-2):127–30.
425. Ferro JM, Pinto F. Poststroke epilepsy: Epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs and Aging*. 2004. p. 639–53.
426. Yepes M, Roussel BD, Ali C, Vivien D. Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic. *Trends in Neurosciences*. 2009. p. 48–55.
427. Rodan LH, Aviv RI, Sahlas DJ, Murray BJ, Gladstone JP, Gladstone DJ. Seizures during stroke thrombolysis heralding dramatic neurologic recovery. *Neurology*. 2006;67(11):2048–9.
428. Dhamoon MS, Tai W, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL, et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke: The northern Manhattan study. *Stroke*. 2007;38(6):1752–8.
429. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22.
430. Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9808):2013–20.
431. Brown DL, Johnston KC, Wagner DP, Haley EC. Predicting Major Neurological Improvement with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment of Stroke. *Stroke*. 2004;35:147–50.
432. Slot KB, Berge E, Dorman P, Lewis S, Dennis M, Sandercock P. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ Br Med J*. 2008;336(7640):376–9.
433. Huybrechts KF, Caro JJ, Xenakis JJ, Vemmos KN. 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.
434. de Haan R, Limburg M, Bossuyt P, van der Meulen J, Aaronson N. The clinical meaning of Rankin “handicap” grades after stroke. *Stroke*. 1995;26(11):2027–30.
435. Hong KS, Saver JL. Years of Disability-Adjusted Life Gained as a Result of Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2010;41(3):471–7.
436. 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;34:90–6.
437. Merwick Á, Werring D. Posterior circulation ischaemic stroke. *BMJ [Internet]*. 2014;348:g3175.
438. Schwab-Malek S, Vatankhah B, Bogdahn U, Horn M, Audebert HJ. Depressive symptoms and quality of life after thrombolysis in stroke: the TEMPiS study. *J Neurol*. 2010;257(11):1848–54.
439. Sappok T, Faulstich a., Stuckert E, Kruck H, Marx P, Koennecke H-C. Compliance

- With Secondary Prevention of Ischemic Stroke: A Prospective Evaluation. *Stroke*. 2001;32(8):1884–9.
440. Lummis HL, Sketris IS, Gubitza GJ, Joffres MR, Flowerdew GJ. Medication persistence rates and factors associated with persistence in patients following stroke: a cohort study. *BMC Neurol*. 2008;8:25.
441. Daniel K, Wolfe CD a, Busch M a, McKeivitt C. What are the social consequences of stroke for working-aged adults? A systematic review. *Stroke*. 2009;40(6):e431–40.
442. Maaijwee NAMM, Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Schaapsmeeders P, Schoonderwaldt HC, van Dijk EJ, et al. Long-term increased risk of unemployment after young stroke: a long-term follow-up study. *Neurology*. 2014;83(13):1132–8.
443. Hackett ML, Glozier N, Jan S, Lindley R. Returning to paid employment after stroke: the Psychosocial Outcomes In StrokeE (POISE) cohort study. *PLoS One*. 2012;7(7):e41795.
444. Busch MA, Coshall C, Heuschmann PU, McKeivitt C, Wolfe CDA. Sociodemographic differences in return to work after stroke: the South London Stroke Register (SLSR). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):888–93.
445. Wozniak M a, Kittner SJ. Return to work after ischemic stroke: a methodological review. *Neuroepidemiology*. 2002;21:159–66.

8. SPISAK SKRAĆENICA

| | |
|---------------|--|
| AIMU | - akutni ishemijski moždani udar |
| AKS | - akutni koronarni sindrom |
| ASPECT | - Alberta Stroke Program Early CT |
| BI | - Barthel index |
| CT | - kompjuterizovana tomografija |
| DM | -dijabetes melitus |
| HI | - hemoragični infarkt |
| HT | - hemoragijska transformacija |
| ICH | - intracerebralna hemoragija |
| IVT | - intravenska tromboliza |
| JMU | - Jedinica za moždani udar |
| KEA | - karotidna endarterektomija |
| MR | - magnetna rezonanca |
| mRS | - modifikovani Rankin skor |
| NIHSS | - National Institutes of Health Stroke Scale |
| PH | - parenhimalni hematom |
| RKS | - randomizovano kontrolisane studije |
| rTPA | - rekombinatni tkivni plazminogen aktivator |
| sICH | - simptomatska intracerebralna hemoragija |
| TIA | - tranzitorni ishemijski atak |
| TOAST | - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment |

