

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Višnja V. Padjen

**AKUTNI ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR
KOD BOLESNIKA SA ATRIJALNOM
FIBRILACIJOM: KLINIČKE
KARAKTERISTIKE I ISHOD**

doktorska disertacija

Beograd, 2013

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Višnja V. Padjen

**ACUTE ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS
WITH ATRIAL FIBRILLATION: CLINICAL
CHARACTERISTICS AND OUTCOME**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

MENTOR:

Prof. dr Ljiljana Beslać Bumbaširević, vanredni profesor na katedri neurologije
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

ČLANOVI KOMISIJE:

- Prof.dr Nadežda Čovičković Šternić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
- doc dr. Milika Ašanin, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
- Prof dr. Didier Leys, Medicinski fakultet, Univerzitet u Lille-u (Francuska)

IZJAVE ZAHVALNOSTI

U ostvarenju jednog od životnih ciljeva, izboru teme, izradi i odbrani doktorske disertacije imala sam pomoć i podršku mnogih na čemu sam im veoma zahvalna.

Na prvom mestu zahvaljujem se mom mentoru i načelnici Prof.dr Ljiljani Beslač Bumbaširević na konstruktivnoj i efikasnoj saradnji. Takodje, zahvaljujem se i Prof.dr Didier Leys-u na dosadašnjoj podršci u mom edukativnom razvoju.

Poseban osećaj duga imam prema Kliničkom centru Srbije i Urgentnom centru, kao i Klinici za neurologiju na čelu sa Akademikom Prof.dr Vladimirom Kostićem koji su mi pružili šansu da se stručno usavršavam i koristim sve raspoložive resurse. Zahvaljujem se članovima Komisije za ocenu doktorske disertacije na dobronamernosti, i kolegicama i kolegama na savetima i sugestijama.

Ističem posebnu zahvalnost mojoj porodici na razumevanju za moje napore i njihovo žrtvovanje. Neizmerno sam zahvalna svojim roditeljima **Veri** i **Vladeti** i sestri **Vukici**, na njihovoj višedecenijskoj bezgraničnoj podršci u svakom pogledu.

Na kraju, ali ne i po značaju, ovu doktorsku disertaciju posvećujem svom suprugu **Nedeljku** i sinu **Stefanu**.

AKUTNI ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR KOD BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM: KLINIČKE KARAKTERISTIKE I ISHOD

Višnja V. Padjen

REZIME

Cilj: Atrijalna fibrilacija (AF) predstavlja nezavisni faktor koji pet puta povećava rizik od nastanka akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU). Također, ona predstavlja i značajan prediktor lošeg ishoda AIMU. Ciljevi ove doktorske disertacije su bili: (i) utvrđivanje kratkoročnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa AF i AIMU; (ii) sagledavanje uticaja različitih faktora rizika (određivanjem vrednosti CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skora pri prijemu) na težinu kliničke slike i ishod bolesti; (iii) utvrđivanje efekta trombolitičke terapije ali i rane antikoagulantne terapije na ishod bolesti kod pacijenata sa AF i AIMU.

Metodologija: Izvršena je analiza prospektivno prikupljenih podataka o 131 bolesniku sa AF i AIMU lečenim na Odeljenju urgentne neurologije, Klinike za neurologiju, Kliničkog centra Srbije u periodu 01.01.2009. – 01.06.2012. godine. U studiju za ovu disertaciju, a u cilju analize efekta primenjene trombolitičke terapije na ishod bolesti, bilo je uključeno i 115 bolesnika sa AIMU druge etiologije koji su u istom periodu bili lečeni intravenskom trombolizom na Odeljenju urgentne neurologije KCS, kao i 585 bolesnika sa AIMU (AF uzrokovanih i non-AF uzrokovanih) koji su u istom periodu lečeni trombolitičkom terapijom na Odeljenju neurologije, Univerzitetske bolnice „Roger Salengro“ u Lille-u, Francuska.

Kod svih bolesnika je sproveden detaljan dijagnostički postupak koji je podrazumevao: postavljanje dijagnoze AIMU na prijemu (na osnovu anamneze i kliničkih kriterijuma) koja je potom verifikovana sprovedenim neuroimidžingom (non-kontrastni CT snimak). Također, svim bolesnicima je pri prijemu uzeta krv za kompletnu analizu, meren

arterijski pritisak, radjen EKG i potom su pacijenti priključivani na kontinuirani EKG monitoring tokom hospitalizacije. U daljem toku je radjena i detaljna evaluacija prethodne medicinske dokumentacije bolesnika i, po potrebi, sprovedjena je i dopunska dijagnostika u cilju procene atrijalne fibrilacije i drugih faktora rizika za cerebrovaskularne bolesti. Takodje, vršena je procena vrednosti CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skora pri prijemu (pre razvoja AIMU koji je uzrok hospitalizacije). U daljem toku hospitalizacije kontrolni non-contrastni CT pregled je radjen svim bolesnicima nakon 22 do 36 časova od prijema i primenjene terapije, a u slučaju kliničkog pogoršanja i ranije. Kontrolna procena kliničkog statusa je vršena od strane specijaliste neurologije nakon 7 dana, na otpustu i nakon 3 meseca od AIMU. Ishod moždanog udara nakon 3 meseca je procenjivan korišćenjem skora modifikovane Rankin skale (mRS). Studija je uključivala procenu: (i) nastanka simptomatske intracerebralne hemoragije (sICH) u ranoj fazi AIMU (u prvih 7 dana), koja je definisana prema ECASS 3 kriterijumima; (ii) odličnog funkcionalnog ishoda nakon 3 meseca koji je definisan kao mRS 0-1; (iii) povoljnog funkcionalnog ishoda nakon 3 meseca koji je definisan kao mRS 0-2; (iv) lošeg funkcionalnog ishoda nakon 3 meseca koji je definisan kao mRS 3-6; (v) sveobuhvatnog mortaliteta od AIMU nakon 3 meseca.

Rezultati: Za vreme posmatranog perioda na Odeljenju urgentne neurologije KCS, lečeno je 787 bolesnika sa dijagnozom AIMU. Od tog broja, njih 131 (16.6%) je imalo i AF i oni su uključeni u studiju. Medijana vrednosti starosti studijske populacije je bila 70 godina (interkvartilni opseg 62-76). U toku hospitalizacije su bila 32 smrtna ishoda bolesnika sa AF i AIMU (24.4%), a smrtnost nakon 3 meseca je bila 37.4% (49 bolesnika). Kod 6 (4.6%) bolesnika je registrovana sICH.

Utvrđeno je da kod bolesnika sa AF i AIMU inicijalni HAS-BLED skor ≥ 3 povezan sa nastankom sICH i u univarijantnoj analizi (OR 15.13; 95%CI: 2.11–108.25, $p=0.007$) i u multivarijantnom modelu ($_{adj}$ OR 19.96; 95%CI: 2.23–178.81, $p=0.007$) koji je uključivao i težinu neurološkog deficita merenu NIHSS skorom pri prijemu, primenu IVT kao i ordiniranu antiagregacionu/antikoagulantnu terapiju. Nadjeno je i da su više vrednosti inicijalnih CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc skorova povezane sa smrtnim ishodom nakon 3 meseca u univarijantnoj analizi (OR 1.47; 95%CI: 1.11–1.95 i OR 1.36; 95%CI: 1.08–

1.69, u oba slučaja $p=0.008$). Niže vrednosti inicijalnog CHA₂DS₂-VASc skora su u univarijantnoj analizi bile povezane sa pojavom povoljnog ishoda (OR 0.80; 95%CI: 0.65–0.99, $p=0.042$).

Nezavisne varijable koje su povezane sa odličnim ishodom kod bolesnika sa AF i AIMU nakon 3 meseca su: niže vrednosti NIHSS skora pri prijemu ($_{adj}OR$ 0.87, 95%CI: 0.81-0.94, $p=0.000$) i primena trombolitičke terapije ($_{adj}OR$ 5.31, 95%CI:1.90-14.82, $p=0.001$). Diabetes mellitus, prethodni AIMU, povišene vrednosti serumskih lipida i nivoa glukoze u krvi nisu povezani sa prisustvom (ili odsustvom) odličnog ishoda nakon 3 meseca. Nezavisne varijable koje su povezane sa povoljnim ishodom kod bolesnika sa AF i AIMU nakon 3 meseca su: niže vrednosti NIHSS skora pri prijemu ($_{adj}OR$ 0.90, 95%CI: 0.84-0.95, $p=0.000$) i primena trombolitičke terapije ($_{adj}OR$ 4.82, 95%CI:1.73-13.40, $p=0.003$). Starije životno doba, postojanje vaskularnih ili drugih bolesti u ličnoj anamnezi, prethodni AIMU, povišene vrednosti serumskih lipida i nivoa glukoze u krvi nisu povezani sa prisustvom (ili odsustvom) povoljnog ishoda nakon 3 meseca. Nezavisne varijable koje su povezane sa smrtnim ishodom nakon 3 meseca kod bolesnika sa AF i AIMU su: više vrednosti NIHSS skora na prijemu ($_{adj}OR$ 1.07, 95%CI: 1.02-1.12, $p=0.003$), prethodni AIMU ($_{adj}OR$ 4.11, 95%CI: 1.49-11.35, $p=0.006$), odsustvo upotrebe trombolitičke terapije ($_{adj}OR$ 0.19, 95%CI: 0.05-0.77, $p=0.021$), sICH ($_{adj}OR$ 18.52, 95%CI: 1.59-215.37, $p=0.020$) i povišeni nivoi serumske glukoze ($_{adj}OR$ 1.26, 95%CI: 1.06-1.50, $p=0.008$). Diabetes mellitus, pušenje, asimptomatska intracerebralna hemoragija (aICH) i starost nisu povezani sa prisustvom (ili odsustvom) smrtnog ishoda nakon 3 meseca.

Trombolizirani bolesnici sa AF i AIMU su imali blaži inicijalni neurološki deficit i manju verovatnoću vrednosti NIHSS>18, u odnosu na netrombolizirane bolesnike. Takođe, nakon 3 meseca imali su: veću verovatnoću za nastanak odličnog kao i povoljnog funkcionalnog ishoda a sa druge strane manju verovatnoću za smrtni ishod, u poredjenju sa bolesnicima koji nisu primili IVT. Nadalje, kod tromboliziranih bolesnika sa AF i AIMU verovatnoća nastanka smrtnog ishoda je bila konstatno manja, nezavisno od težine neurološkog deficita odnosno vrednosti NIHSS skora.

Za vreme studijskog perioda trombolitičku terapiju u oba centra je primilo ukupno 734 bolesnika, 149 u Beogradu (20.3%) i 585 u Lille-u (79.7%). Od tog broja 155 bolesnika

je imalo AF (21.2%). Studija je pokazala da, u poredjenju sa bolesnicima koji imaju AIMU druge etiologije, bolesnici sa AF i AIMU su: bili stariji, češće ženskog pola, češće su bolovali od arterijske hipertenzije i imali INR > 1.2. Sa druge strane, redje su bili pušači. Bolesnici sa AF i AIMU su imali više vrednosti NIHSS skora pri prijemu, više vrednosti dijastolnog arterijskog pritiska i više vrednosti serumske glikemije a imali su niži broj trombocita u krvi, u odnosu na bolesnike sa AIMU druge etiologije. Oni se nisu razlikovali kada je u pitanju pojava sICH, ali su bolesnici sa AF i AIMU češće imali loš ili smrtni ishod nakon 3 meseca.

Zaključak: Ova studija je utvrdila da se mortalitet kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom i atrijalnom fibrilacijom javlja u skoro 40% slučajeva u prva tri meseca od nastanka AIMU. Nadalje, studija je ukazala na značaj koji ima određivanje vrednosti CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skorova u primarnoj prevenciji kao prediktora ishoda kod bolesnika sa AIMU i AF. Utvrđeno je da inicijalni HAS-BLED skor ima nezavisnu prediktivnu vrednost za pojavu sICH bez obzira na primenjenu terapiju (intravenska tromboliza ili antikoagulantna/antiagregaciona terapija), dok je registrovan trend ka postojanju statističke značajnosti kada je u pitanju vrednost inicijalnog CHA₂DS₂-VASc skora za procenu nastanka povoljnog ishoda AIMU. Takođe, ova studija pokazala da postoji jasna korist od primene intravenske trombolitičke terapije kod bolesnika sa AF i AIMU. Registrovana je veća verovatnoća nastanka i odličnog i povoljnog ishoda a manja verovatnoća nastanka smrtnog ishoda u grupi tromboliziranih bolesnika sa AF i AIMU u poredjenju sa ne-tromboliziranim bolesnicima. Ipak, pokazano je da trombolizirani bolesnici sa AF imaju teže AIMU kao i lošiji ishod u odnosu na trombolizirane bolesnike kod kojih je AIMU druge etiologije.

KLJUČNE REČI: atrijalna fibrilacija, akutni ishemijski moždani udar, kliničke karakteristike, ishod, tromboliza

ACUTE ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOME

Višnja V. Padjen

ABSTRACT

Purpose: Atrial fibrillation (AF) is an independent risk factor for acute ischemic stroke which increases the stroke risk by five-fold. In addition, it is also a significant predictor of stroke's poor outcome. The research goals of this doctoral dissertation were: (i) to determine short-term morbidity and mortality in patients with AF and acute ischemic stroke; (ii) to analyze the impact of different risk factors (by determination of baseline CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED score values) on the clinical characteristics and stroke outcome; (iii) to determine the efficiency of thrombolytic therapy (IVT) and early anticoagulation on outcome in patients with AF-associated stroke.

Methodology: Analysis of prospectively collected data on 131 patients with AF and acute ischemic stroke treated at the Emergency neurology department, Clinical Centre of Serbia in the period 01.01.2009. - 01.06.2012. was performed. For the purpose of this dissertation, in order to analyze the efficiency of IVT in stroke outcome, 115 patients with stroke of other etiology that were treated with IVT at the same period at Emergency neurology department, Clinical Centre of Serbia were also included, as well as 585 stroke patients (AF-associated and non-AF-associated) treated with IVT in the Neurology department of University hospital "Roger Salengro" in Lille, France.

In all patients a detailed diagnostic procedure was performed at admission: the stroke diagnosis was made based on anamnesis and clinical criteria, and it was then verified by neuroimaging (non - contrast CT scan). Afterwards, blood was taken from all patients for a complete analysis, blood pressure was measured and an ECG at admission was performed which was then followed by continuous ECG monitoring during

hospitalization. Furthermore, detailed evaluation of every patient's prior medical history was performed and, if necessary, complementary diagnostic procedures were carried out for the assessment of atrial fibrillation and other risk factors for cerebrovascular diseases. Also, baseline CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED score values (before stroke occurrence) were calculated for each patient. During hospitalization additional non-contrast CT scan was done in all patients after 22 to 36 hours of admission, or earlier in case of clinical deterioration. A detailed clinical assessment was repeated at 7 days, at discharge and 3 months after the stroke onset. The stroke's outcome at 3 months was assessed by using the modified Rankin Scale score (mRS). The study outcomes included the assessment of: (i) the occurrence of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) in the acute stroke phase (within first 7 days), which was defined according to ECASS 3 criteria; (ii) excellent functional outcome at 3 months, which was defined as mRS 0-1; (iii) favourable functional outcome at 3 months, which was defined as mRS 0-2; (iv) poor functional outcome at 3 months, which was defined as mRS 3-6; (v) overall stroke mortality after 3 months.

Results: During the study period, there were 787 patients with an acute ischemic stroke treated at the Emergency neurology department, Clinical Centre of Serbia. From that number, 131 (16.6%) patients had AF and were included in the study. The median age of AF patients included in the study was 70 (62-76). During hospitalization there were 32 death outcomes (24.4%) in stroke patients with AF, while the mortality at 3 months was 37.4% (49 patients). sICH was registered in 6 cases (4.6%).

Baseline HAS-BLED score of ≥ 3 was associated with sICH both in the univariate analysis (OR 15.13; 95%CI: 2.11–108.25, $p=0.007$) and in the multivariable model ($_{adj}$ OR 19.96; 95%CI: 2.23–178.81, $p=0.007$), which also included the baseline neurological deficit score (NIHSS), IVT and the use of antiplatelet/anticoagulant therapy. Higher values of baseline CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores were associated with mortality after 3 months in the univariate analyses (OR 1.47; 95%CI:1.11–1.95 and OR 1.36; 95%CI:1.08–1.69, respectively, both $p=0.008$). Baseline CHA₂DS₂-VASc score was inversely related to the favourable outcome in the univariate analysis (OR 0.80; 95%CI:0.65–0.99, $p=0.042$).

Independent variables associated with excellent outcome in patients with AF-associated stroke at 3 months were: lower baseline NIHSS score (adjOR 0.87, 95%CI: 0.81-0.94, p=0.000) and the use of IVT (adjOR 5.31, 95%CI:1.90-14.82, p= 0.001). Diabetes mellitus, previous stroke, high lipids and serum glucose level were not associated with having (or not having) excellent outcome at 3 months. Independent variables associated with good outcome in patients with AF-associated stroke at 3 months were: lower baseline NIHSS score (adjOR 0.90, 95%CI: 0.84-0.95, p=0.000) and the use of IVT (adjOR 4.82, 95%CI:1.73-13.40, p= 0.003). Older age, previous vascular or other illnesses, previous stroke, high lipids and serum glucose level were not associated with having (or not having) good outcome at 3 months. Independent variables associated with death in patients with AF-associated stroke at 3 months were: higher baseline NIHSS score (adjOR 1.07, 95%CI: 1.02-1.12, p=0.003), previous stroke (adjOR 4.11, 95%CI: 1.49-11.35, p=0.006), absence of IVT use (adjOR 0.19, 95%CI: 0.05-0.77, p=0.021), sICH (adjOR 18.52, 95%CI: 1.59-215.37, p=0.020) and higher serum glucose levels (adjOR 1.26, 95%CI: 1.06-1.50, p=0.008). Diabetes mellitus, smoking, asymptomatic ICH (aICH) and age were not associated with having (or not having) death as outcome at 3 months.

Thrombolysed AF patients were less severe at baseline and were less likely to have NIHSS>18, in comparison with non-thrombolysed AF patients. Furthermore, after 3 months they were: more likely to have excellent (mRS 0-1) and good functional outcome (mRS 0-2) while less likely to have death as outcome, compared with non-thrombolysed patients. Also, the probability of death as outcome was constantly lower in thrombolysed AF patients regardless of the baseline NIHSS score values.

During the study period, 734 consecutive patients received IVT in the two study centres, 149 in Belgrade (20.3%) and 585 in Lille (79.7%). Of these, 155 patients had AF (21.2%). Our study has shown that, compared with strokes of other etiology, stroke patients with AF: were older, more likely to be women, to have history of arterial hypertension, and to have a baseline INR>1.2. On the other hand, they were less likely to be current smokers. Furthermore, they had higher baseline NIHSS scores, higher diastolic blood pressure, higher serum glucose concentration, and lower platelet count. They did not differ for sICH, but they were more likely to have a poor outcome or to be dead at 3 months.

Conclusion: This study has reported that mortality in patients with AF-associated stroke is almost 40% in the first three months of the stroke occurrence. The study has also highlighted the importance of the determination of the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED score values in primary prevention as predictors of outcome in patients with AF-associated stroke. Baseline HAS-BLED was found to have an independent predictive value on the occurrence of sICH regardless of the treatment (thrombolysis or anticoagulant/antiplatelet therapy), while a trend toward statistical relation to the influence of the baseline CHA₂DS₂-VASc values on the favourable outcome was registered. Also, this study has found that there is a clear benefit from the use of IVT in patients with AF-associated stroke. A higher probability of occurrence of both excellent and favourable outcomes was registered, while the likelihood of death was lower in the group of thrombolized compared with non- thrombolized patients with AF-associated stroke. However, thrombolized patients with AF-associated stroke have worse outcomes in comparison with thrombolized patients who have stroke of other etiology.

KEY WORDS: atrial fibrillation, stroke, baseline characteristics, outcomes, thrombolysis

SADRŽAJ:

Poglavlje 1.

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1 Atrijalna fibrilacija | 1 |
| 1.2 Uzroci atrijalne fibrilacije | 2 |
| 1.3 Patogeneza atrijalne fibrilacije | 3 |
| 1.4 Simptomi atrijalne fibrilacije | 4 |
| 1.5 Dijagnoza i tipovi atrijalne fibrilacije..... | 4 |
| 1.6 Akutni ishemijski moždani udar: vrste i aktuelna situacija | 5 |
| 1.7 Atrijalna fibrilacija i akutni ishemijski moždani udar | 6 |
| 1.8 Faktori rizika za cerebrovaskularne bolesti | 9 |
| 1.9 Terapijski pristup u lečenju atrijalne fibrilacije | 12 |
| 1.10 Kontrola srčanog ritma | 12 |
| 1.10.1 Kontrola ritma | 12 |
| 1.10.2 Nefarmakološka kontrola srčanog ritma..... | 13 |
| 1.11 Prevenција akutnog ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom | 13 |
| 1.12 Antitrombotična terapija u primarnoj i sekundarnoj prevenciji i terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara | 17 |
| 1.12.1 Primarna prevencija | 17 |
| 1.12.1.1 Antagonisti vitamina K (Varfarin)..... | 17 |
| 1.12.1.2 Aspirin | 21 |
| 1.12.1.3 Kombinacija antiagregacionih lekova | 21 |
| 1.12.2 Primena preventivne terapije i komplijansa | 22 |
| 1.12.3 Terapija u akutnoj fazi moždanog udara | 24 |
| 1.12.3.1 Intravenska trombolitička terapija | 24 |
| 1.12.4 Antikoagulantna terapija u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom | 26 |
| 1.12.5 Klinička praksa | 29 |

| | | |
|----------|--------------------------------|----|
| 1.13 | Novi terapijski koncepti | 30 |
| 1.13.1 | Xa inhibitori | 31 |
| 1.13.1.1 | Oralni Xa inhibitor | 31 |
| 1.13.1.2 | Inhibitori trombina | 32 |
| 1.14 | Vodiči | 32 |
| 1.15 | Izazovi | 36 |

Poglavlje 2.

| | | |
|----|-----------------------------------|----|
| 2. | CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 37 |
|----|-----------------------------------|----|

Poglavlje 3.

| | | |
|-----|---|----|
| 3. | MATERIJAL I METODE | 38 |
| 3.1 | Tip studije, mesto i period istraživanja i selekcija ispitanika | 38 |
| 3.2 | Organizacija jedinica za moždani udar u Beogradu i Lille-u..... | 38 |
| 3.3 | Dijagnostički postupak i neuroimidžing | 40 |
| 3.4 | Procena atrijske fibrilacije i faktora rizika | 41 |
| 3.5 | Ishod i dalje praćenje bolesnika | 42 |
| 3.6 | Etički aspekt | 43 |
| 3.7 | Način obrade podataka | 43 |

Poglavlje 4.

| | | |
|---------|--|----|
| 4. | REZULTATI | 45 |
| 4.1. | Rezultati studijske populacije (beogradska kohorta) | 45 |
| 4.1.1 | Inicijalne demografske karakteristike | 45 |
| 4.1.2 | Anamnestički podaci studijske populacije | 46 |
| 4.1.3 | CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ -VASc i HAS-BLED skorovi pri prijemu | 47 |
| 4.1.4 | Somatski status i neurološki nalaz studijske populacije pri prijemu | 48 |
| 4.1.5 | Kardiološki status studijske populacije | 49 |
| 4.1.6 | Neuroimidžing i dopunska dijagnostika | 50 |
| 4.1.7 | Terapija u toku hospitalizacije | 52 |
| 4.1.7.1 | Trombolitička terapija | 52 |

| | |
|---|----|
| 4.1.7.2 Antikoagulantna terapija | 54 |
| 4.1.8 Komplikacije u toku hospitalizacije | 54 |
| 4.1.9 Ishod bolesti | 55 |
| 4.1.9.1 Smrtni ishod | 55 |
| 4.1.9.2 Funkcionalni ishodi | 57 |
| 4.1.9.3 Uticaj CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ -VASc i HAS-BLED skorova na ishod bolesti | 57 |
| 4.1.9.4 Uticaj primene trombolitičke terapije na ishod bolesti | 59 |
| 4.1.9.5 Prediktori ishoda bolesti za celu studijsku populaciju | 62 |
| 4.1.10 Karakteristike studijske populacije pri otpustu | 62 |
| 4.1.11 Terapijska komplijansa pri kontroli nakon 3 meseca od akutnog ishemijskog moždanog udara | 63 |
| 4.2 Ishod primene trombolitičke terapije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i akutnim ishemijskim moždanim udarom (kohorte Beograd i Lille) | 64 |

Poglavlje 5.

| | |
|-------------------------------|----|
| 5. DISKUSIJA | 67 |
| 5.1 Ograničenja studije | 78 |

Poglavlje 6.

| | |
|--------------------|----|
| 6. ZAKLJUČCI | 79 |
|--------------------|----|

Poglavlje 7.

| | |
|---------------------|----|
| 7. LITERATURA | 80 |
|---------------------|----|

I UVOD

1.1 Atrijalna fibrilacija

Atrijalna fibrilacija (AF) predstavlja poremećaj srčanog ritma pretkomora koji je ujedno i najčešća srčana aritmija. Oko 2% opšte populacije ima AF, a do 2050. godine predviđa se porast njene prevalencije za preko 2.5 puta [1-3]. Ovaj poremećaj srčanog ritma je povezan sa ozbiljnim neželjenim posledicama koje uključuju srčanu insuficijenciju, moždani udar, smanjen kvalitet života kao i smrtni ishod. Studije su pokazale da osobe sa sinsunim ritmom žive duže od osoba sa AF-om, a da pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom imaju povišen morbiditet i mortalitet. Ističe se značajan rizik od razvoja akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) kod ovih pacijenata usled sklonosti ka pojavi tromboembolizma [4].

Atrijalna fibrilacija se češće javlja kod starijih osoba. U populaciji starijoj od 65 godina njena učestalost je oko 5%, a kod osoba starijih od 80 godina oko 10% [1]. Smatra se da svaka osoba starija od 40 godina ima rizik 1:4 da razvije ovaj poremećaj srčanog ritma za vreme života [5].

Procenjuje se da od AF danas u Evropi boluje oko 6 miliona ljudi [6], a preko 2.6 miliona u SAD [3]. Oko 800.000 ljudi u Velikoj Britaniji (UK) imaju AF, mada se smatra da je realan broj preko 1.5 miliona [7]. Uprkos dostupnosti redovnih kontrola smatra se da oko polovina bolesnika ostane nedetektovana [8]. U periodu od 1994-2006. prevalenca AF u Velikoj Britaniji je porasla sa 0.78% na 1.42%, a sada se procenjuje da je oko 2% [9]. Incidenca AF u UK je 1.7 na 1.000 pacijent/godina, što znači da 105.000 ljudi u UK svake godine oboli od AF [10].

U poslednjih 20 godina hospitalni prijemi pacijenata sa AF su se povećali za 66%, uglavnom zbog starenja populacije i porasta prevalencije hroničnih oboljenja [11,12]. Godine 2008. u Velikoj Britaniji ukupan trošak Nacionalne zdravstvene službe (NHS) za intrahospitalno lečenje AF je iznosio 1.8 milijardi funti, dok je cena vanbolničkog lečenja bila 205 miliona funti [7]. Sada se procenjuje da je ukupan trošak lečenja bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom u Velikoj Britaniji za NHS oko 2.2 milijarde funti godišnje [7].

1.2 Uzroci atrijalne fibrilacije

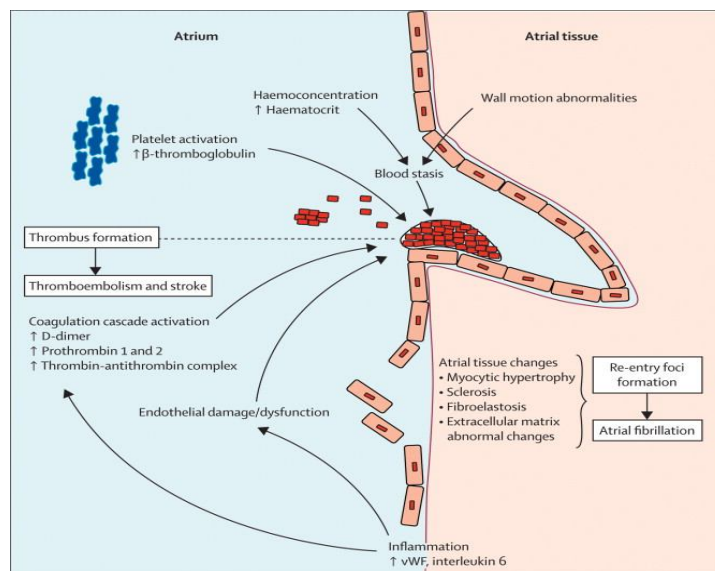
Pre oko 20 godina glavni uzrok nastanka AF je bila reumatska bolest koja je uzrokovala nastanak mitralne stenoze i posledično AF. U današnje vreme incidenca reumatske bolesti u Evropi opada pre svega zahvaljujući poboljšanju životnih uslova. Termin non-valvularna AF se koristi da opiše slučajeve kada AF nije rezultat valvularnih faktora (npr. mitralne stenoze) [13]. Smatra se da su najčešće u pozadini razvoja AF:

- hemodinamski stres – pojava povećanja pritiska u pretkomorama dovodi do strukturnog i električnog remodeliranja i mogućeg posledičnog razvoja AF. Najčešći činioci koji utiču na pojavu povećanog pritiska u pretkomorama su bolesti mitralnih i/ili trikuspidalnih valvula kao i disfunkcija leve komore. Takodje, sistemska ili pulmonarna hipertenzija mogu usloviti pojavu preopterećenja u pretkomorama, dok su tumorske i trombnе mase u srcu redji uzročnici
- ishemija pretkomora – koronarna arterijska bolest može usloviti nastanak ishemijskih promena u pretkomorama i posledičnu AF. Takodje, čest uzročnik je i izražena ishemija komora
- zapaljenski procesi - miokarditis i/ili perikarditis (koji mogu biti idiopatski ili povezani sa kolagenim vaskularnim oboljenjima), virusne ili bakterijske infekcije itd
- pulmonalna embolija, pneumonija, tumori pluća
- akutna ili hronična upotreba alkohola (koja dovodi do razvoja posledične kardiomiopatije) kao i upotreba narkotika (metamfetamini, kokain itd.)
- pozitivna porodična anamneza za AF – studije su pokazale da se u ovim slučajevima mogu detektovati neadekvatnosti u funkcionisanju jonskih kanala, naročito natrijumskih [14]
- bolesti tiroidne žlezde i dijabetes melitus

1.3 Patogeneza atrijalne fibrilacije

AF predstavlja poremećaj ritma pretkomora u kome dolazi do razvoja haotične električne aktivnosti koja se razvija u zidovima pretkomora nadjačavajući dejstvo sinoatrijalnog (SA) čvora. Nadalje, ovaj neadekvatni pretkomorski ritam remeti i električne signale koji aktiviraju komore, one posledično brže kucaju pa njihov ritam takodje postaje iregularan. Za najveći broj pacijenata atrijalna fibrilacija je inicijalno problem u vezi sa električnom sprovodljivošću koji ili može odmah biti vraćen u normalan sinusni ritam (tzv.konverzija) ili se srčani ritam može medikamentozno tretirati i držati pod kontrolom. Sa vremenom, nelečena ili AF koja prestane da reaguje na lekove počinje da menja anatomiju srčanog mišića i da dalje utiče na električnu sprovodljivost. U tom momentu, sva terapija koja ima za cilj da koriguje sprovodni sistem postaje insuficijentna i tada primarni cilj terapije AF postaje prevencija njenih posledica.

Poremećaj protoka krvi koji je uzrokovan atrijalnom fibrilacijom omogućava nastanak protrombotičnog stanja. Različiti složeni tromboembolijski mehanizmi koji se javljaju podrazumevaju: atrijalnu stazu, endotelijalnu disfunkciju kao i sistemsku/lokalnu hiperkoagulabilnost. Kao posledica ovih mehanizama nastaju trombi/tromboembolusi koje krvna struja vodi do mozga gde blokiraju krvne sudove dovodeći do nastanka AIMU [15]. (Slika 1.)



Slika 1. – Patogenetski mehanizam nastanka tromboembolusa (Watson T et al, Lancet 2009)

1.4 Simptomi atrijalne fibrilacije

Najznačajniji simptomi AF podrazumevaju: palpitacije, osećaj nedostatka vazduha, opštu malaksalost, nesvesticu kao i bol u grudima [16]. Sa druge strane AF često može biti intermitentna i ljudi ili nemaju uopšte simptome ili imaju nespecifične simptome. U ovim slučajevima njena detekcija i dijagnoza je teška, i ovo oboljenje često ostaje neotkriveno sve dok pacijenti ne dodju kod lekara uglavnom zbog pojave komplikacija AF, i to najčešće najtežih, kao što su srčana insuficijencija ili moždani udar [17]. Smatra se da prosečno prođe oko 2.6 godina između nastanka simptoma i postavljanja dijagnoze AF [18]. U Velikoj Britaniji Nacionalni institut za zdravstvo i kliničku praksu (NICE) je izdao preporuku da bi svi lekari trebalo da izvrše procenu dijagnoze AF kod svih pacijenata koji imaju osećaj nedostatka vazduha, palpitacije, malaksalost, vrtoglavice, simptome moždanog udara ili tranzitnog ishemijskog ataka ili bolove u grudima [16].

1.5 Dijagnoza i tipovi atrijalne fibrilacije

Uprkos prisustvu nekih specifičnih simptoma kao što su palpitacije, AF može biti i asimptomatska ili takozvana „tihan“. Studije koje su radjene sa 24h Holter monitoringom su pokazale da je česta pojava da bolesnici imaju i periode simptomatske i asimptomatske AF (tj. sa i bez prisutnih simptoma i znakova) [17]. Jedna studija sprovedena u Velikoj Britaniji je poredila ciljani skrining za AF (korišćenjem manuelnog praćenja pulsa) i rutinski klinički pregled u grupi od 15.000 pacijenata starijih od 65 godina. Pokazalo se da je samo ovaj ciljani i jeftini skrining manuelnog praćenja pulsa otkrio preko 50% slučajeva pacijenta sa atrijalnom fibrilacijom više nego rutinski pregled. Ova studija je ukazala na značaj korišćenja jednostavnog rutinskog praćenja pulsa u svakodnevnoj kliničkoj praksi [19]. Međutim, u cilju postavljanja definitivne dijagnoze smatra se da je ipak neophodno koristiti monitore srčane frekvence, koji registruju puls, u trajanju od 12 do 72 sata. Smatra se da se kod bolesnika sa AIMU korišćenjem ovakvog monitoringa AF detektuje u jednom od 20 slučajeva [20,21].

Svi pacijenti sa novoregistrovanom AF se inicijalno svrstavaju u kategoriju „prvo detektovana AF“. Ukoliko se ova epizoda srčane aritmije samostalno završi konverzijom

u sinusni ritam za manje od 7 dana, a potom moguće i da se posle ponovo pojavi i bude istih karakteristika, takva AF se naziva *paroksizmalna*. Iako ove epizode mogu trajati i do 7 dana u najvećem broju slučajeva one se završavaju za manje od 24 časa. Ukoliko atrijalna fibrilacija traje duže od 7 dana mala je verovatnoća da će doći do spontane konverzije u sinusni ritam i tada ona prelazi u formu *perzistentne* AF. U ovom slučaju prelazak u sinusni ritam se može ostvariti kardioverzijom. Međutim, ukoliko kardioverzija bude neuspešna i AF traje duži vremenski period (više od godinu dana) AF tada postaje *permanentna* [22].

1.6 Akutni ishemijski moždani udar: vrste i aktuelna situacija

Smatra se da će do 2025. godine incidenca moždanog udara u zemljama EU biti oko 1.5 miliona godišnje [23], a da trenutno 9.6 miliona ljudi u Evropi živi sa njegovim posledicama [24]. Takodje, procene su da od oko 5.7 miliona smrti godišnje u svetu skoro jedna od deset je zbog moždanog udara [24]. U Velikoj Britaniji moždani udar je treći uzrok smrtnosti nakon infarkta srca i malignih oboljenja, sa oko 53.000 smrtnih ishoda od oko 150.000 ljudi koji godišnje dožive AIMU [25].

Moždani udar je takodje i glavni uzrok invaliditeta kod odraslih [26]. Svake godine oko 5 miliona ljudi u svetu koji prežive AIMU ostanu sa doživotnim invaliditetom. U Velikoj Britaniji oko 300.000 ljudi živi sa trajnim posledicama moždanog udara [27]. Sve ovo predstavlja veliko opterećenje za zdravstveni sistem. Procenjuje se da su u zemljama EU troškovi lečenja moždanog udara u 2006. godini iznosili preko 38 milijardi evra, a u UK 2.8 milijardi funti [27].

Postoje različiti klasifikacioni sistemi za AIMU. Jedan od najznačajnijih je TOAST klasifikacija koja je bazirana kako na kliničkim simptomima tako i na rezultatima dalje sprovedenih dopunskih ispitivanja. Prema ovome AIMU može nastati kao posledica: (1) tromboze ili embolije zbog postojanja aterosklerotskih promena na velikim arterijama; (2) embolizacije poreklom iz srca; (3) okluzije malih krvih sudova; (4) drugih jasno utvrđenih razloga (npr. disekcije) i (5) biti neutvrđene etiologije [28].

Kardioembolizacija je uzrok oko 50% slučajeva okluzije stabla a.cerebri mediae (ACM) ili tzv. "maligna medija", 34% okluzija grana medije i 41% kortikalnih AIMU. Sa druge strane smatra se da je ona u etiologiji samo oko 4% lakunarnih infarkta a u slučaju tranzitornih ishemijskih ataka (TIA) još redje [29]. Nova istraživanja su pokazala da kardioembolizacija ima mnogu značajniju ulogu u nastanku AIMU kako prednje tako i zadnje cirkulacije nego što se to ranije smatralo.