9. PRILOZI

PRILOG 1. Protokol obrade ispitanika sa AIMU

Redni broj _____ Broj istorije bolesti _____

Ime i prezime _____ **Godine starosti** _____

Obrazovanje _____ Radni status _____

Adresa _____ Broj telefona _____

Vreme nastanka IMU _____ **Trajanje hospitalizacije** Od _____ Do _____

Klinički nalaz _____

NIHSS na prijemu _____ AP _____ P _____

CT endokranijuma na prijemu _____

Laboratorijske analize na prijemu: Glikemija _____ Drugi laboratorijski nalazi od značaja _____

EKG _____

Kariološki nalaz _____

Ranija antitrombotična terapija _____

Druga ranija terapija _____

Prethodna druga oboljenja _____

Zašto bolesnik nije dobio trombolitičku terapiju _____

Antritrombotična terapija _____

Kontrolni CT endokranijuma (vreme pregleda i nalaz) _____

MR endokranijuma (vreme pregleda i nalaz) _____

TCD (vreme pregleda i nalaz) _____

CDS krvnih sudova vrata (vreme pregleda i nalaz) _____

MR angiografija (vreme pregleda i nalaz) _____

MSCT angiografija (vreme pregleda i nalaz) _____

Eho srca _____

Druga dijagnostika _____

Lipidogram _____

Koagulacioni status _____

Druge laboratorijske analize _____

Verifikovani faktori rizika za vaskularna oboljenja _____

TOAST klasifikacija IMU _____

Komplikacije tokom hospitalizacije _____

NIHSS otpust _____ BI otpust _____ mRS otpust _____ Gde je upućen _____

Terapija pri otpustu _____

Kontrola kod dr _____ Kada _____

KONTROLNI PREGED TRI MESECA

Vreme kontrole _____ NIHSS _____ BI _____ mRS _____

Terapija _____

Razlog promene terapije u odnosu na prethodnu savetovanu _____

Fizikalna terapija NE DA Gde? _____

Recidiv MU NE DA Sliv DK LK VB Ishod _____
Gde je lečen _____

Pojava drugih vaskularnih oboljenja _____

Druga oboljenja ili komplikacije (depresija, epi napadi, padovi, ...) _____

Smrtni ishod NE DA Kada _____ Uzrok _____

Predložen nastavak terapije _____

KONTROLNI PREGED- DUGOROČNO PRAĆENJE

Vreme kontrole _____ NIHSS _____ BI _____ mRS _____

Terapija _____

Razlog promene terapije u odnosu na prethodnu savetovanu _____

Fizikalna terapija NE DA Gde? _____

Recidiv MU NE DA Sliv DK LK VB Ishod _____
Gde je lečen _____

Pojava drugih vaskularnih oboljenja _____

Druga oboljenja ili komplikacije (depresija, epi napadi, padovi, ...) _____

Predložen nastavak terapije _____

PRILOG 2. NIHSS – Skala za procenu težine neurološkog deficita kod moždanog udara