1.7 Atrijalna fibrilacija i akutni ishemijski moždani udar

Pre oko 20 godina Framingham studija je ukazala na AF kao na nezavisni faktor rizika za nastanak AIMU. Ova studija je pokazala da, nakon prilagodjavanja (adjustiranja) po godinama, osobe koje imaju AF su u 5 puta većem riziku od razvoja AIMU u poredjenju sa onima koji nemaju AF a da ova incidenca postaje i veća u slučaju da te osobe imaju još i hipertenziju ili kongestivnu srčanu insuficijenciju [30]. Kasnije studije su potvrdile da je atrijalna fibrilacija nezavisni faktor rizika za nastanak AIMU i povećava verovatnoću njegovog nastanka za 5 puta a takodje rezultuje i u povećanju mortaliteta per se [31]. Svake godine jedan od 20 pacijenata tj 5% bolesnika sa AF će doživeti prvi AIMU (bez preventivne terapije) a 12% će doživeti ponovljeni AIMU. U poredjenju sa drugim tipovima moždanog udara, kardioembolijski su povezani sa većim rizikom od ponovnog javljanja [32]. Smatra se da je rizik od nastanka AIMU isti kod pacijenata sa permanentnom (perzistentnom) i paroksizmalnom AF. Takodje, neki od kriptogenih AIMU, kojih ima 20-25%, mogu biti posledica AF (paroksizmalne ili perzistentne).

Procene su da oko 1/2 bolesnika sa AF ostane neotkriveno, najčešće zato što se njihovim simptomima ne pridaje značaj i za mnoge pacijente moždani udar predstavlja prvi ozbiljni znak postojanja AF [17,33]. Smatra se da je AF odgovorna za nastanak 15-20% svih moždanih udara [34]. AIMU kod bolesnika sa AF su teži [35], češće fatalni [36], veća je verovatnoća da će uzrokovati nastanak invaliditeta [37], da će povećati troškove [38] i produžiti dužinu hospitalnog lečenja u poredjenju sa pacijentima bez AF [35].

Kliničke karakteristike kardioembolijskog AIMU podrazumevaju da se neurološki deficit razvija naglo a da je klinička slika maksimalno ispoljena na samom početku bolesti, takodje relativno često je pristutan poremećaj stanja svesti na samom početku bolesti. Sa druge strane, navodi se da su glavobolja i epileptični napadi na početku razvoja ovog tipa moždanog udara retki. Jedna od karakteristika je i da kardioembolizacije često daju zahvaćenost više vaskularnih područja (u istom vremenskom periodu) [39], ali i da je moguć brz oporavak u slučaju velikih hemisfernih infarkta koji nastaje kao posledica lize tromba (embolusa) [40].

Moždani udari uzrokovani atrijalnom fibrilacijom su povezani sa nastankom značajne onesposobljenosti i nastanka smrtnog ishoda [1]. Navodi se da su ovi moždani udari dva puta češće fatalni u odnosu na one koji nisu uzrokovani atrijalnom fibrilacijom [35]. Prema podacima kardioembolijski AIMU imaju mortalitet od 25% u prvih 30 dana a oko 50% u prvoj godini. Neke studije su pokazale da je stopa smrtnosti nakon 12 meseci kod AF bolesnika skoro duplo veća u poredjenju sa bolesnicima koji nemaju AF [36]. U tom smislu AF je identifikovana kao nezavisni prediktor nastanka smrtnog ishoda i nakon prilagodjavanja (adjustiranja) za godine, pol i vaskularne faktore rizika.

Smatra se da je lošiji neurološki ishod kod ovih bolesnika posledica razvoja veće infarktne zone kao i veće verovatnoće razvoja značajne hemoragijske transformacije odnosno intracerebralne hemoragije. Hemoragijska transformacija se klasifikuje kao hemoragijski infarkt (HT) ili primarna intracerebralna hemoragija (PH). HT se odlikuje rasutom distribucijom zona visoke atenuacije koje su uglavnom lokalizovane na marginama ishemijske promene, postoje dva oblika: (i) hemoragijski infarkt tip 1 (HT1) – koji obuhvata male petehije po ivicama infarkta; (ii) hemoragijski infarkt tip 2 (HT2) – više konfluentnih petehija u infarktnoj zoni bez mas efekta. PH se definiše kao ograničena homogena zona visoke atenuacije [41,42]. I ovde postoje dva oblika: (i) primarna intracerebralna hemoragija tip 1 (PH1) – podrazumeva postojanje hematoma koji zauzima < 30% mase ishemijske, bez mas efekta; (ii) primarna intracerebralna hemoragija tip 2 (PH2) – hematom zauzima > 30% mase ishemijske, sa mas efektom. Smatra se da je većina spontanijih hemoragijskih transformacija HT tipa i da kao takve ne utiču na klinički ishod. Sa druge strane, pojava spontanijih PH, koje su uglavnom odgovorne za kliničko pogoršanje nije toliko česta [41]. PH2 tip hemoragijske

transformacije je povezan sa pojavom pogoršanja simptoma i lošijom prognozom [43,44]. Jedna studija je inicijalno utvrdila da je AF povezana sa pojavom PH pre prilagodjavanja (adjustiranja) u odnosu na ostale faktore rizika ali u finalnom logističkom modelu nije nadjeno da ona ima nezavisnu prediktivnu vrednost. Ova diskrepanca je protumačena činjenicom da AF ima veću prevalencu kod starije populacije [30]. Pojava razvoja veće infarktne zone kao i veće verovatnoće razvoja značajne HT kod bolesnika sa AF je u stvari posledica izraženije hipoperfuzije koja se razvija kao posledica lošije kolateralne cirkulacije kod ovih bolesnika [45]. Naime, AIMU kod bolesnika sa AF često odlikuje pojava iznenadne okluzije velikih cerebralnih arterija koje su izazvane kardiogenim embolusima. Kao posledica toga, često nema dovoljno vremena da se razvije kolateralna cerebralna cirkulacija za razliku od situacije kod postojanja npr. arterijskih stenoza [45]. Neki autori su mišljenja da do pojave hipoperfuzije može doći, osim zbog oštećene kolateralne cirkulacije, i zbog neadekvatnog srčanog output-a sa neadekvatnom kompenzacijom od strane cerebralne autoregulacije [46]. Studije su pokazale i postojanje povezanosti izražene hipoperfuzije sa češćom pojavom hemoragijske transformacije [47]. Ističe se da ova hipoperfuzija uslovljava nastanak velikih infarktних područja gde dolazi i do značajnog oštećenja integriteta cerebralnih krvnih sudova i posledične izraženije hemoragijske transformacije, naročito u slučaju reperfuzije [48]. Međutim, autori ističu da ona nije i jedini činilac koji utiče na pojavu hemoragijske transformacije s obzirom da su studije pokazale i da se kod bolesnika sa AF hemoragijska transformacija javlja češće nego što bi se to moglo očekivati prema učestalosti pojavljivanja hipoperfuzije [48]. Takodje, utvrđeno je da AF smanjuje verovatnoću rekanalizacije a povećava incidencu pojave hemoragijske transformacije kod bolesnika sa AIMU koji su lečeni intravenskom trombolitičkom terapijom [49,50].

Moždani udari uzrokovani AF su češće uzrok većeg invaliditeta u poredjenju sa moždanim udarima druge etiologije [36,37]. Navodi se da prisustvo AF povećava rizik za nastanak teške onesposobljenosti nakon AIMU za skoro 50% [37]. Nastanak AIMU kod bolesnika sa AF značajno povećava gubitak sposobnosti za izvođenje svakodnevnih dnevnih aktivnosti, pogoršava stanje svesti, povećava verovatnoću nastanka oduzetosti ekstremiteta kao i oštećenja funkcije gutanja. Ovo se odnosi kako na akutnu fazu tako i na period rehabilitacije nakon AIMU [35]. Takodje, uočeno je da se kod ovih pacijenata

javljaju i različite mentalne, emocionalne i bihevioralne promene: promene raspoloženja, anksioznost, izmene ličnosti, depresivnost i gubitak memorije [51].

Utvrđeno je da bolesnici sa AIMU uzrokovanih atrijskom fibrilacijom 20% duže ostaju u bolnici i da imaju 40% manju verovatnoću da će se vratiti kući u poredjenju sa bolesnicima sa AIMU koji nemaju AF [35]. Prosečna cena inicijalnog hospitalnog lečenja kardioembolijskih AIMU je 4.890 evra po pacijentu, dok za nekardioembolijske ta cena iznosi 3.550 evra [38]. Ukupno se procenjuje da su troškovi lečenja svih AIMU u Evropi oko 38 milijardi evra, a u UK oko 2.4 milijardi funti [52]. Očekuje se da će broj moždanih udara, naročito onih nastalih kao posledica AF nastaviti da raste [53].

1.8 Faktori rizika za cerebrovaskularne bolesti

Atrijska fibrilacija često koegzistira sa ostalim stanjima kao što su povišeni arterijski pritisak i dijabetes melitus. U slučaju ovakvih pacijenata efekat ovih faktora je kumulativan i samim tim što je veće prisustvo stanja koji predisponiraju nastanak AIMU, to je veći i rizik. Studije su pokazale da su faktori koji doprinose povećanju rizika od AIMU: ženski pol, starije životno doba, raniji moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak („minor stroke“), povišen arterijski pritisak, podaci o postojanju srčane insuficijencije ili valvularne bolesti, istorija dijabetesa ili prethodno vaskularno oboljenje [17].

Pri tome, svaki od ovih faktora različito doprinosi verovatnoći nastanka moždanog udara, pa tako prethodni moždani udar ili TIA predstavljaju nezavistan prediktor za razvoj AIMU kod bolesnika sa AF koji povećava rizik od nastajanja novog AIMU za 3 puta [17]. Godine su takodje važan faktor rizika: incidenca AIMU je oko 7 puta veća kod bolesnika koji su u 80tim godinama u poredjenju sa pacijentima starosti oko 40 godina [54]. Takodje, hipertenzija 3 puta povećava rizik od AIMU kod bolesnika sa AF [30]. Iako je prevalenca atrijske fibrilacije veća kod muškaraca nego kod žena [23], smrtnost od moždanog udara je 4 puta veća kod žena sa AF, dok je kod muškaraca ona 2 puta veća u poredjenju sa pacijentima koji nemaju AF [55]. Vaskularna bolest takodje nezavisno povećava rizik od moždanog udara i smrti kod AF bolesnika, naročito u slučaju postojanja koronarne bolesti [56]. Studija koja je obuhvatala pacijente sa dijabetes melitusom je pokazala da oni koji imaju i AF imaju 60% veći rizik od smrtnog ishoda

nego bolesnici koji nemaju AF, a da se to naročito odnosi na smrtnost od srčanog popuštanja i moždanog udara [57].

Sveobuhvatno posmatrano, različite studije su pokazale da rizik od nastajanja AIMU kod bolesnika sa AF varira u zavisnosti od prisustva drugih faktora rizika i da oni nisu svi istog efekta. Uglavom se ističe da prethodni moždani udar ili TIA, starije životno doba, hipertenzija i strukturno srčano oboljenje predstavljaju važne prediktore rizika za nastanak AIMU kod bolesnika sa AF. Sa druge strane, podaci koji se odnose na uticaj pola i dijabetes melitusa kao i drugih podataka iz lične anamneze su manje konzistentni.

Pokazano je i da oko 20% bolesnika sa AF ima druge moguće uzroke AIMU kao što su karotidna stenoza, aterom luka aorte ili poremećaje koagulacije. Isto tako, pacijenti sa AF često imaju i lakunarne AIMU (koji najčešće nisu embolijski). Mogući su i slučajevi kada je uzrok nastanka AF koronarna ili hipertenzivna bolest srca, koje takodje mogu biti i uzrok AIMU, pri čemu je u ovom slučaju mehanizam nastanka AIMU različit od embolizacije iz leve pretkomore.

Studije su pokazale i da 13% bolesnika sa AF ima verifikovan tromb u levoj pretkomori [58]. Razlozi za primenu ultrazvučne dijagnostike kod bolesnika sa AF mogu biti svrstani u nekoliko kategorija: (i) procena veličine i funkcije srčanih komora kao i karakteristika perikarda i valvularne funkcije; (ii) identifikacija bolesnika koji su u povećanom riziku od pojave kardioembolijskih komplikacija (zbog prisustva trombnih masa). Smatra se da će svi bolesnici kod kojih se prvi put detektuje AF imati korist od primene transtorakalne ehokardiografije (TTE) pre svega u cilju procene leve pretkomore, sistolne funkcije leve komore, kao i analize morfologije i funkcije mitralne valvule [59]. U odredjenim slučajevima primenom transezofagealnog ehokardiografskog pregleda (TEE) mogu se dobiti dodatne informacije u vezi sa procenom karakteristika eventualno prisutnog tromba u levoj pretkomori kao i informacija neophodnih za sprovođenje kardioverzije [59]. SPAF studija (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) je ukazala na značaj koji TEE ima za predviđanje nastanka tromboembolijskih događaja [60]. Ova studija je uključila 786 bolesnika sa non-valvularnom AF i njeni rezultati su pokazali da je učestalost nastanka AIMU bila 3 puta veća kada je gust spontani eho kontrast bio prisutan kao i 3 puta veća kada je registrovana redukcija velociteta protoka leve pretkomore ili vidjena trombna masa u levoj pretkomori. Zaključak sprovedenih studija je i da je TTE

značajniji za dobijanje informacija vezanih za srčanu funkciju i anatomiju, dok je prednost TEE u detekciji eventualnog prisustva trombnih masa u levoj pretkomori [60,61].

Kada je u pitanju uticaj drugih oblika poremećaja srčanog ritma (izuzimajući AF), za sada u dostupnoj literaturi nema podataka koji bi nedvosmisleno ukazali na povezanost incidence AIMU sa nekim od tih poremećaja. Neke studije su ukazale na postojanje povezanosti ventrikularnih aritmija sa povećanim mortalitetom i češćom pojavom srčanog zastoja [62,63]. Smatra se da je međutim prognostički značaj ventrikularnih aritmija drugačiji ukoliko se one javljaju kod pojedinaca sa aterosklerozom. U nekim studijama je utvrđeno postojanje većeg rizika od nastanka AIMU kod bolesnika koji imaju ove aritmije i aterosklerozu, mada ta povezanost nije dosegla statističku značajnost [63]. U jednoj studiji je registrovana tendenca ka češćoj pojavi cerebrovaskularnih događaja kod starijih pacijenata sa bradikardijom (<60 otkucaja/min) ili AV blokom, dok povezanost atrijske tahikardije ili ventrikularnih aritmija sa pojavom AIMU nije nadjena [64]. Ispitivan je takodje i uticaj pretkomorskih ektopičnih impulsa (atrial ectopic beats – AEB) sa pojavom AIMU. Iako se AEB u principu smatra benignim fenomenom, od ranije je poznato da ovo može biti rani znak pojave srčane insuficijencije ili budućeg razvoja AF [65]. AEB je često povezan i sa dugotrajnom i ozbiljnom arterijskom hipertenzijom, asimptomatskom aterosklerozom kao i strukturnim srčanim defektima koji mogu dovesti do pojave embolizma. Naime, česta pojava AEB može biti posledica kalcifikacije mitralne valvule ili uvećanja leve pretkomore što može dovesti do veće učestalosti formiranja trombnih masa i posledične embolizacije [66]. Grupa švedskih autora je tako utvrdila postojanje povezanosti između česte pojave AEB (≥ 218 AEB/24h) sa povećanom incidencom pojave AIMU [67].

Prepoznavanje uticaja različitih faktora rizika je omogućilo kreiranje različitih modela za stratifikaciju rizika od nastanka AIMU sa ciljem da se olakša da se AF pacijent svrsta u određenu kategoriju radi odlučivanja o ordiniranju adekvatne terapije.

1.9 Terapijski pristup u lečenju atrijalne fibrilacije

Pristup lečenju atrijalne fibrilacije se sastoji iz dva aspekta: jedan predstavlja korekciju neadekvatnog srčanog ritma dok drugi podrazumeva prevenciju formiranja tromba i samim tim redukciju rizika od AIMU [13].

I) Za terapiju neadekvatnog srčanog ritma postoje različite strategije:

- usporavanje prekomerne brzine srčanog rada korišćenjem lekova sa ciljem lečenja simptoma i smanjenja opterećenja na kardiovaskularni sistem
- pokušaj vraćanja srčanog rada u normalan (sinusni) ritam korišćenjem medikamentozne terapije antiaritmicima
- kardioverzija – naglo resetovanje srčanog ritma, najčešće korišćenjem električne struje
- ablacija – trajno vraćanje u sinusni ritam pomoću hirurške blokade haotične atrijalne električne aktivnosti

II) Prevencija AIMU:

Preporuke su da bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom koji dobijaju antiaritmičnu takodje dobijaju i antitrombotičnu terapiju. Postoje različiti oblici ove terapije: antikoagulantna terapija (koja utiče na faktore koagulacije koji dovode do formiranja tromba npr. varfarin), antiagregaciona (koja ograničava agregaciju trombocita koji čine važan deo tromba npr. aspirin) i trombolitična terapija (koja razgrađuje već formirane trombe i ona se koristi u akutnoj terapiji a ne u smislu klasične prevencije AIMU) [68].

1.10 Kontrola srčanog ritma

Iako se aktuelne terapijske strategije fokusiraju na lekove koji su usmereni na proces koagulacije, u poslednje vreme se pojavljaju novi pristupi koji su usmereni na samu atrijalnu fibrilaciju i oni se odnose na kontrolu srčanog ritma i na prevenciju da tromboembolusi dodju do mozga.

1.10.1 Kontrola ritma

Dronedaron – je novi antiaritmik za bolesnike sa nepermanentnom atrijalnom fibrilacijom koji ima za cilj prevenciju ponovnog javljanja AF ili sniženje srčane frekvence. U kliničkim studijama koje su ispitivale ovaj lek pokazano je da on redukuje

incidencu smrti ili hospitalizacije kao posledice kardiovaskularnih događaja, u poredjenju sa placeboom [69].

1.10.2 Nefarmakološka kontrola srčanog ritma

Postoje brojne nefarmakološke metode koje utiču na neadekvatan srčani ritam:

- Električna kardioverzija: zaustavljanje neadekvatnog srčanog ritma se ostvaruje primenom električne struje na srce u tačno određenom trenutku srčanog ciklusa
- Radiofrekventna (RF) kateterska ablacija: minimalno invazivna procedura za korekciju neadekvatnog električnog puta u srcu
- Non-RF ablacija: otvorena hirurška ili minimalno invazivna procedura kojom se vrši korekcija neadekvatnog električnog puta u srcu
- Apendaža leve pretkomore: minimalno invazivna procedura koja prevenira formiranje tromba ili prevenira da oni napuste mesto formiranja u srcu. Studije su pokazale da je velika većina AIMU kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom posledica kardioembolizacije od tromba poreklom iz leve pretkomore

Do sada objavljeni rezultati ukazuju da je kateterska ablacija efikasnija od anti-aritmične terapije kada je u pitanju održavanje adekvatnog srčanog ritma [70].

1.11 Prevencija akutnog ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

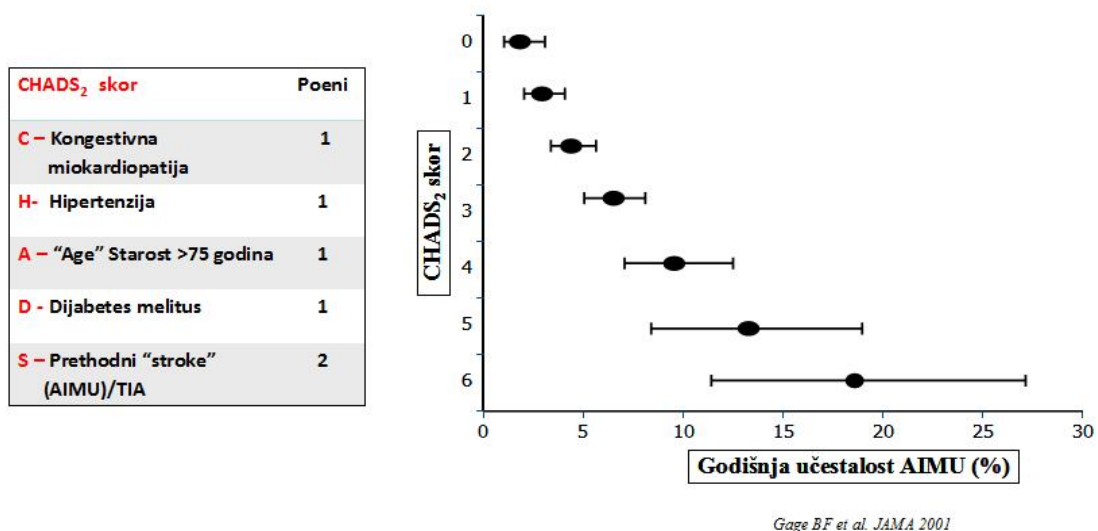
Kada se AF detektuje kod pacijenata neophodno je doneti odluku i uvesti preventivnu terapiju. Rizik od tromboembolizacije značajno varira u zavisnosti od različitih kombinacija komorbiditeta koji su povezani sa AF, pa su poslednjih godina razvijene različite stratifikacione šeme sa ciljem da se identifikuju oni pacijenti sa AF koji su pod povećanim tromboembolijskim rizikom. Sve ove stratifikacione šeme sadrže skorove čije se vrednosti određuju na osnovu prisustva različitih faktora rizika: AFI, SPAF, ACCP, Framingham, CHADS2 i CHA2DS2VASc skorovi [71]. Uprkos činjenici da ovi skorovi kao rezultat imaju različite proporcije pacijenata koji su klasifikovani u istu kategoriju, svi oni naglašavaju neophodnost da se identifikuju oni pacijenti koji bi mogli da imaju korist od profilaktičke terapije za kardioembolijski AIMU [55,72-74]. Takodje, svi vodiči

preporučuju uvođenje oralne antikoagulantne terapije (OAK) kod pacijenata sa AF koji su pod povišenim rizikom za AIMU.

Najznačajniji skorovi koji se danas koriste su:

CHADS₂ skor predstavlja jedan od najčešće korišćenih algoritama za određivanje rizika za nastanak kardioembolijskih ishoda. Izračunavanje vrednosti ovog skora bazirano je na dodavanju određenog broja poena njegovim komponentama. (Slika 2.) CHADS₂ skor je akronim od: C – kongestivna srčana insuficijencija, H – hipertenzija, A - starost > 75 godina, D - diabetes mellitus (za svaki od kojih se daje 1 poen), dok je S₂ prethodni AIMU ili TIA – za koje se daju 2 poena. Vrednost CHADS₂ skora od 0 predstavlja mali rizik za nastanak AIMU (kada se savetuje uvođenje Aspirina u terapiju ili neuvodjenje terapije), CHADS₂ skor = 1 predstavlja srednji (umereni) rizik (i tada se savetuje uvođenje Aspirina ili Varfarina u terapiju), dok u slučajevima kada je CHADS₂ skor ≥ 2 radi se o visokom riziku i tada je terapija izbora obavezno Varfarin [75].

Medjutim, često se navodi da je jedno od ograničenja ovog skora činjenica da on klasifikuje veliku proporciju pacijenata u kategoriju srednjeg rizika kao i da ima skromnu prediktivnu vrednost (c-statistika od približno 0.6) [53,73]. Drugim rečima, ovaj skor kategorizuje mnoge pacijente kao one sa nedovoljno visokim rizikom, uprkos činjenici da bi neki od njih imali značajniju korist od primene oralne antikoagulantne terapije umesto antiagregacije [75].



Slika 2. - Izračunavanje vrednosti CHADS₂ skora i stratifikovanje rizika od AIMU primenom ovog skora

CHA₂DS₂VASc skor je razvijen kao komplementarni skor, upravo zbog postojanja ovih ograničenja CHADS₂ skora. (Slika 3.) CHA₂DS₂-VASc skor je akronim od: C- kongestivna srčana insuficijencija; H – hipertenzija; D - diabetes mellitus, V- vaskularna bolest; A – starost 65-74 godina; Sc – pol (ženski pol) – koji svi dobijaju po 1 poen dok A - starost > 75 godina i S₂ – prethodni AIMU ili TIA – dobijaju po 2 poena. Ovaj skor uključuje sve najčešće faktore rizika i njegova upotreba se preporučuje od strane najnovijih vodiča [74,76-79]. Vrednost CHA₂DS₂-VASc skora od 0 se smatra malim rizikom od nastanka tromboembolijskog događaja, CHA₂DS₂-VASc skor = 1 predstavlja umeren (srednji rizik), dok CHA₂DS₂-VASc skor ≥ 2 označava visok rizik [75].

| CHA ₂ DS ₂ -VASc skor | Poeni |
|---|----------|
| C - Kongestivna bolest srca | 1 |
| H – Hipertenzija | 1 |
| A - "Age" Starost ≥75 god | 2 |
| D - Dijabetes melitus | 1 |
| S - Prethodni "stroke" (AIMU) / TIA | 2 |
| V - Vaskularna bolest (raniji IM, bolest perif.arterija ili aorte) | 1 |
| A - "Age" Starost - 65–74 god | 1 |
| S - "Sex" (Ženski pol) | 1 |

| Skor | Pacijenti (n=7329) | AIMU (%/god.) |
|------|--------------------|---------------|
| 0 | 1 | 0.0 |
| 1 | 422 | 1.3 |
| 2 | 1230 | 2.2 |
| 3 | 1730 | 3.2 |
| 4 | 1718 | 4.0 |
| 5 | 1159 | 6.7 |
| 6 | 679 | 9.8 |
| 7 | 294 | 9.6 |
| 8 | 82 | 6.7 |
| 9 | 14 | 15.2 |

Lip G et al. Chest 2010; Lip G et al. Stroke 2010; Camm J et al. Eur Heart J 2010; Hart RG et al. Ann Intern Med 2007

Slika 3. - Izračunavanje vrednosti CHA₂DS₂-VASc skora i stratifikovanje rizika od AIMU primenom ovog skora

Godine 2010. nakon postizanja internacionalnog konsenzusa, Evropsko udruženje kardiologa je objavilo vodič kojim je usvojen CHA₂DS₂VASc skor i predloženo da se on koristi kao sredstvo za dodatnu kategorizaciju rizika od nastajanja AIMU kod bolesnika koji imaju CHADS₂ skor manji od 2, da bi se osiguralo da će za ove bolesnike biti izabrana adekvatna terapija [75].

Studije su pokazale da bolesnici koji su kategorizovani kao oni sa malim rizikom korišćenjem CHA₂DS₂VASc skora su zaista bili pod malim rizikom, za razliku od stratifikacija koje su vršene korišćenjem drugih šema [78].

Sa druge strane, mnogi faktori rizika za AIMU su ujedno blisko povezani sa rizikom od krvarenja [80]. Takodje, antikoagulantna terapija nosi visok rizik za pojavu moždanog krvarenja te je potrebno izvršiti procenu koji pacijenti su u najvećem riziku. HAS-BLED skor ima za cilj da proceni rizik od krvarenja kod AF bolesnika i da na taj način takodje doprinese donošenju odluke o uvođenju adekvatne antitrombotične terapije. HAS-BLED je akronim od: H – hipertenzija; A – neadekvatna funkcija jetre/bubrega S – prethodni AIMU, B- prethodno krvarenje, L – labilne vrednosti PT INR-a, E – starost > 65 godina, D – upotreba lekova/droga – gde se svakom činiocu dodeljuje po 1 poen. Različite studije su analizirale uticaj ovog skora u proceni rizika od krvarenja kod različitih nezavisnih grupa bolesnika sa AF [78,81]. ESC vodič preporučuje korišćenje ovog skora kod procene rizika od krvarenja kod bolesnika sa AF, pri čemu se smatra da vrednosti skora od 3 i više ukazuju da postoji visok rizik od krvarenja [75]. (Slika 4.)

| HAS-BLED skor | Poeni |
|--|----------------|
| H - Hipertenzija | 1 |
| A - Abnormalna funkcija jetre i/ili bubrega | 1 ili 2 |
| S - "Stroke" (AIMU) | 1 |
| B - "Bleeding" (krvavljenje) | 1 |
| L - Labilni INR | 1 |
| E - "Elderly" (starost >65 god.) | 1 |
| D - "Drugs" (lekovi) ili alkohol | 1 ili 2 |

| HAS-BLED skor | Pacijenti | Krvavljenje na 100 pac.god. |
|---------------|-----------|-----------------------------|
| 0 | 798 | 1.13 |
| 1 | 1286 | 1.02 |
| 2 | 744 | 1.88 |
| 3 | 187 | 3.74 |
| 4 | 46 | 8.70 |
| 5 | 8 | 12.5 |
| 6 | 2 | 0.0 |
| 7 | 0 | - |
| 8 | 0 | - |
| 9 | 0 | - |

Pisters R et al. Chest. 2010; Camm J et al. Eur Heart J 2010

Slika 4. - Izračunavanje vrednosti HAS-BLED skora i stratifikovanje rizika od pojave intrakranijalne hemoragije primenom ovog skora

Smatra se da pravilna upotreba antitrombotične terapija smanjuje rizik za nastanak AIMU kod oko 2/3 pacijenata [82]. Studije su pokazale da upotreba antikoagulantne terapije smanjuje rizik od nastanka AIMU za 2/3, dok upotreba antiagregacione smanjuje taj rizik za 1/5 [83,84].

Uopšteno govoreći, smatra se da kada se radi o bolesnicima sa malim rizikom od AIMU potrebno je uvesti antiagregacionu terapiju ili ništa [75]. Sa druge strane, kod bolesnika sa srednjim i visokim rizikom za AIMU aspirin je pokazao samo skromnu efikasnost, naročito ako se uzme u obzir da ima sličan rizik za izazivanje velikog krvarenja kao i varfarin koji se preporučuje kod ove grupe bolesnika [85,86].

1.12 Antitrombotična terapija u primarnoj i sekundarnoj prevenciji i terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara

1.12.1 Primarna prevencija

Farmakološka primarna prevencija je najuspešnija u sprečavanju pojave AIMU kod bolesnika sa AF.

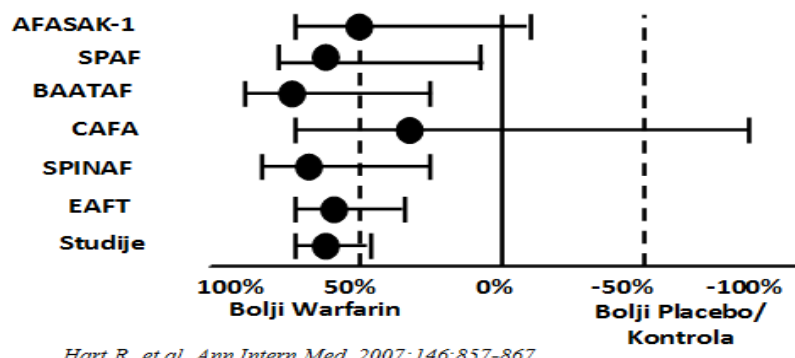
1.12.1.1 Antagonisti vitamina K (Varfarin)

Koagulacioni put predstavlja seriju enzimski kontrolisanih hemijskih reakcija koje kao finalni produkt imaju fibrin, nesolubilni protein koji se povezuje sa trombocitima prilikom formiranja tromba [87]. Varfarin kao i njegovi srodni molekuli koji sadrže 4-hidroksikumarin umanjuju koagulaciju krvi tako što dovode do inhibicije vitamin K epoksid reduktaze. Ona je enzim koji redukuje oksidovani vitamin K do redukovane forme, nakon njegove participacije u karboksilaciji više proteina koji učestvuju u koagulaciji krvnih proteina, a prvenstveno protrombina i faktora VII. Iz tog razloga se lekovi iz ove klase, pa tako i varfarin, nazivaju antagonistima vitamina K, jer inhibiraju njegovo dejstvo i na taj način ograničavaju produkciju 4 koagulantna proteina (faktori II, VII, IX i X).

Medjutim, varfarin ima uzak okvir koncentracije u krvi u kojoj je istovremeno i efikasan i bezbedan. Takodje, ova supstanca ostvaruje širok spektar interakcija sa hranom i drugim lekovima (jedan od njih je amiodaron koji predstavlja antiaritmik koji se koristi u terapiji AF) [88]. Savetovane dnevne doze unosa vitamina K za odrasle iznose 120 mikrograma (mcg) za muškarce, a 90 mcg za žene. Unosom odredjenih namirnica bogatih vitaminom K u većim količinama može se negativno uticati na efekte varfarina. U te namirnice spadaju: kelj, spanać, peršun, zelje, blitva, zeleni čaj itd. Sa druge strane neki napitci pojačavaju efekte varfarina čime mogu povećati rizik od pojave krvarenja npr. alkoholna pića, sok od brusnice i grejpfruta. Varfarin ima česte interakcije i sa brojnim lekovima. Postoje oni koji pojačavaju njegovo antikoagulantno dejstvo: amiodaron, aspirin, klaritromicin, klopidorel, diklofenak, dipiridamol, eritromicin, itrakonazol, metronidazol, omeprazol, simvastatin itd. Sa druge strane postoje i lekovi koji smanjuju efekte Varfarina: karbamazepin, oralni kontraceptivi, fenobarbiton, fenitoin, rifampicin itd. Iz svih ovih razloga održavanje varfarina unutar njegovog terapijskog okvira često je veoma izazovan proces.

Internacionalni normalizovani odnos (INR) predstavlja odnos između rezultata protrombinskog testa i standardnog protrombinskog vremena. Za bolesnike koji su na terapiji varfarinom ciljne vrednosti INR-a koje se preporučuju su 2.0 – 3.0. Ako su ove vrednosti < 2 postoji povećan rizik za formiranje tromba, dok u slučaju vrednosti > 3 pacijent je pod povećanim rizikom od krvarenja [17].

Studije su pokazale da je varfarin veoma efikasan u redukciji rizika od AIMU kod bolesnika sa AF i da u poredjenju sa ne-uzimanjem terapije varfarin smanjuje rizik od nastanka AIMU za 62-68%, a od smrtnog ishoda za 26-33% ne povećavajući pritom značajno rizik od nastanka velikog krvarenja. Ovo praktično znači da za svakih 1000 pacijenata lečenih varfarinom 31 AIMU će biti sprečen svake godine [83,89,90]. (Slika 5.)

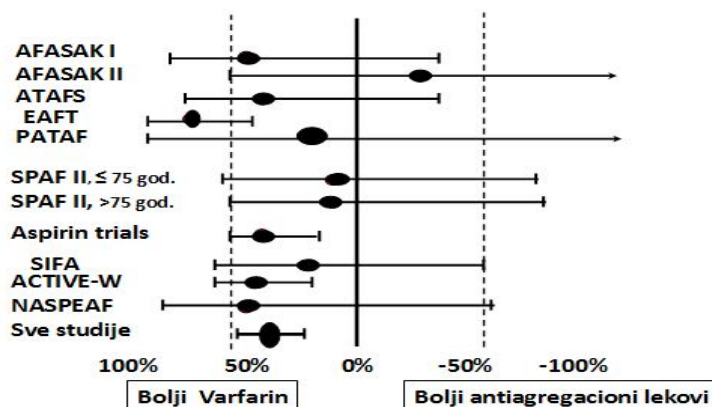


Hart R, et al. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-867.

Slika 5. – Varfarin vs. placebo u prevenciji AIMU kod bolesnika sa AF

Takodje, opservaciona studija Go i sar. koja je analizirala 11.500 pacijenata sa AF iz rutinske kliničke prakse je pokazala da je upotreba varfarina dovela do redukcije rizika od tromboembolijskih događaja (moždani udar i periferna embolizacija) za 39-60% kao i smrtnog ishoda za 31% u poredjenju sa bolesnicima koji su uzimali aspirin [91].

Sistemska analiza objavljenih studija je pokazala prednost varfarina u odnosu na primenu antiagregacionih lekova u primarnoj prevenciji AIMU [83]. (Slika 6.)



Hart R, et al. *Ann Intern Med.* 2007

Slika 6. – Varfarin vs. antiagregacioni lekovi u prevenciji AIMU kod bolesnika sa AF

Ostale studije su pokazale da je redukcija rizika od AIMU kod bolesnika sa AF koji dobijaju varfarin izmedju 26-66% [92,93]. Takodje, dokazano je da je varfarin efikasan u prevenciji i blagih i težih oblika AIMU [94].

Uprkos činjenici da mnogi dokazi nedvosmisleno ukazuju na povoljne efekte upotrebe varfarina u primarnoj prevenciji AIMU, u svetu je još uvek prisutna nedovoljna upotrebljenost varfarina u ovim slučajevima i veliki broj pacijenata sa AF i srednjim ili visokim rizikom od AIMU ne dobijaju adekvatnu antikoagulantnu terapiju i stoga ostaju pod visokim rizikom od AIMU [95]. Jedan od razloga je i činjenica da održavanje vrednosti INR-a unutar terapijskih može biti značajna poteškoća u korišćenju varfarina. Često se ističe da kliničke studije možda ne reflektuju realnu situaciju iz razloga što su u njima pacijenti često mnogo detaljnije i češće kontrolisani nego u rutinskoj kliničkoj praksi. Osim toga, kliničke studije često isključuju starije bolesnike kao i one sa povećanim rizikom od krvarenja [90]. Iako se danas varfarin preporučuje od strane brojnih evropskih vodiča kao prva linija terapije kod bolesnika sa AF koji imaju umeren ili visok rizik od AIMU [96], teškoće koje podrazumevaju redovno kontrolisanje vrednosti INR-a i neophodnost za čestim korekcijama doze varfarina predstavljaju značajan teret za mnoge pacijente.

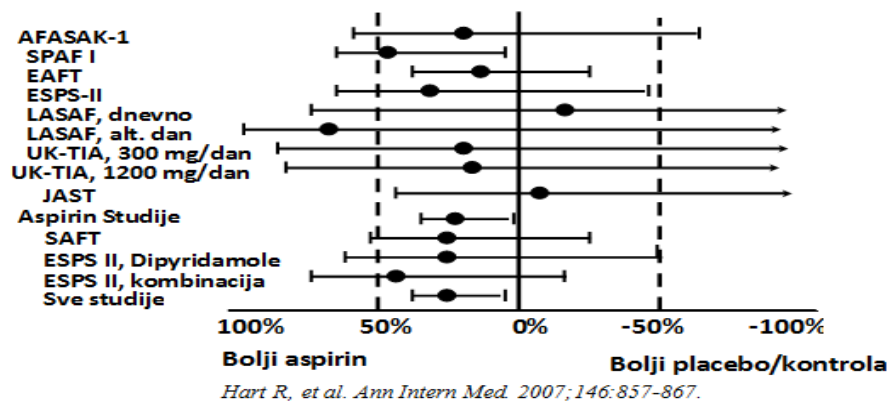
Nadalje, jedan od razloga za zadržku koja postoji u propisivanju varfarina u primarnoj prevenciji je i bojazan od razvoja akutnog hemoragijskog moždanog udara nastalog kao posledica uzimanja OAK. Prema podacima iz studija, kada je reč o nastanku ovih moždanih udara 70% predstavljaju intracerebralne hemoragije dok su u 30% slučajeva u pitanju subarahnoidalne hemoragije. Ističe se da se ovaj oblik moždanog udara u 3% slučajeva javlja u prvom mesecu od uvođenja OAK, da taj procenat pada na 0.8% mesečno do kraja prve godine lečenja, a potom na 0.3% mesečno u daljem toku uzimanja terapije. Ističe se i da uvećanje vrednosti INR-a za 1 povećava rizik od nastanka krvarenja za 42% [97].