| | |
|--|---|
| 1.a Stanje svesti | 0 - budan; 1 - somnolentanu; 2 - sopor; 3 -koma. |
| 1.b Stanje svesti - Pitanja | 0 - tačno odgovara; 1 - na 1 tačno odgovara; 2 - netačna oba odgovora. |
| 1.c Stanje svesti - Nalozi | 0 - tačno izvršava; 1 - jedan tačno izvršava; 2 - netačno izvršava oba naloga. |
| 2. Pokreti bulbusa | 0 - normalni; 1 - paraliza pogleda; 2 - parakiza i devijacija pogleda |
| 3. Širina vidnog polja | 0 - normalno; 1 - parcijalna hemianopsija; 2 - potpuna hemianopsija; 3 - slepilo |
| 4. Mimična motorika | 0 - normalna; 1 - minimalna pareza; 2 - parcijalna pareza; 3 - kompletna paraliza. |
| 5. Motorika ruke | 0 - bez tonjenja posle 10 s; 1 - pronacija i tonjenje u 10 s, ali ne dotiče krevet; 2 - ruka tone do kreveta, ali moguć otpor; 3 - ruka pada, nema otpora, minimalan pokret; 4 - bez pokreta. |
| 6. Motorika noge | 0 - bez tonjenja posle 5 s; 1 - tonjenje unutar 5-10 s, noga ne dotiče krevet; 2 - noga tone, ali moguć otpor; 3 - noga pada, nema otpora, minimalan pokret; 4 - bez pokreta. |
| 7. Ataksija ekstremiteta | 0 - ne postoji; 1 - postoji na ruci ili nozi; 2 - i na ruci i na nozi. |
| 8. Senzibilitet | 0 - normalan; 1 - lakši ispad, spontana utrnulost; 2 - teži ispad, postoji hipestezija. |
| 9. Govor | 0 - nema afazije; 1 - blaga do umerena disfazija 2 - teška disfazija 3 - globalna afazija, mutističnost. |
| 10. Dizartrija | 0 - ne postoji; 1 - blaga do umerena; 2 – teška. |
| 11. Fenomen neglekta (istovremena vizuelna, auditivna ili taktilna stimulacija sa obe strane) | 0 - ne postoji; 1 - parcijalni neglect 2 - potpun neglect za sve modalitete |
| UKUPNO | |

PRILOG 3. Klasifikacija moždanog udara

TOAST klasifikacija ishemijskog moždanog udara

Akutni ishemijski moždani udar

- ✓ Ateroskleroza (ekstrakranijalna/intrakranijalna)
- ✓ Bolest malih krvnih sudova
- ✓ Kardioembolizacija
- ✓ Drugi definisani uzroci (disekcija, Moya- moya bolest, fibromuskularna displazija, koagulopatije, metabolički uzroci, vaskulitisi i drugi retki uzroci)
- ✓ Više udruženih uzroka
- ✓ Nepoznat uzrok
- ✓ Nedovoljno ispitan uzrok

OCSP klasifikacija moždanog udara

Lakunarni sindrom
(LACI)

- ✓ Jedan od 4 klasična lakunarna sindroma. Pacijenti sa faciobrahijalnom ili kruralnom slabošću su uključeni.

Totalni prednji cirkulatorni sindrom
(TACI)

- ✓ Kombinacija oštećenja viših kortikalnih funkcija (u vidu disfazije, diskalkulije, vizuospacijalnih poremećaja), homonimnog ispada u vidnom polju i ipilateralnog motornog i/ili senzitivnog deficita sa zahvatanjem bar dve od tri regije (lice, ruka, noga).

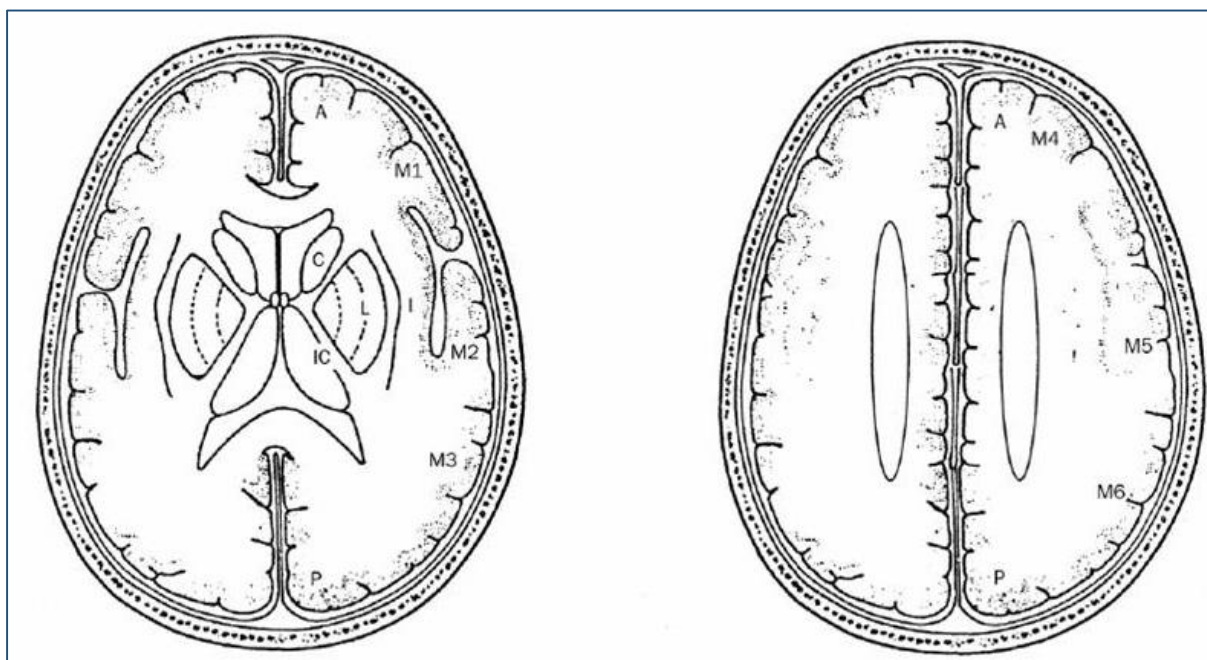
Parcijalni prednji cirkulatorni sindrom
(PACI)