Brojne studije su pokazale da je primena antikoagulantne terapije varfarinom kod bolesnika sa umerenim i visokim rizikom od AIMU i sa aspekta troškovi-korist značajno efikasnija u poredjenju sa ne-uzimanjem terapije ili terapijom aspirinom [38,98]. Jedna studija sprovedena u Velikoj Britaniji je pokazala da su troškovi lečenja moždanog udara u desetogodišnjem periodu skoro 4 puta veći nego desetogodišnji procenjeni troškovi korišćenja antikoagulantne terapije [99].

1.12.1.2 Aspirin

Aktuelni stav je da se primena aspirina preporučuje samo kod pacijenata sa niskim rizikom za AIMU kao i onih koji ne mogu uzimati varfarin [17].

Kod bolesnika sa AF primena aspirina redukuje rizik od nastajanja AIMU za oko 22% u poredjenju sa placebo. Za teške i onesposobljujuće moždane udare ova redukcija rizika je manja i iznosi oko 13% [83]. (Slika 7.)



Slika 7. – Aspirin vs. antiagregacioni lekovi u prevenciji AIMU kod bolesnika sa AF

Kliničke studije koje su direktno poredile aspirin sa varfarinom su pokazale da je varfarin značajno superiorniji, smanjujući rizik od nastanka AIMU skoro duplo u poredjenju sa aspirinom [100]. Nasuprot uobičajenom mišljenju da je aspirin bezbedniji od varfarina, studije su pokazale da aspirin u stvari povećava rizik od krvarenja i to naročito u gastrointestinalnom traktu [85].

1.12.1.3 Kombinacija antiagregacionih lekova

Klopidogrel je inhibitor agregacije trombocita, koji na taj način smanjuje rizik od nastanka tromboembolusa. ACTIVE-A studija je poredila kombinaciju klopidogrela i aspirina u odnosu na sam aspirin u prevenciji AIMU kod bolesnika sa AF kod kojih varfarin nije bilo moguće propisati. Ova studija je pokazala da je kombinacija klopidogrela i aspirina značajno smanjivala rizik od nastanka AIMU kod bolesnika sa AF ali je bila i povezana za značajno većim rizikom od nastanka velikog krvarenja [101].

1.12.2 Primena preventivne terapije i komplijansa

Uprkos činjenici da je pokazano da je nedovoljna upotreba antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AF povezana sa značajno većom verovatnoćom nastaka tromboembolijskih događaja, a da sa druge strane rizik od nastanka krvarenja nije značajno povećan [95], brojni autori navode da je antikoagulantna terapija ipak nedovoljno i neadekvatno u upotrebi u današnje vreme [102,103]. Jedno od obrazloženja koje se navodi jeste pre svega postojanje poteškoća kada je u pitanju održavanje vrednosti INRa unutar terapijskih [104], ali i postojanje zabrinutosti lekara u vezi sa rizicima od nastanka krvarenja, naročito kada je reč o starijoj populaciji [105].

U jednoj studiji koja je sprovedena u sedam evropskih zemalja pokazano je da je samo 8.4% AF pacijenata koji su doživeli moždani udar prethodno bilo na antikoagulantnoj terapiji i da ova proporcija pada za 4% sa svakom godinom starosti pacijenata [37]. Analiza podataka iz naučne literature je navela da je samo 15-44% pacijenata kod kojih je za to postojala indikacija u stvarnosti dobijalo varfarin u primarnoj prevenciji AIMU [106]. Jedna švedska studija je pokazala da uprkos činjenici da je više od 94% lekara navelo da su pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom pod povećanim rizikom od pojave tromboembolije kao i da je potrebno da oni dobijaju antikoagulantnu terapiju, u praksi samo 40% pacijenata je u stvari bilo na terapiji varfarinom u primarnoj prevenciji AIMU. Jedan od značaja rezultata ove studije je upravo naglašavanje te diskrepance koja često postoji između vodiča i realne kliničke prakse [107]. Sa druge strane, podaci iz nekih drugih krajeva Evrope su pokazali da je proporcija pacijenata sa AF koji su lečeni varfarinom u primarnoj prevenciji oko 54-61%. Objašnjenje za ovo je nadjeno u tome da se u nekim krajevima sveta preporuke iz vodiča uspešnije primenjuju [95]. Ako se uzme u obzir da izveštaji najčešće navode da je oko 50% pacijenata sa AF na terapiji varfarinom u primarnoj prevenciji [108] i da ti pacijenti uglavnom imaju neefikasne ili nebezbedne nivoe varfarina u krvi u skoro polovini vremena [109], procenjuje se da samo 25% AF pacijenata u stvari dobija adekvatan tretman za redukciju rizika od nastanka moždanog udara. Situacija se dodatno pogoršava ako se uzme u obzir da su procene eksperata da samo 50% bolesnika sa AF je u stvari dijagnostikovano. Kao konačni

zaključak se dobija da samo 1/5 svih AF pacijenata u stvari dobija adekvatnu i efikasnu antikoagulantnu terapiju u bilo kom trenutku vremena.

Takodje, mnogi pacijenti smatraju da je neophodnost čestih kontrola i praćenja vrednosti INR-a kao i posledičnih prilagodjavanja doze leka opterećujuća i često propuštaju kontrole. Neke studije su navele da pacijenti uspevaju da održe ciljane vrednosti INRa 56% vremena, da je ta vrednost u 30% iznad a u 14% vremena ispod adekvatnih vrednosti [109]. Analize su pokazale i da u situacijama kada pacijenti nisu često i redovno kontrolisani, što je uglavnom slučaj u rutinskoj kliničkoj praksi, njihove vrednosti INRa su češće izvan ciljanih okvira u poredjenju sa rezultatima bolesnika koji su predmet kliničkih studija i kod kojih su kontrole i potrebna prilagodjavanja doze daleko češća i adekvatnija [110].

Jedna od pojava koja je široko rasprostranjena jeste i oklevanje lekara sa uvođenjem varfarina kod starije populacije, sa obrazloženjem postojanja pitanja bezbednosti, iako postoje dokazi koji ukazuju na brojne prednosti ove terapije čak i kod starijih tj. da je incidenca nastanka AIMU u populaciji bolesnika starijih od 75 godina niža kod onih koji su prethodno uzimali varfarin u poredjenju sa onima koji su bili na aspirinu, a da pritom rizik od krvarenja nije povišen [111]. Pojedini autori ističu da uprkos ovim nalazima mnogi lekari i dalje precenjuju rizik od krvarenja izazvanog varfarinom a podcenjuju njegov značaj u prevenciji nastanka AIMU. Sa druge strane, oni precenjuju pozitivan uticaj aspirina a podcenjuju njegov uticaj na rizik od nastajanja krvarenja [105,112,113]. I kao posledica toga brojni stariji pacijenti koji su pogodni u stvari ne dobijaju adekvatnu terapiju za prevenciju AIMU [102].

Kao jedno od objašnjenja se ističe da brojni lekari smatraju da je rizik od nastanka krvarenja kod starijih veći i iz razloga što su oni skloniji padovima i posledičnom nastanku velikih krvarenja. Jedna studija je pokazala i da, u slučaju da je pacijent imao neko krvarenje u prethodnih 90 dana za koje lekar zna, verovatnoća da će mu biti prepisan varfarin je značajno manja nego u slučaju odabira terapije pre nego što se krvarenje dogodilo. Dok sa druge strane činjenica da će takav pacijent u tom slučaju ipak imati veću verovatnoću nastanka moždanog udara zbog toga što antikoagulantna terapija nije propisana sa ciljem prevencije AIMU neće značajno uticati na to da se pacijentu ipak prepíše varfarin u datoj situaciji [114]. Postoje dve teorije koje nude objašnjenje za ovaj

fenomen: (i) veliko krvarenje predstavlja značajan događaj koji podsvesno kod lekara može stvoriti utisak da se ove pojave javljaju češće nego što je to slučaj u realnosti [115]; (ii) kod donošenja odluka ljudi imaju sklonost da izaberu opciju zbog koje je manja verovatnoća da će kasnije zažaliti – iz tih razloga ideja da će prepisivanjem varfarina pacijentima povećati rizik od nastanka krvarenja lekarima je manje privlačna nego da nepropisivanjem doprinesu verovatnoći nastanka AIMU [116]. Druga studija je uključila set pitanja u vezi sa antikoagulantnom terapijom koja su bila postavljana i lekarima i pacijentima. Nakon što im je detaljno objašnjeno kakvi su rizici od nastanka krvarenja, 74% pacijenata je bilo voljno da uzima varfarin u slučaju da će 1 moždani udar biti sprečen kod 100 pacijenata u naredne 2 godine, dok je u istoj situaciji 38% lekara bilo voljno da prepíše varfarin u toj situaciji. Ista studija je pokazala i da je 85% pacijenata bilo spremno da prihvati više od 10 krvarenja kod 100 pacijenata u naredne dve godine, dok je u grupi lekara ta proporcija bila 45%. Ova studija je dovela i do izvesnih zaključaka: (i) da bi više AF pacijenata dobijalo preventivnu antikoagulantnu terapiju za AIMU ukoliko bi bili adekvatno informisani i uključeni u donošenje odluke o njihovoj terapiji; (ii) sami pacijenti pridaju veću važnost izbegavanju pojave moždanog udara nego izbegavanju nastanka krvarenja, u poredjenju sa lekarima, gde je situacija obrnuta.

1.12.3 Terapija u akutnoj fazi moždanog udara

1.12.3.1 Intravenska trombolitička terapija

Intravenska tromboliza (IVT) je jedina odobrena terapija za lečenje bolesnika sa AIMU u vremenskom okviru od 4.5 časova od trenutka nastanka tegoba i ona značajno povećava proporciju bolesnika koji ostaju bez neurološkog deficita nakon 3 meseca [117,118]. Glavne indikacije za primenu IVT su: (i) simptomi AIMU sa jasno poznatim trenutkom javljanja koji se dogodio između 3 i 4.5 sata pre primene IVT; (ii) akutno nastali neurološki deficit za koji se očekuje da će dovesti do razvoja dugoročne onesposobljenosti bolesnika; (iii) non-contrastni CT pregled koji nije pokazao postojanje hemoragije ili već vidljive ishemije u moždanom parenhimu. Kontraindikacije i mere opreza za primenu ove terapije su već ranije opisane [117,119 -124]. Bolesnici koji ne

ispunjavaju kriterijume za primenu IVT se leče konzervativnom terapijom, prema preporukama iz vodiča [117, 119-124].

Zbog starenja evropske populacije kao i jasnih podataka o efikasnosti primene ove terapije kod bolesnika sa AIMU, uključujući i one starije od 80 godina [125,126], očekuje se da će proporcija tromboliziranih bolesnika koji imaju AF sve više rasti u budućnosti. U praksi, mnogi AF bolesnici ne mogu biti lečeni sa IVT zato što im je PT INR pri prijemu ≥ 1.7 . Očekuje se da oni koji mogu biti lečeni ovom terapijom imaju povišen rizik od nastanka hemoragijske transformacije, naročito ako uzimaju antiagregacionu terapiju ili imaju povišene vrednosti INR-a ali koje su u dozvoljenim granicama za primenu IVT [127]. Osim toga, kako se AF češće javlja kod starijih bolesnika, prevalenca subkliničkih promena na mozgu (npr. promene u beloj masi, „nemi infarkti“ ili mikrokrvarenja) koje mogu biti predispozicija za krvarenje je visoka. Ove promene mogu i ne moraju biti povezane sa postojanjem i kognitivnih oštećenja [128].

Kada je u pitanju efekat primene IVT kod bolesnika koji uzimaju OAK, rezultati do sada objavljenih studija se razlikuju. Studija Xian i sar. je uključila 23.437 bolesnika koji su primili IVT, od čega je njih 1802 (7.7%) uzimalo varfarin. Zaključeno je da ne postoji statistički značajna razlika između primene IVT i pojave simptomatske intracerebralne hemoragije (sICH) kod bolesnika na varfarinu (čiji je INR bio ≤ 1.7) u poredjenju sa onima koji nisu uzimali OAK [129]. Rezultati ove studije se slažu sa nalazima nekih studija [130-132], dok su određene studije (uključujući i 2 meta-analize) dobile suprotne rezultate tj. da je rizik od pojave sICH kod ovih bolesnika veći [133-136].

Podaci o efikasnosti primene IVT u terapiji AIMU kod bolesnika sa AF još uvek nisu dostupni u širokom obimu jer do sada nije bilo mnogo studija koje su se bavile analizom pitanja da li AF bolesnici sa AIMU imaju značajniju korist od primene IVT u poredjenju sa ne-tromboliziranim bolesnicima. Kada je reč o randomizovanim kliničkim studijama vezanim za primenu IVT kod AIMU, kliničke karakteristike pri prijemu kao i ishodi AIMU kod AF bolesnika su prikazani detaljnije samo u nekoliko studija [125,137,138]. Međutim, njihovi rezultati su različiti: jedni pokazuju ne-signifikantni trend ka primeni placebo u ECASS III studiji [137], drugi ka primeni IVT u IST-3 studiji [125] i poslednji nisu potvrdili postojanje razlike u primeni ili ne-primeni IVT -NINDS studija [138]. Dve studije su detaljnije analizirale kliničke karakteristike pri prijemu kao i ishode AIMU kod

bolesnika sa AF (kako tromboliziranih tako i ne-tromboliziranih) [139,140]. VISTA studija, koja je obuhvatila 1631 AF bolesnika sa AIMU, je detaljnije analizirala njih 639 koji su primili IVT. Nadjeno je da postoji jasna korist od primene IVT [139]. Druga, retrospektivna studija je poredila 22 AF bolesnika koji su primili IVT sa 44 AF bolesnika koji nisu primili ovu terapiju, i nadjeno je da postoji povezanost sa povoljnim ishodom kod onih koji su primili IVT [140].

1.12.4 Antikoagulantna terapija u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

Uvodjenje antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AF koji su doživeli AIMU u stvari predstavlja sekundarnu prevenciju (s obzirom da nema dokaza da ova terapija vrši rekanalizaciju). U pogledu uvođenja ove terapije u akutnoj fazi moždanog udara medju ekspertima postoje neslaganja u vezi sa:

- 1) trenutkom započinjanja i trajanja lečenja antikoagulatnim lekovima
- 2) načinom davanja antikoagulantnih lekova (parenteralno/peroralno)
- 3) sigurnošću terapije
- 4) uticajem težine moždanog udara na odluku o antikoagulantnoj terapiji
- 5) o tome koliki je uticaj veličine infarkta na prvom CT-u na odluku o terapiji
- 6) postupkom „premošćavanja“ sa niskomolekularnim heparinima

Za sada ne postoji nijedna randomizovana, kontrolisana studija uradjena na dovoljno velikom broju bolesnika koji su tretirani antikoagulantnom terapijom u prvih 12 sati od početka bolesti koja bi opravdala primenu ove terapije u ranoj fazi AIMU. Iz ovih razloga, a i zbog visokog rizika, aktuelni stav je da se rana primena antikoagulatnih lekova u lečenju AIMU ne preporučuje [141-143].

Cochrane analiza koja se bavila pregledom rezultata 24 studije koje su obuhvatile 23.748 bolesnika, gde je testirana primena frakcioniranog heparina, heparinoida, niskomolekularnih heparina, oralne antikoagulantne terapije i inhibitora trombina, došla je do sledećih zaključaka [144]:

1. ne postoje dokazi da rana antikoagulantna terapija smanjuje letalitet i stepen invaliditeta kod bolesnika sa AIMU
2. antikoagulantna terapija sprečava manji broj rekurentnih AIMU (OR 0.76; 95% CI 0.65-0.88) ali je takodje uzrok povećanja broja sICH (OR 2.55; 95% CI 1.95 - 3.33)
3. antikoagulantna terapija smanjuje učestalost plućne embolije, ali je ova korist manja u odnosu na povećanje učestalosti ekstrakranijalnih krvarenja
4. postojeći podaci ne podržavaju rutinsku upotrebu ni jednog do sada dostupnog antikoagulansa u lečenju AIMU i nije identifikovana ni jedna grupa bolesnika koja ima jasnu korist od AK terapije u lečenju AIMU u akutnoj fazi
5. aspirin je efikasan i siguran antitrombotičan lek u akutnoj fazi AIMU.

Sa druge strane, neki autori su mišljenja da kod određenih bolesnika rana primena antikoagulantne terapije može biti indikovana i u ranoj fazi AIMU, s obzirom da u ovom slučaju korist nadmašuje rizik [145]. Reč je o bolesnicima sa veštačkim valvulama, trombotičnom masom u srcu, valvularnom atrijalnom fibrilacijom i teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom. U ovim slučajevima terapija se ne sme uključiti pre CT ili MR pregleda mozga kako bi se isključilo postojanje intracerebralne hemoragije i verifikovala veličina ishemije (s obzirom da veliki AIMU predstavlja, zajedno sa hipertenzijom, najznačajniji faktor rizika za hemoragijsku transformaciju ili simptomatsku hemoragiju). Medju ekspertskim mišljenjima postoje različiti stavovi. Hankey navodi da je najčešća empirijska praksa da se bolesnici sa AF i novim AIMU odmah leče sa 300mg aspirina, a zatim se u zavisnosti od navedenih faktora (veličine infarkta, HTA, CT nalaza, starosne dobi) izmedju 3. i 14. dana bolesti počinje profilaksa sa 5mg varfarina do postizanja INR 2.0 [146]. Hart navodi da, s obzirom na činjenicu da se sekundarna hemoragijska transformacija najčešće dešava posle 12h do 4 dana, započinjanje uvođenja OAK je najčešće 2-3 dana posle nastanka AIMU da bi se terapijski efekat leka postigao 7. do 10. dana bolesti. CT endokranijuma pre uvođenja varfarina treba uraditi ukoliko dodje do kliničkog pogoršanja, ukoliko je infarkt veliki ili je prisuta glavobolja, a ukoliko je evidentno postojanje značajne hemoragije uvođenje varfarina treba odložiti za jednu nedelju [147]. Caplan ističe neophodnost sagledavanja rizika od ranog recidiva AIMU ukoliko se antikoagulatna terapija ne primeni (taj rizik zavisi od: broja ranih embolijskih

dogadjaja, promena na zaliscima, prisustva atrijalnih ili aurikularnih trombotičnih masa, veličine pretkomore, funkcije komore, ejeckione frakcije, faktora krvi) kao i, sa druge strane, sagledavanja rizika od razvoja simptomatske intracerebralne hemoragije prouzrokovane antikoagulantnom terapijom [148].

Kod bolesnika sa AIMU izazvanih atrijalnom fibrilacijom rizik od ranog rekurentnog AIMU (novog embolijskog AIMU u prve dve nedelje) je veći nego kod bilo koje druge etiologije AIMU i iznosi 0.1 – 1.3% dnevno. Međutim, postavlja se pitanje kada je potrebno uključiti profilaktičnu antikoagulantnu terapiju kod ovih bolesnika. Kod njih je CHADS₂ skor minimum 2 što predstavlja apsolutnu indikaciju za primenu antikoagulantne terapije. Sa druge strane, u ovom periodu je i rizik od nastanka hemoragijske transformacije infarkta najveći. Ova transformacija može biti vrlo masivna i praćena značajnim kliničkim pogoršanjem kada je reč o simptomatskoj hemoragiji. IST studija je pokazala da korišćenje srednjih doza heparina (12.500 jedinica dva puta dnevno) koja je ordinirana 48h posle nastanka AIMU povećava verovatnoću nastanka hemoragijske transformacije i kod bolesnika sa AF i kod onih koji AF nemaju [149]. Još jedna studija je pokazala da primena i.v. heparina povećava verovatnoću pojave simptomatske intracerebralne hemoragije sa 1.4 to 6.2% [150]. Iako, sa druge strane, postoje i studije koje su pokazale da se pojava hemoragijske transformacije značajno ne povećava sa korišćenjem antikoagulantne terapije, zamerke su da su one uglavnom bile male i ne-randomizovane [151]. Revijalni radovi koji su se bavili analizom korišćenja heparina u akutnoj fazi AIMU su došli do zaključka da njegova primena ipak dovodi do povećanja učestalosti hemoragijske transformacije [144,152].

Smatra se da se povećan rizik od nastanka hemoragijske transformacije odnosi, pre svega, na bolesnike starije od 75 godina, ženski pol, koji istovremeno uzimaju i antitrombocitne lekove (aspirin, klopidogrel) ili nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL). Takođe, podaci u ličnoj anamnezi o postojanju nekontrolisane hipertenzije, kao i prethodnih cerebrovaskularnih bolesti, prethodne ishemijske bolesti srca ili infarkta miokarda, kao i eventualni podaci o postojanju prethodnog krvarenja doprinose češćoj pojavi hemoragijske transformacije tj. intracerebralne hemoragije (ICH).

Meta analize su pokazale da uključivanje antikoagulatne terapije rano nakon AIMU nesignifikantno smanjuje učestalost kardioembolijskih AIMU ali povećava učestalost

intrakranijalnih krvavljenja [83]. S obzirom da je takodje pokazano i da u ranoj fazi AIMU ne postoji značajna razlika u efikasnosti antikoagulatne terapije i aspirina, aktuelan stav koji postoji u vodičima je da se rano lečenje započne aspirinom a uključivanje antikoagulatne terapije se vrši dve nedelje nakon početka AIMU [141-143].

1.12.5 Kliniča praksa

U SAD i Kanadi se heparin koristi u rutinskoj kliničkoj praksi. U ispitivanju na uzroku neurologa iz ovih zemalja konstatovano je da velika većina i dalje upotrebljava intravenski heparin u sekundarnoj prevenciji AIMU kod bolesnika sa AF (SAD 88%, Kanada 84%) [153].

U Nemačkoj se često koristi iv heparin, s time što postoje i varijacije u ovoj primeni tj. tzv. "personalizovana terapija za pojedinačnog bolesnika" koja se bazira pre svega na fiziološkim principima a ne na rezultatima randomizovanih studija. Smatra se da odluku o lekovima sekundarne prevencije, vremenu započinjanja kao i vrsti AK terapije treba doneti na osnovu karakteristika svakog pojedinačnog bolesnika i kliničkih karakteristika koje evaluiraju odnos rizika od embolizacije i rizika od krvarenja [154].

U Velikoj Britaniji se i.v. heparin praktično ne koristi u terapiji AIMU [155].

Analizom preporuka i kliničke prakse koja postoji u svetu, zaključak je da rana sekundarna prevencija kod bolesnika sa AF i AIMU počinje sa aspirinom i nastavlja se sa antikoagulantnom terapijom. Nedoumice koje postoje se odnose na trenutak u kome se započinje sa antikoagulantnom terapijom kao i u kojoj formi (da li peroralna ili parenteralna).

Varfarin inhibira sintezu vitamin K zavisnih koagulacionih faktora u jetri: II, VII, IX i X ali i antikoagulantnih proteina C i S. Svaki od ovih faktora ima različito vreme poluraspada: faktor II 60h, faktor VII 4-6h, faktor IX 24h, faktor X 48-72h, protein C i S 8 i 30h. Iz tih razloga se smatra da je neophodno da prodje najmanje 3-4 dana da počne delovanje varfarina. Ono što se ističe je da varfarin smanjuje aktivnost antikoagulantnih proteina C i S, tako da ubrzo posle uzimanja ovog leka može da se javi tranzitorno hiperkoagulabilno stanje. Odnosno, varfarin inicijalno izaziva sniženje proteina C čime se

privremeno povećava koagulabilnost, da bi posle izvesnog vremena došlo do smanjenja aktivnosti ovih prokoagulantnih faktora.

Iz ovih razloga, uvođenje oralne antikoagulantne terapije često podrazumeva sprovođenje tzv. terapije premošćavanja („bridžing terapija“). Ona praktično podrazumeva da se uvedu niskomolekularni heparini u terapijskim dozama po kg tt kombinovano sa varfarinom. Preporuke su da, dok se čeka postizanje terapijskog nivoa oralne antikoagulantne terapije, za to vreme u cilju sekundarne prevencije novih embolijskih događaja treba započeti lečenje i.v. heparinom ili subkutanom (s.c.) niskomolekularnim heparinima (LMWH) koji predstavljaju sigurniji i bezbedniji metod u poredjenju sa i.v. heparinom i omogućavaju ranije otpuštanje kući [156]. Ovaj stav se odnosi na preporuku sprovođenja „bridžing“ terapije kod bolesnika sa visokim rizikom od pojave tromboembolijskih događaja dok se njeno uvođenje kod bolesnika sa umerenim rizikom od tromboembolizma niti preporučuje ni ne-preporučuje već se smatra da donošenje odluke mora biti bazirano na individualnim karakteristikama svakog pacijenta [157].

1.13 Novi terapijski koncepti

Praktična i registrovana ograničenja aspirina, kao i oralnih antikoagulanasa a naročito varfarina su uticala na ograničenje u njihovoj primeni u prevenciji AIMU. Postojanje ovih ograničenja je dovelo do pokretanja brojnih istraživanja u cilju pronalaska alternativnih terapija.

Smatra se da bi “idealni antikoagulans” trebalo da ima sledeća svojstva: (i) da bude efikasan kao varfarin; (ii) da ima širi terapijski prozor; (iii) da bude bezbedan za primenu kod širokog spektra pacijenata, ovo se naročito odnosi na stariju populaciju kao i na populaciju bolesnika koji su „visoko rizični“ – kao što su bolesnici koji su doživeli AIMU; (iv) da pokazuje malu tendenciju ka interakciji sa drugim lekovima i hranom; (v) da ne zahteva česte kontrole i korekcije doze; (vi) da bude jednostavan za upotrebu i doziranje [158].

Proces formiranja tromba predstavlja komplikovanu kaskadu bioloških reakcija koja ostavlja prostor za uticaj na njegove različite komponente kreiranjem novih lekova. Do

sada je najviše napretka ostvareno kada su u pitanju supstance koje utiču na komponentne puta koagulacije, pre svega faktor Xa koji je uključen u amplifikaciju prokoagulacionog odgovora kao i trombin koji omogućava finalni korak u procesu formiranja tromba [158].

1.13.1 Xa inhibitori

Prokoagulacioni Xa faktor nema mnogo funkcija van sistema za koagulaciju i zbog toga predstavlja idealnu metu za delovanje potencijalnih novih antikoagulanasa. Xa inhibitorni faktor vrši inhibiciju stvaranja trombina, ali dozvoljava postojećem trombinu da vrši svoju vitalnu ulogu u procesu koagulacije [158].

1.13.1.1 Oralni Xa inhibitori

Aktuelno postoji nekoliko oralnih Xa inhibitora koji su u odmaklom stadijumu razvoja i ispitivanja: rivaroxaban, apixaban i edoxaban.

Rivaroxaban – klinička studija koja se bavila ispitivanjem dejstva rivaroxabana je bila ROCKET AF. To je bila randomizovana, dvostruko slepa studija koja je poredila bezbednost i efikasnost rivaroxabana 20mg u dozi od jedanput dnevno u poredjenju sa varfarinom u prevenciji AIMU kod oko 14.000 AF pacijenata sa visokim rizikom od AIMU. Ova studija je pokazala da su pacijenti lečeni rivaroxabanom imali podjednak rizik za nastanak AIMU i sličan rizik od nastanka krvarenja kao i pacijenti koji su uzimali varfarin [159].

Apixaban – studija AVERROES je poredila efekte apixabana u poredjenju sa aspirinom kod 5.599 AF bolesnika i zaustavljena je u ranoj fazi jer je pokazala da je apixaban povezan sa značajnim smanjenjem rizika od nastanka AIMU u poredjenju sa aspirinom. ARISTOTLE studija je poredila efekte apixabana sa varfarinom kod 18.000 AF bolesnika. Ova studija je pokazala da je apixaban bio superiorniji od varfarina u prevenciji AIMU ili sistemske embolizacije, takodje da je u manjoj meri izazivao krvarenja i da je rezultirao sniženjem mortaliteta [160].

1.13.2 Inibitori trombina

Dabigatran – vrši direktnu inhibiciju efekta trombina i blokira finalni korak koagulacione kaskade u kojoj se vrši konverzija fibrinogena u fibrin. RE-LY studija je poredila bezbednost i efikasnost dabigatana (oralne doze koje se uzimaju dva puta dnevno) u poredjenju sa varfarinom. Niža doza je bila povezana sa verovatnoćom nastanka AIMU koja je odgovarala onoj koja je vidjena kod bolesnika na varfarinu, ali sa manjom verovatnoćom od nastanka velikog krvarenja. Sa druge strane, veća doza je dovodila do značajne redukcije verovatnoće nastanka AIMU u poredjenju sa varfarinom dok je rizik od nastanka velikog krvarenja bio sličan [161].

Subanalize svih prethodno navedenih studija su pokazale sličnu efikasnost i bezbednost ovih lekova i u sekundarnoj prevenciji bolesnika sa AIMU.

1.14 Vodiči

Aktuelno postoji nekoliko vodiča koji sadrže preporuke za lečenje bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i za primarnu prevenciju moždanog udara (npr. ESC 2010, NICE 2006 itd.)

ESC vodič iz 2010. je dosta rasprostranjen. I ovaj kao i drugi vodiči koji postoje ukratko navode da bi: pacijenti sa srednjim ili visokim rizikom od nastanka moždanog udara trebalo da budu lečeni antikoagulantnom terapijom (kakav je varfarin), dok se aspirin preporučuje samo kod bolesnika sa malim rizikom od nastanka AIMU.

American Heart Association (AHA) vodič za rano lečenje 2007

„Urgentno davanje antikoagulantnih lekova pacijentima sa AIMU sa ciljem preveniranja ranog recidiva, sprečavanja neurološkog pogoršanja ili poboljšanja ishoda AIMU se ne preporučuje. (Class III, Level A).“ [123].

„Urgentno davanje antikoagulantnih lekova se ne preporučuje bolesnicima sa umerenim i teškim AIMU zbog povećanog rizika od ozbiljnih intrakranijalnih hemoragijskih komplikacija. (Class III, Level A).“ [123].

European Stroke Organisation (ESO) 2008.

„Preporučuje uzimanje per os koagulantnih lekova (INR 2.0-3.0) posle AIMU koji je udružen sa AF. (Class I, Level A).“ [141].

„Oralni antikoagulantni lekovi se ne preporučuju kod pacijenata sa gastrointestinalnim krvarenjem, nekontrolisanom epilepsijom, sklonošću ka padanju, teškoćama u komplijansi ovih lekova. (Class III, Level C).“ [141].

„Starost pacijenta (odmakla) nije sama po sebi kontraindikacija za oralne antikoagulanse. (Class I, Level A).“ [141].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2008.

„Antikoagulantne lekove ne bi trebalo rutinski primenjivati u terapiji AIMU.“ [162].

„Bolesnici sa AF i AIMU sa značajnim neurološkim deficitom, u prve dve nedelje bolesti treba da se leče sa 300mg aspirina, posle čega treba uvesti antikoagulantnu terapiju.“ [162].

American Heart Association (AHA) vodič za sekundarnu prevenciju AIMU 2011.

„Preporučuje se davanje vitamin K antagonista (ciljani INR 2.5 (od 2.0-3.0)) pacijentima sa AIMU ili TIA i paroksizmalnom ili permanentnom AF. (Class I, Level A).“ [163].

Medjutim, ne postoje činjenice koje bi dale odgovor na pitanje o optimalnom vremenu za započinjanje oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AF posle AIMU ili TIA.

„Za bolesnike sa AF koji su dobili AIMU ili TIA i pored uzimanja antikoagulatne terapije, sa terapijskim INR, ne postoje dokazane činjenice koje bi opravdale povećanje doze antikoagulatnog leka ili dodavanje antiagregacionog leka u svrhu profilakse od recidiva ishemijskog događaja. Takodje, obe ove strategije značajno povećavaju rizik od krvarenja.“ [163].

„SPORTIF studija (Stroke Prevention using an Oral Thrombin inhibitor in Atrial Fibrillation Study): bolesnici sa AF i prethodnim AIMU ili TIA koji su lečeni kombinacijom aspirina i varfarina su bili u značajno većem riziku od velikog krvarenja (1.5% godišnje sa varfarinom i 4.95% godišnje sa varfarinom i aspirinom zajedno, $p=0.004$), a bez smanjenja ishemijskih događaja.“ [163].

American Hearth Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) preporuke iz 2012. godine

- 1., Varfarin (Class I, Level A), dabigatran (Class I, Level B), apixaban (Class I, Level B) i rivaroxaban (Class IIa, Level B) su indikovani za prevenciju prvog i rekurentnog AIMU kod bolesnika sa non-valvularnom AF. Izbor antitrombotične terapije treba da bude individualan i odluka donesena na osnovu faktora rizika, troškova, tolerabilnosti, preferencija bolesnika, mogućih interakcija medju lekovima i ostalih kliničkih karakteristika, uključujući i vremenski period u kome je INR bio u terapijskim granicama u slučaju da je bolesnik bio na terapiji varfarinom.“ [124].
- 2., Dabigatran 150mg dva puta dnevno je efikasna alternativa za varfarin za prevenciju prvog kao i rekurentnog AIMU kod bolesnika sa non-valvularnom AF u slučaju da imaju još minimum jedan dodatni faktor rizika i kod kojih je klirens kreatinina $CrCl > 30\text{ml/min}$ (Class I, Level B).“ [124].
- 3., Na osnovu farmakokinetičkih podataka, upotreba dabigatrana od 75mg dva puta dnevno kod bolesnika sa AF i minimum jednim dodatnim faktorom rizika koji imaju $CrCl 15\text{-}30\text{ ml/min}$ treba da bude pažljivo razmotrena, ali njena efikasnost i bezbednost još uvek nisu utvrđene. (Class IIb, Level C).“ [124].
- 4., S obzirom da nema podataka koji bi podržali upotrebu dabigatrana kod bolesnika sa teškim oblicima bubrežne insuficijencije, ovaj lek se ne preporučuje kod pacijenata sa $CrCl < 15\text{ ml/min}$ (Class III, Level C).“ [124].
- 5., Apixaban 5mg dva puta dnevno je efikasna alternativa aspirinu kod bolesnika sa non-valvularnom AF koji nisu pogodni za terapiju antagonistima vitamina K i koji imaju bar još 1 dodatni faktor rizika, ali i ne više od jedne od sledećih karakteristika: starost ≥ 80 godina, težina $\leq 60\text{kg}$ ili nivo serumskog kreatinina $\geq 1.5\text{ mg/dL}$ (Class I, Level B).“ [124].
- 6., Iako njegova bezbednost i efikasnost nisu još sasvim utvrđeni, apixaban 2.5mg dva puta dnevno se može razmatrati kao alternativa aspirinu kod bolesnika sa non-valvularnom AF koji nisu pogodni za terapiju antagonistima vitamina K i koji imaju bar još 1 dodatni faktor rizika kao i ≥ 2 sledeće karakteristike: starost \geq

- 80 godina, težina ≤ 60 kg ili nivo serumskog kreatinina ≥ 1.5 mg/dL (Class IIb, Level C).“ [124].
7. „Apixaban 5mg dva puta dnevno je relativno bezbedna i efikasna alternativa varfarinu kod pacijenata sa non-valvularnom AF koji se smatraju pogodnim za ordiniranje antagonista vitamina K, a koji imaju bar još 1 dodatni faktor rizika kao i ne više od jedne sledeće karakteristike: starost ≥ 80 godina, težina ≤ 60 kg ili nivo serumskog kreatinina ≥ 1.5 mg/dL (Class I, Level B).“ [124].
 8. „Iako njegova bezbednost i efikasnost nisu još utvrđene, Apixaban 2.5mg dva puta dnevno se može smatrati alternativom varfarinu kod bolesnika sa non-valvularnom AF koji se smatraju pogodnim za ordiniranje antagonista vitamina K, koji imaju bar još 1 dodatni faktor rizika kao i ≥ 2 sledeće karakteristike: starost ≥ 80 godina, težina ≤ 60 kg ili nivo serumskog kreatinina ≥ 1.5 mg/dL (Class IIb, Level C).“ [124].
 9. „Apixaban ne treba ordinirati ukoliko je $CrCl < 15$ ml/min (Class III, Level C).“ [124].
 10. „Kod bolesnika sa non-valvularnom AF koji su pod umerenim do visokim rizikom za nastanak AIMU (prethodni podaci o postojanju TIA-e, AIMU ili sistemske embolizacije ili ≥ 2 dodatna faktora rizika) a koji imaju $CrCl$ 15-50 ml/min, 15mg rivaroxabana dnevno može biti uzeto u razmatranje, međutim njegova bezbednost i efikasnost nisu još utvrđene (Class IIb, Level C).“ [124].
 11. „Rivaroxaban ne treba primenjivati ako je $CrCl < 15$ ml/min (Class III, Level C).“ [124].
 12. “Bezbednost i efikasnost kombinacije dabigatrana, rivaroxabana ili apixabana sa antiagregacionom terapijom nije još utvrđena (Class IIb, Level C).“ [124].

Pored postojanja brojnih vodiča ipak se uvek ističe da je odluku o lekovima za sekundarnu prevenciju, vremenu započinjanja i vrsti antikoagulantne terapije potrebno donositi na osnovu karakteristika svakog pojedinačnog bolesnika i kliničkih karakteristika koje evaluiraju odnos rizika od nastanka embolizacije sa jedne strane i rizika od krvarenja sa druge i da taj pristup predstavlja srž primene tzv. personalizovane terapije.