- ✓ Prisutvo dve od tri komponente TACI sindroma, sa izolovanim poremećajem viših kortikalnih funkcija ili sa motornim i/ili senzitivnim deficitom koji je u većoj meri ograničen u odnosu na TACI sindrom (zahvaćenost samo jednog ekstremiteta ili lica i šake, ali ne i cele ruke).

Posteriorni cirkulatorni sindrom (POCI)

- ✓ Jedno od navedenog: ispilateralna paraliza kranijalnog nerva sa kontralateralnim motornim i/ili senzitivnim deficitom, poremećaj konjugovanih pokreta očnih jabučica, cerebelarna disfunkcija bez ipsilateralnog zahvatanja dugih puteva (poput ataksične hemipareze) ili izolovani homonimni ispad u vidnom polju.

PRILOG 4. ASPECT skor



M1: "anteriorni MCA korteks" - frontalni operculum M2: "MCA korteks lateralno od insularnog korteksa" - anteriorni temporalni lobus M3: "posteriorni MCA korteks" posteriorni temporalni lobus M4: "anteriorna MCA teritorija superiorno od M1" M5: "lateralna MCA teritorija superiorno od M2" M6: "posteriorna MCA teritorija superiorno od M3" C: caput nuclei caudati L: nukleus lentiformis IC: capsula interna I: insularni korteks

PRILOG 5. Modifikovana RANKIN-ova skala

Modifikovana RANKIN-ova skala

0 - bez simptoma.

1 - bez značajnije onesposobljenosti, uprkos postojećih simptoma; sposoban da izvede sve uobičajene aktivnosti i obaveze.

2 - blaga onesposobljenost; nije u mogućnosti da obavlja sve ranije aktivnosti, ali je sposoban da se stara o svojim potrebama bez tuđe pomoći.

3 - umerena onesposobljenost, zahteva tuđu pomoć, ali sposoban da hoda bez tuđe pomoći.

4 - umereno teška onesposobljenost; ne može da hoda bez tuđe pomoći i da zadovolji osnovne lične higijenske i druge potrebe bez tuđe pomoći.

5 - teška onesposobljenost, vezan za postelju, inkontinentan i zahteva stalnu zdravstvenu negu i nadzor.