1.15 Izazovi

Najznačajniji izazovi koji danas postoje obuhvataju:

- Nedovoljnu detekciju i dijagnostikovanje atrijalne fibrilacije – smatra se da se između 1/3 i 1/2 svih AF pacijenata identifikuje tek nakon što dožive moždani udar. Postojeća istraživanja ukazuju na to da je neophodno uvođenje rutinskog pregleda pulsa u okviru skrininga i da nakon toga u slučaju potrebe treba sprovesti detaljnu EKG analizu.
- Nedovoljna spoznaja i znanje samih pacijenata o bolesti koju imaju – jedna studija je pokazala da 37% pacijenata sa hroničnom AF nije znalo da je imaju, a da skoro 50% njih nije znalo zašto u terapiji uzimaju varfarin i da je 60% smatralo da AF nije ozbiljno oboljenje [164]. Ovakva situacija nastaje i delimično zbog toga što pacijenti ne dobiju uvek ili ne zapamte i ne shvate u potpunosti uvek sve informacije koje dobiju od svojih lekara. Kao posledica, u nekim slučajevima iz tih razloga pacijenti ne shvataju ozbiljnost svoje bolesti i značaj terapije koju uzimaju.
- Ograničenja aktuelnih terapija – postoje određene negativne strane korišćenja varfarina i one se uglavnom odnose na uzak terapijski okvir i činjenicu da način života, ishrana kao i korišćenje drugih lekova mogu veoma lako da izbace ovaj lek van njegovih terapijskih okvira. Oko 68% hroničnih AF bolesnika je pokazalo interes za pronalazak novih antikoagulanasa za koje neće biti potrebno redovno kontrolisanje vrednosti INR-a [71].
- Nepotpuno znanje među samim zdravstvenim radnicima – lekari često pokazuju zabrinutost kada je u pitanju bezbednost i efikasnost varfarina i često podcenjuju njegovu korist a precenjuju rizik od uzimanja ovog leka. U jednoj studiji lekari su istakli da bi lakše propisivali varfarin ukoliko bi postojala mogućnost za intenzivnijim praćenjem i kontrolisanjem pacijenata koji uzimaju antikoagulantnu terapiju [165]. Takođe, s obzirom na veliku količinu informacija koju pacijenti treba da prihvate savetovano je da se obezbede i pismene informacije koje obuhvataju kliničke savete i činjenice vezane za AF.

- Neadekvatna komunikacija koja onemogućava adekvatan continuum brige o pacijentima – potrebno je obezbediti redovne kontakte i saradnju izmedju pacijenata i zdravstvenih radnika, međusobnu komunikaciju i saradnju medju zdravstvenim radnicima, kao i konzistentnost saveta koje daju i rad po postojećim vodičima.

Postoje brojni izazovi koji se odnose na lečenje pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Jedan od najbitnijih je da se poveća detekcija ovog oboljenja u populaciji. Nadalje, važno je poboljšati postojeće znanje kako lekara tako i pacijenata koje se odnosi na sagledavanje sa jedne strane prednosti a sa druge rizika koje nosi terapija varfarinom odnosno aspirinom. Takođe, zdravstveni radnici treba da budu upoznati i sa novim antikoagulansima kao i novim terapijskim strategijama koje se razvijaju. Na kraju, veoma je važno obezbedjivanje i održavanje praćenja preporuka iz vodiča, kao i da postoji konzistentnost u preporukama koje ti vodiči daju.

II CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja ove doktorske disertacije su:

1. Utvrđivanje kratkoročnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa AF i AIMU
2. Sagledavanje uticaja različitih faktora rizika (određivanjem vrednosti CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skorova pri prijemu) na težinu kliničke slike i ishod bolesti
3. Utvrđivanje efekta trombolitičke terapije ali i rane antikoagulantne terapije na ishod bolesti kod bolesnika sa AF i AIMU

III MATERIJAL I METODE

3.1 Tip studije, mesto i period istraživanja i selekcija ispitanika

Istraživanje je dizajnirano po tipu sprovođenja retrospektivne analize podataka koji se prikupljaju u okviru prospektivne, otvorene, opservacione i dalje aktuelne studije o bolesnicima sa atrijskom fibrilacijom i dijagnozom moždanog udara hospitalizovanih na Odeljenju urgentne neurologije, Klinike za neurologiju, Kliničkog centra Srbije od 01.01.2009.godine. Studijom za ovu disertaciju su obuhvaćeni bolesnici koji su lečeni na ovom odeljenju u periodu 01.01.2009. – 01.06.2012. godine. Za studiju je korišćen specijalno dizajnirani protokol (Prilog 1.)

U studiju za ovu disertaciju, a u cilju analize efekta trombolitičke terapije na ishod bolesti, bili su uključeni i bolesnici sa AIMU druge etiologije koji su u istom periodu bili lečeni intravenskom trombolizom na Odeljenju urgentne neurologije KCS, kao i bolesnici sa AIMU (AF uzrokovanih i non-AF uzrokovanih) koji su u istom periodu lečeni trombolitičkom terapijom na Odeljenju neurologije, Univerzitetske bolnice „Roger Salengro“ u Lille-u, Francuska.

3.2 Organizacija jedinica za moždani udar u Beogradu i Lille-u

Jedinica za moždani udar Odeljenja urgentne neurologije, Klinike za neurologiju, Kliničkog centra Srbije formirana je u januaru 2005. godine. Jedinica za moždani udar u Univerzitetskoj bolnici „Roger Salengro“ u Lille-u osnovana je u maju 1994. godine [166, 167].

Bolesnici u obe ove jedinice se leče na osnovu postojećih Evropskih i Severno-američkih vodiča za terapiju akutnog ishemijskog moždanog udara, njegovu sekundarnu prevenciju i neurorehabilitaciju [117,119-124]. Hospitalizovani bolesnici koji ispune kriterijume za primenu intravenske trombolize (IVT) se leče ovom terapijom po odgovarajućem protokolu. Glavne indikacije za primenu IVT su: (i) simptomi AIMU sa jasno poznatim trenutkom javljanja koji se dogodio najviše 3 do 4.5 sata pre potencijalne primene IVT;

(ii) akutno nastali neurološki deficit merljiv odgovarajućim skorom - National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), gde su vrednosti NIHSS skora 4-25 indikacija za primenu IVT [122]; (iii) non-kontrastni CT pregled koji nije pokazao postojanje hemoragije ili već vidljive ishemije u moždanom parenhimu [117,119-124]. Kontraindikacije za primenu ove terapije podrazumevaju: (i) nastanak tegoba preko 4.5h u odnosu na potencijalnu primenu IVT; (ii) vidljiva sveža ishemija ili hemoragija na non-kontrastnom CT pregledu; (iii) arterijski pritisak iznad 185/110mmHg; (iv) glikemija u krvi $< 2.8\text{mmol/l}$ ili $> 22.2\text{ mmol/l}$; (v) ukoliko je pacijent prethodno uzimao OAK vrednost INR-a > 1.7 ; (vi) broj trombocita < 100.000 ; (vii) poznata hemoragijska dijateza; (viii) nedavno manifestno ili ozbiljno krvarenje; (ix) u anamnezi poznata ili suspektna prethodna intracerebralna hemoragija; (x) suspektna subarahnoidna hemoragija; (xi) podatak iz anamneze o postojanju prethodne: povrede mozga, neoplazme mozga, aneurizmi, intrakranijalnoj ili spinalnoj hirurgiji; (xii) hemoragijska retinopatija; (xiii) u prethodnih 10 dana: teška spoljašnja masaža srca, porodaj, punkcija krvnog suda na mestu nedostupnom za kompresiju (npr a.subclavia); (xiv) bakterijski endokarditis, perikarditis; (xv) akutni pankreatitis; (xvi) dokumentovana ulcerozna bolest gastrointestinalnog trakta; (xvii) poznate AV malformacije, aneurizme, aortna disekcija; (xviii) neoplazme sa povećanim rizikom od krvarenja; (xix) bolesti jetre: jetrina insuficijencija, ciroza jetre, portalna hipertenzija, aktivni hepatitis; (xx) velika operacija ili trauma u prethodna 3 meseca [117,119-124]. U grupi bolesnika iz Lille-a, a prema preporukama francuskih medicinskih vlasti, prethodni AIMU kod bolesnika sa dijabetes melitusom se smatra za kontraindikaciju za primenu intravenske trombolize. Takođe, osim intravenske trombolize u Lille-u se u određenim situacijama koriste i intra-arterijska kao i kombinacija intravenske i intra-arterijske trombolize (ovi bolesnici nisu bili uključeni u našu studiju). Detalji o inkluzionim i ekskluzionim kriterijumima za primenu intravenske trombolize kao i karakteristikama registara bolesnika lečenih u Beogradu i Lille-u su prethodno već opisani [168].

Bolesnici koji nisu ispunili kriterijume za primenu IVT su lečeni konzervativnom terapijom prema preporukama iz vodiča [117,119-124].

3.3 Dijagnostički postupak i neuroimadžing

Svi bolesnici su pri prijemu pregledani od strane specijaliste neurologije. Nakon uzimanja detaljne anamneze i dobijanja podataka iz lične anamneze o faktorima rizika radjen je detaljan neurološki pregled. Dijagnoza AIMU je postavljana na osnovu kliničkih kriterijuma, a klinička procena težine moždanog udara je procenjivana korišćenjem NIHSS skora [122]. Postavljena klinička dijagnoza AIMU je potom potvrđivana CT pregledom (non-kontrastni CT snimak) koji je radjen na prijemu i analiziran od strane neuroradiologa. Odmah po prijemu, svim bolesnicima uzeta je krv za kompletnu analizu, meren arterijski pritisak, radjen EKG i potom su pacijenti priključivani na kontinuirani EKG monitoring. U daljem toku hospitalizacije kontrolni non-kontrastni CT pregled je radjen svim bolesnicima nakon 22 do 36 časova od prijema i primenjene terapije, a u slučaju kliničkog pogoršanja i ranije. Simptomatska intracerebralna hemoragija (sICH) je definisana prema ECASS 3 kriterijumima kao CT pregledom verifikovana hemoragija koja je praćena pojavom neurološkog pogoršanja kod bolesnika u prvih 7 dana [117]. Kontrolna procena kliničkog statusa je vršena od strane specijaliste neurologije nakon 7 dana, na otpustu i nakon 3 meseca od AIMU. Ishod moždanog udara nakon 3 meseca je procenjivan korišćenjem skora modifikovane Rankin skale (mRS) [169]. Rani mortalitet nakon AIMU je podrazumevao sve smrti koje su se dogodile 30 dana od nastanka AIMU i one su smatrane njegovom posledicom osim ako nije postojao jasan drugi uzrok smrti (npr. akutni infarkt miokarda) [170].

Jedino odstupanje od karakteristika i redosleda prethodno pomenutih procedura je što od maja 2009. godine u bolnici u Lille-u se kao prva linija neuroimidžinga koristi pregled magnetnom rezonancom, koji se u KCS koristi samo kod nekih bolesnika i to u obliku kontrolne dijagnostičke procedure [168].

Klasifikacija AIMU prema učinjenim CT pregledima je vršena korišćenjem „The Oxford Community Stroke Project“ klasifikacije, gde su razlikovani sledeći podtipovi: (i) totalni infarkt anteriorne cirkulacije („total anterior circulation infarct“ - TACI); (ii) parcijalni infarkt anteriorne cirkulacije („partial anterior circulation infarct“ - PACI); (iii) lakunarni

infarkt („lacunar infarct“ - LACI); (iv) infarkt posteriome cirkulacije („posterior circulation infarct“ - POCI) [28].

3.4 Procena atrijalne fibrilacije i faktora rizika

Svi bolesnici koji su uključeni u studiju su imali non-valvularnu AF, koja je bila dokumentovana najmanje jednim EKG zapisom. Taj EKG zapis je podrazumevao podatke iz prethodne medicinske dokumentacije i/ili verifikaciju za vreme hospitalizacije gde su bolesnici po prijemu bili na najmanje 72-časovnom EKG monitoringu, a po potrebi, u zavisnosti od kliničkih simptoma, i duže. AF je klasifikovana kao:

- od ranije poznata – u slučajevima kada je postojala AF ili atrijalni flater na nekom od ranije radjenih EKG pregleda, a to je verifikovano od strane nadležnog kardiologa ili od strane lekara tima za moždani udar
- de novo – ukoliko u ranijoj medicinskoj dokumentaciji nije bilo podataka o prethodnoj AF ili atrijalnom flateru, a to je verifikovano ili na EKG-u učinjenom pri prijemu ili na nekom od EKG-ova tokom hospitalizacije (na obaveznom 48-72h monitoringu)

Takodje, radjena je i detaljna evaluacija prethodne medicinske dokumentacije bolesnika i, po potrebi, sprovedjena je i dopunska dijagnostika u cilju procene faktora rizika:

- arterijske hipertenzije (dokaz o postojanju vrednosti arterijskog pritiska $>140/90$ mmHg);
- dijabetes melitusa (dijagnoza je postavljana ili u toku hospitalizacije ili na osnovu prethodne medicinske dokumentacije);
- aktuelnog pušenja;
- hiperlipidemije (na osnovu dijagnoze, korišćenja prethodne antilipemične terapije ili postojanja nivoa serumskog holesterola > 5.2 mmol/L);
- koronarne arterijske bolesti (CAD) – angina pectoris, prethodni akutni infarkt srca ili aorto-koronarni by-pass;
- kongestivne srčane insuficijencije (CHF) koja je bila definisana na osnovu kliničkih simptoma (dispneja i umor za vreme fizičke aktivnosti ili odmora) ili znaka retencije tečnosti tokom kliničkog pregleda (pulmonarna kongestija i/ili periferni

edemi) i/ili znaka pulmonarne kongestije na RTG pregledu srca i pluća, koji su u određenim slučajevima bili praćeni i ehokardiografskim pregledom;

- periferne arterijske bolesti (PAD) – koja je uključivala prethodnu istoriju o postojanju arterijske tromboze, intermitentnih klaudikacija, hirurških intervencija na torakalnoj ili abdominalnoj aorti ili na krvnim sudovima donjih ekstremiteta.

Nakon definisanja faktora rizika radjena je procena vrednosti odgovarajućih skorova na prijemu (pre nastanka AIMU koji je bio uzrok hospitalizacije):

- CHADS₂ skor je izračunavan davanjem po 1 poena za kongestivnu srčanu insuficijenciju, arterijsku hipertenziju, starost >75 godina i dijabetes melitus, a 2 poena su davana u slučaju postojanja podataka o prethodnom AIMU ili TIA [76].
- CHA₂DS₂-VASc skor je izračunavan davanjem po 1 poena za kongestivnu srčanu insuficijenciju, arterijsku hipertenziju, dijabetes melitus, perifernu vaskularnu bolest (uključujući i prethodni akutni infarkt miokarda ili postojanje kompleksnog aortnog plaka), starost 65-74 godine i ženski pol; a 2 poena su davana u slučaju postojanja podataka o prethodnom AIMU ili TIA i za starost ≥75 godina [76].
- HAS-BLED skor je izračunavan davanjem po 1 poena za arterijsku hipertenziju, neadekvatnu funkciju bubrega/jetre, prethodni AIMU, postojanje podataka o prethodnom krvarenju ili predispoziciji, neregulisanu vrednost PT INR-a, starost >65 godina i upotrebu alkohola/lekova [172].

3.5 Ishod i dalje praćenje bolesnika

Svi bolesnici su praćeni minimum 3 meseca ili do smrtnog ishoda. Kontrolne kliničke procene su vršene od strane specijaliste neurologije nakon 7 dana i 3 meseca od nastanka AIMU. Studija je uključivala procenu:

1. nastanka simptomatske intracerebralne hemoragije (sICH) u ranoj fazi AIMU (u prvih 7 dana), koja je definisana prema ECASS 3 kriterijumima [117]
2. odličnog funkcionalnog ishoda nakon 3 meseca koji je definisan kao mRS 0-1
3. povoljnog funkcionalnog ishoda nakon 3 meseca koji je definisan kao mRS 0-2
4. lošeg funkcionalnog ishoda nakon 3 meseca koji je definisan kao mRS 3-6
5. sveobuhvatnog mortaliteta od AIMU nakon 3 meseca

3.6 Etički aspekt

Uključivanje bolesnika u ovu opservacionu studiju u Beogradu je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. U Lille-u, odobrenje je dobijeno od strane Etičkog komiteta Univerzitetske bolnice „Roger Salengro“.

3.7 Način obrade podataka

Rezultati su bili podvrgnuti metodama deskriptivne i analitičke statističke obrade podataka, za koje su korišćeni SPSS 15.0 program za Windows i programi za analizu intervala poverenja (CI). Vrednosti obeležja za svaki modalitet ispitivanja su predstavljene u vidu apsolutnih i srednjih vrednosti, odnosno medijana, interkvartalnih opsega (IQR) i procenata [95% interval poverenja (95% CI)].

Za poredjenje kategorijskih varijabli su korišćeni χ^2 test sa Yates-ovom korekcijom ili Fisherov test, kao i odnos kvote tj odds ratio (OR) sa 95% CI, a za poredjenje kontinuiranih obeležja posmatranja korišćen je Mann and Whitney U test. Poredjenja su radjena izmedju:

- tromboliziranih bolesnika sa AIMU i AF vs. ne-tromboliziranih bolesnika sa AIMU i AF (kohorta Beograd)
- tromboliziranih bolesnika sa AIMU i AF vs. tromboliziranih bolesnika sa AIMU a bez AF (kohorta Beograd)
- tromboliziranih bolesnika sa AIMU i AF (zajednička kohorta Beograd i Lille) vs. tromboliziranih bolesnika sa AIMU a bez AF (zajednička kohorta Beograd i Lille)

Za detekciju oblika povezanosti između promenljivih (nezavisne i zavisne) korišćene su metode regresione analize [173]:

- za predvidjanje ishoda u beogradskoj kohorti korišćene su metode logističke regresije (ukupno 3). Jedna sa „odličnim ishodom“, druga sa „povoljnim ishodom“ i treća sa „smrtnim ishodom“ (klasifikovanim kao 1 kada je prisutan, 0 kada je odsutan), koji su procenjivani nakon 3 meseca, kao zavisnom varijablom. Nezavisne varijable koje su uključene u sve tri analize su selektovane nakon

- bivarijantne analaze sa vrednošću $p= 0.25$ ili manje kao skrining kriterijumom za selektovanje varijabli [174]. Registrovanje eventualne kolinearnosti između varijabli je proveravano određivanjem korelacije između varijabli (definisanim kao $r>0.6$). Korigovani odnos kvota tj. adjusted OR ($_{adj}OR$) i 95% CI je računat iz analiza logističke regresije.
- za procenu povezanosti između nezavisnih varijabli u beogradskoj kohorti (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skora) i parametara ishoda: „sICH“, „smrtni ishod“ i „povoljan ishod“ (kao zavisnih varijabli) korišćene su metode univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize. HAS-BLED varijabla je definisana kao kategorijska (vrednosti 0-2 i ≥ 3).
 - za predviđanje ishoda u kohortama oba centra korišćene su metode logističke regresije (ukupno 2) sa „lošim ishodom“ nakon 3 meseca i „sICH“ kao zavisnim varijablama. Nezavisne varijable koje su uključene u ove analize su selektovane nakon bivarijantne analaze sa vrednošću $p= 0.25$ ili manje kao skrining kriterijumom za selektovanje varijabli [174]. Varijabla centar (citirana kao 1 za pacijente iz Beograda i kao 0 za pacijente iz Lilla) kao i atrijalna fibrilacija je ubačena u model. Registrovanje eventualne kolinearnosti između varijabli je proveravano određivanjem korelacije između varijabli (definisanim kao $r>0.6$). Korigovani odnos kvota tj. adjusted OR ($_{adj}OR$) i 95% CI je računat iz analiza logističke regresije.