6 - Mrtav

PRILOG 6. BARTHEL-ov index

| BARTHEL-ov INDEKS | |
|--|--|
| Aktivnost | |
| Pražnjenje creva | 0 = inkontinentan (ili ima potrebe za laksativima) 5 = povremeno inkontinentan 10 = kontinentan |
| Pražnjenje bešike | 0 = inkontinentan ili plasiran kateter i nije sposban da se sam isprazni; 5 = povremeno inkontinentan 10 = kontinentan |
| Lična higijena | 0 = potrebna pomoć pri obavljanju lične higijene 5 = samostalno umavnje, češljanje, pranje zuba, brijanje |
| Upotreba toaleta | 0 = zavistan 5 = potrebna mu je neka pomoć, ali nešto može i sam 10 = samostalan (oblačenje/svlačenje/brisanje) |
| Hranjenje | 0 = nesposoban 5 = treba mu pomoć pri sečenju, razmazivanju putera, i sl. 10 = nezavistan |
| Prelazak sa stolice na krevet i obrnuto | 0 = nesposoban, nema balans sedenja 5 = veća pomoć (1 ili 2 čoveka, fizička), može da sedi 10 = manja pomoć (verbalna ili fizička) 15 = nezavistan |
| Pokretljivost | 0 = nepokretan ili manje od 50 m 5 = nezavistan u invalidskim kolicima, uključujući uglove, > 50 metara 10 = hoda uz pomoć druge osobe verbalne ili fizičke) > 50 metara 15 = nezavistan (mada može koristiti neku pomoć, npr. štapa) > 50 metara |
| Oblačenje | 0 = zavistan 5 = potrebna mu je pomoć, ali može bar pola samostalno 10 = nezavistan (uključujući dugmeta, zip, i slično) |
| Hod uz stepenice | 0 = nesposoban 5 = potrebna pomoć verbalna, fizička) 10 = nezavistan |
| Kupanje | 0 = zavistan 5 = nezavistan |

10. BIOGRAFIJA

Dr Maja Stefanović Budimkić je rođena u Smederevskoj Palanci 1982. godine. Završila je Palanačku gimnaziju 2001. godine kao učenik generacije. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je završila 2008. godine sa prosečnom ocenom 9,57.

Postdiplomske akademske specijalističke studije iz Neurologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je upisala školske 2008/2009. godine, a završila 2010. godine odbranom završnog akademskog specijalističkog rada „Dijagnostičke i terapijske dileme u akutnom ishemijskom moždanom udaru uzrokovanom spontanom arterijskom disekcijom”, pod mentorstvom Prof. Dr Dejanae Jovanović.

Doktorske studije iz Neurologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je upisala školske 2010/2011. godine.

Bila je saradnik na projektima Ministarstva za nauku Republike Srbije: od 2009. godine na projektu br 145025D, potom, od 2011. godine, na projektu br 175022 (pod rukovodstvom Prof. Dr Nadežda Čovičković Šternić).

Zaposlena je kao lekar na Klinici za neurologiju od 2012. godine, a specijalizaciju iz neurologije je započela 2015. godine.

Kao stipendista EFNS Department to Department programa 2011 godine se usavršavala pod mentorstvom Prof. Werner Hacke na Neurološkoj klinici Univerziteta u Hajdelbergu u oblastima akutnog lečenja ishemijskog moždanog udara, neurointenzivne nege i neurosonologije.

Završila je Nacionalnu školu za neuroangiologiju i Školu reanimacionih procedura 2010. god.

Dr Budimkić je do sada objavila 10 naučnih radova u celini, od čega pet radova kao prvi autor.

Član je Srpskog lekarskog društva, Društva neurologa Srbije, Evropske akademije za neurologiju, Evropske organizacije za moždani udar.

Dr Budimkić govori engleski jezik i služi se nemačkim i francuskim jezikom.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a NAJA STEFANOVIĆ BUDINKIĆ

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

"DUGOROČNA PROGNOZA BOLESNIKA SA ISHEMIJSKIM MOZGANIM
UDAROM LEČENIJI INTRAVENSKOM TROMBOLITIKOM TERAPIJOM"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 18.02. 2016.

Mirjana Budinkić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora MAJA STEFANOVIĆ Butjinkić

Broj upisa _____

Studijski program NEUROLOGIJA

Naslov rada DUGOROČNA PROGNOZA BOLESNIKA SA ISHEMIJSKIM MOZGANIM
UDAROM LEČENIH INTRAVENUSNOM TROMBOLITICNOM TERAPIJOM

Mentor PROF. DR. DEJANA JOVANOVIĆ

Potpisani MAJA STEFANOVIĆ Butjinkić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 18.02.2016.

Maja Stefanović Butjinkić

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Dugoročna prognoza bolesnika sa ishemijskim
uvodanije udarom lečenih intravenoznom trombolitičkom
koja je moje autorsko delo. terapijom“

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 18.02.2016.

M. Čučković

1. **Autorstvo** - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerade.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.