IV REZULTATI

4.1 Rezultati studijske populacije (beogradska kohorta)

4.1.1 Inicijalne demografske karakteristike

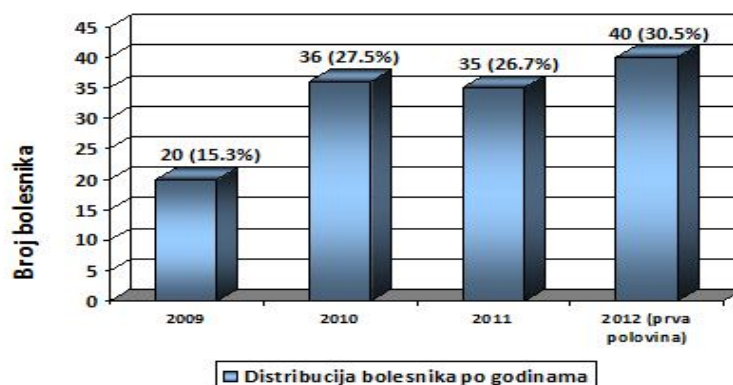
Za vreme posmatranog perioda na Odeljenju urgentne neurologije KCS, lečeno je 787 bolesnika sa dijagnozom AIMU. Od tog broja, njih 131 (16.6%) je imalo i AF i oni su uključeni u studiju. Medijana vrednosti starosti studijske populacije je bila 70 godina (interkvartilni opseg 62-76). Demografske karakteristike studijske populacije su predstavljene u Tabeli 1.

Tabela 1. – Demografske karakteristike studijske populacije

| Demografske karakteristike | |
|----------------------------|------------|
| Muški pol | 70 (53.4%) |
| Starost * | 70 (62-76) |
| < 45 godina | 6 (4.6%) |
| >75 godina | 42 (32.1%) |
| 65-75 godina | 43 (32.8%) |

*vrednosti su medijane (interkvartilni opseg)

Distribucija bolesnika uključenih u studiju po godinama je predstavljena na Grafiku 1.



Grafik 1. – Distribucija bolesnika uključenih u studiju (u beogradskoj kohorti) po godinama

4.1.2 Anamnestički podaci studijske populacije

Svi podaci o prethodnoj medicinskoj istoriji, inicijalnim kliničkim karakteristikama i faktorima rizika bolesnika su bili dostupni i prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2. – Prethodna medicinska istorija bolesnika uključenih u studiju

| Prethodna medicinska istorija | |
|---|-------------|
| Kardiomiopatija | 41 (31.3%) |
| Arterijska hipertenzija | 117 (89.3%) |
| Diabetes mellitus | 31 (23.7%) |
| Prethodno poznata atrijalna fibrilacija | 80 (61.1%) |
| Hiperholesterolemija | 36 (27.4%) |
| Pušenje | 33 (25.2%) |
| Prethodni AIMU | 37 (28.2%) |
| Druga prethodna vaskularna oboljenja (infarkt miokarda, periferna arterijska bolest itd.) | 52 (39.7%) |
| Oralna antikoagulantna terapija pre nastanka AIMU kod bolesnika sa prethodnom AF | 35 (43.8%) |
| Antiagregaciona terapija pre AIMU | 50 (38.2%) |

AIMU: akutni ishemijski moždani udar; AF: atrijalna fibrilacija.

U primarnoj prevenciji, od ukupnog broja bolesnika, njih 50 (38.2%) je bilo na prethodnoj antiagregacionoj terapiji, 35 na prethodnoj OAK (što predstavlja 26.7% od ukupnog broja bolesnika, a 43.8% od broja bolesnika koji su znali za prethodnu AF), dok 46 (35.1%) bolesnika nije uzimalo nikakvu antitrombotičnu terapiju.

Bolesnici koji su uzimali antiagregacionu terapiju su uglavnom bili na terapiji Aspirinom 46 (92%), dok su 3 bolesnika (6%) uzimala dvojni antiagregacionu terapiju.

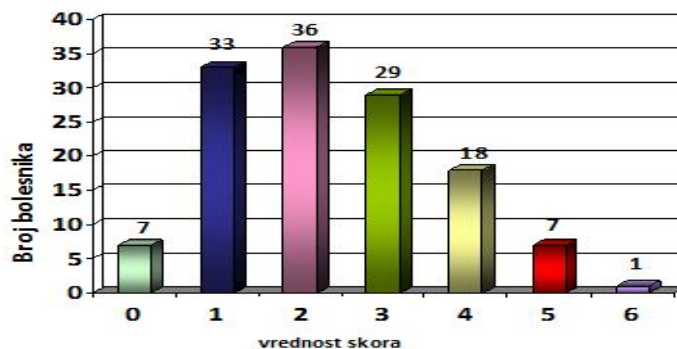
U grupi bolesnika koji su prethodno znali za AF, njih 35 (43.8%) je uzimalo OAK, ali od tog broja samo 5 bolesnika (6.3%) su imali vrednosti PT INR-a koje su bile u granicama terapijskih. Medijana vrednosti PT INR-a za celu grupu koja je prethodno uzimala OAK je bila 1.44 (interkvartilni opseg 1.27 – 1.98), a za „neadekvatno koagulisanu“ grupu 1.38 (interkvartilni opseg 1.19 – 1.71).

U posmatranoj grupi bila su 37 bolesnika (28.2%) sa prethodnim AIMU, od kojih je 28 (75.7%) imalo jedan prethodni AIMU, 7 (18.9%) je imalo dva, dok su 2 bolesnika (5.4%) imala više od dva prethodna AIMU. U grupi bolesnika sa prethodnim AIMU bilo je 15 bolesnika (40.5%) koji su uzimali OAK, njih 13 (35.1%) je uzimalo antiagregacionu terapiju, dok 9 bolesnika (24.4%) nije uzimalo nikakvu terapiju za sekundarnu prevenciju

AIMU. Grupa bolesnika koja je uzimala OAK je imala medijanu vrednosti PT INR-a 1.42 (interkvartilni opseg 1.28 – 1.98).

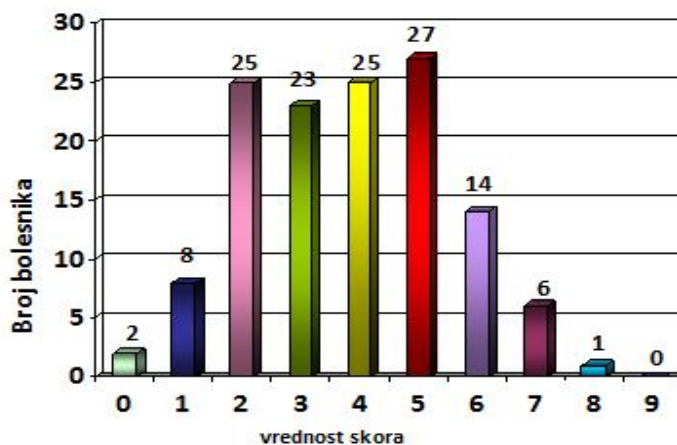
4.1.3 CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skorovi pri prijemu

Medijana vrednosti CHADS₂ skora pri prijemu je bila 2 (interkvartilni opseg 1-3). Distribucija ovih skorova je prikazana na Grafiku 2.



Grafik 2. – Distribucija vrednosti CHADS₂ skorova pri prijemu u studijskoj populaciji

Medijana CHA₂DS₂-VASc skora pri prijemu je bila 4 (interkvartilni opseg 2-5), a distribucija je prikazana na Grafiku 3.



Grafik 3.– Distribucija vrednosti CHA₂DS₂-VASc skorova pri prijemu u studijskoj populaciji

Uticaj vrednosti CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc skorova pri prijemu na preživljavanje u studijskoj populaciji je prikazano u Tabeli 3.

Tabela 3. Uticaj vrednosti CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc skorova pri prijemu na preživljavanje

| Vrednost CHADS ₂ | Preminuli | Živi | Ukupno |
|-----------------------------|------------|------------|--------|
| 0 | 4 (57.1%) | 3 (42.9%) | 7 |
| 1 | 5 (15.2%) | 28 (84.8%) | 33 |
| 2 | 11 (30.6%) | 25 (69.4%) | 36 |
| 3 | 15 (51.7%) | 14 (48.3%) | 29 |
| 4 | 9 (50%) | 9 (50%) | 18 |
| 5 | 4 (57.1%) | 3 (42.9%) | 7 |
| 6 | 1 (100%) | 0 (0%) | 1 |

| Vrednost CHA ₂ DS ₂ -VASc | Preminuli | Živi | Ukupno |
|---|------------|------------|--------|
| 0 | 1 (50%) | 1 (50%) | 2 |
| 1 | 2 (25%) | 6 (75%) | 8 |
| 2 | 5 (20%) | 20 (80%) | 25 |
| 3 | 7 (30.4%) | 16 (69.6%) | 23 |
| 4 | 10 (40%) | 15 (60%) | 25 |
| 5 | 12 (44.4%) | 15 (55.6%) | 27 |
| 6 | 7 (50%) | 7 (50%) | 14 |
| 7 | 4 (66.7%) | 2 (33.3%) | 6 |
| 8 | 1 (100%) | 0 (0%) | 1 |
| 9 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 |

Medijana HAS-BLED skora pri prijemu je bila 2 (interkvartilni opseg 1-2).

4.1.4 Somatski status i neurološki nalaz studijske populacije pri prijemu

Kliničke i biološke karakteristike bolesnika pri prijemu su prikazane u Tabeli 4.

Tabela 4. – Kliničke i biološke karakteristike studijske populacije

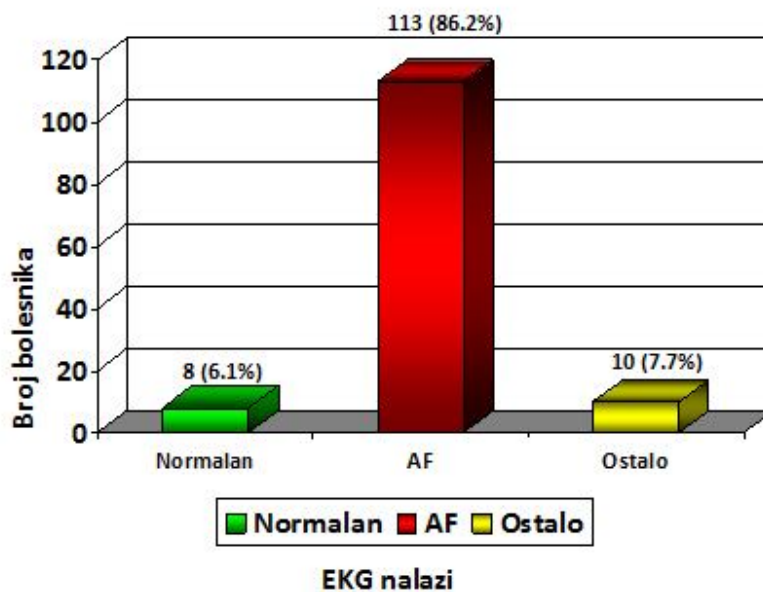
| Kliničke i biološke karakteristike | |
|------------------------------------|-----------------------|
| Inicijalni NIHSS* | 12 (6-21) |
| NIHSS>18 | 40 (30.5%) |
| SBP* | 150 (140-170) |
| DBP* | 90 (80-100) |
| MBP* | 106.67 (100 – 123.33) |
| Glikemija (mmol/l)* | 6.7 (5.9 – 8.4) |
| Hemoglobin (g/L)* | 139 (128-149) |
| Broj trombocita (10*9/L)* | 213 (171 – 259) |
| D-dimer (mg/L FEU)* | 2.60 (0.88 – 13.39) |
| Fibrinogen (g/L)* | 4.80 (3.7 – 6.60) |

*vrednosti su medijane (interkvartilni opseg); SBP: sistolni arterijski pritisak; DBP: dijastolni arterijski pritisak; MBP: srednji arterijski pritisak; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale skor

89 bolesnika (67.9%) je pri prijemu imalo vrednost srednjeg arterijskog pritiska (MBP) veću od 100mmHg.

4.1.5 Kardiološki status studijske populacije

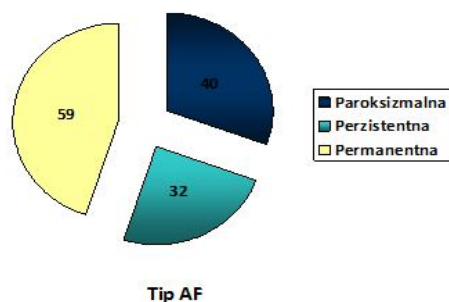
Nalazi učinjenog EKG pregleda pri prijemu svih bolesnika studijske populacije su prikazani na Grafiku 4.



AF: atrijalna fibrilacija;

Grafik 4. – EKG nalazi studijske populacije pri prijemu

Na prijemu je 80 bolesnika (61.1%) znalo za prethodnu AF. Za vreme hospitalizacije svi bolesnici su bili na minimum 72-časovnom monitoringu. Distribucija tipova AF koja je bila prisutna kod svih bolesnika u studijskoj populaciji (uključujući i prethodno poznate i de novo AF) je prikazana na Grafiku 5. Bilo je 40 bolesnika (30.6%) sa paroksizmalnom, 32 (24.4%) sa perzistentnom i 59 (45%) sa permanentnom AF.



Grafik 5. – Distribucija tipova AF u studijskoj populaciji

Transtorakalni ehokardiogram (TTE) je urađjen kod 25 bolesnika (19.1%), a nalaz je bio patološki u 20 (80%) slučajeva. Od tog broja je kod 1 bolesnika (5%) registrovano postojanje trombnih masa u levoj pretkomori, dok su ostali nalazi podrazumevali detekciju postojanja srčane insuficijencije sa padom ejekcione frakcije (ispod 40%) i/ili registrovanje postojanja morfoloških promena u komorama sa hipokinezijom.

4.1.6 Neuroimidžing i dopunska dijagnostika

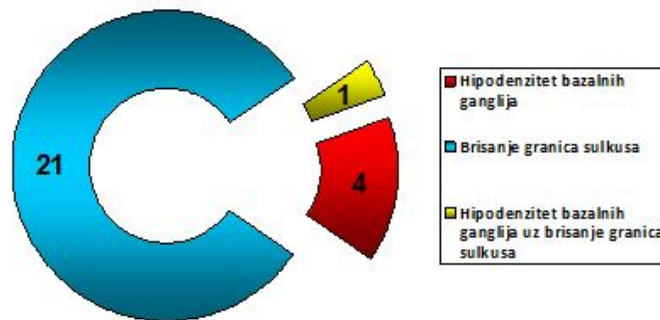
Nalazi učinjenih CT pregleda endokranijuma pri prijemu su prikazani u Tabeli 5.

Tabela 5. – Nalaz CT endokranijuma studijske populacije pri prijemu

| CT endokranijuma | Broj bolesnika (%) |
|--------------------------------------|--------------------|
| Rani znaci ishemije | 26 (19.8%) |
| Jasna ishemija | 32 (24.4%) |
| Kortikalne i subkortikalne redukcije | 69 (52.7%) |
| Prethodni ishemijski moždani udar | 61 (46.6%) |
| Multiple ishemije | 52 (39.7%) |
| Lakune i leukoaraoza | 43 (32.8%) |

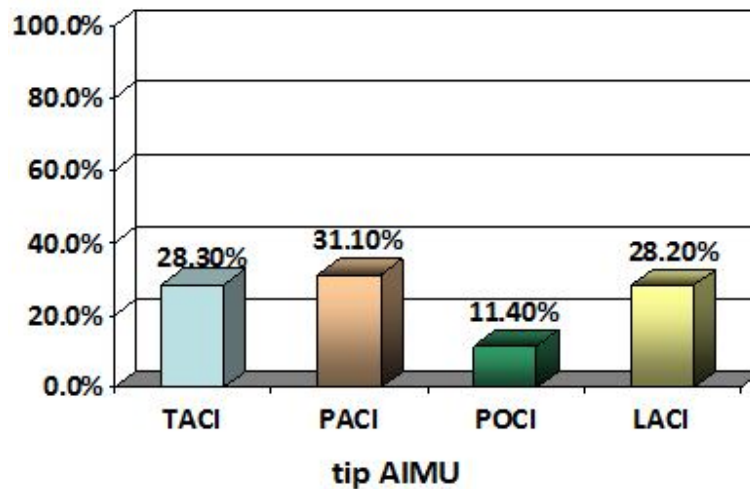
Učinjeni CT pregledi su pokazali da je 61 bolesnik (46.6%) imao bar jedan prethodni AIMU. Kako je u medicinskoj anamezi 37 bolesnika (60.7%) prijavilo prethodni AIMU, bila su 24 slučaja (39.5%) prethodnih „nemih AIMU“.

Vrste ranih znaka ishemije vidjenih na CT pregledima pri prijemu su prikazane na Grafiku 6.



Grafik 6. – Rani znaci ishemiije vidjeni na učinjenom CT pregledu studijske populacije pri prijemu

Kontrolni CT endokranijuma urađjen je kod 124 (94.7%) bolesnika, dok kod njih 7 (5.3%) ovu dijagnostičku proceduru nije bilo moguće uraditi zbog teškog opšteg stanja bolesnika i/ili jasno vidljive nove ishemiije na učinjenom CT-u pri prijemu. Kod 15 bolesnika (11.5%) urađjen je i MR pregled endokranijuma. Distribucija tipova AIMU je predstavljena na Grafiku 7.



TACI: Totalni infarkt anteriorne cirkulacije; **PACI:** Parcijalni infarkt anteriorne cirkulacije; **POCI:** Infarkt posteriorne cirkulacije; **LACI:** Lakunarni infarkt.

Grafik 7. – Distribucija tipova AIMU u studijskoj populaciji

Za vreme hospitalizacije transkranijalni kolor dopler (TCD) je uradjen kod 37 bolesnika (28.2%), i u 1 slučaju (2.7%) je pokazao okluziju a.cerebri mediae (ACM), u 1 (2.7%) okluziju a.cerebri anterior (ACA) dok je vertebro-bazilarna (VB) stenoza/okluzija vidjena kod 3 bolesnika (8.1%). Karotidna dupleks sonografija (CDS) je uradjena kod 50 bolesnika (38.2%), i u 11 slučajeva (22%) je pokazala arterijsku stenozu, u 4 (8%) arterijsku okluziju, dok su u najvećem broju slučajeva detektovani plakovi bez hemodinamskog značaja.

4.1.7 Terapija u toku hospitalizacije

4.1.7.1 Trombolitička terapija

Intravensku trombolitičku terapiju je primilo 34 bolesnika (25.9%).

U cilju procene efikasnosti primenjene trombolitičke terapije izvršeno je poredjenje medju bolesnicima beogradske kohorte koji su bili svrstani u dve grupe : (i) bolesnici sa AF i AIMU koji su primili trombolitičku terapiju (ii) bolesnici sa AF i AIMU koji nisu primili trombolitičku terapiju.

Poredjenje inicijalnih karakteristika izmedju dve grupe bolesnika je prikazano u Tabeli 6.

Tabela 6. – Inicijalne karakteristike tromboliziranih i ne-tromboliziranih bolesnika u studijskoj populaciji

| | IVT (n =34) | non-IVT (n =97) | P vrednosti | OR (95% CI) |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|
| Demografske karakteristike | | | | |
| Muški pol | 20 (58.8%) | 50 (51.5%) | | 0.74 (0.33 – 1.64) |
| Starost* | 68 (61-75) | 72 (64 – 78) | 0.065 | |
| Starost > 75 godina | 7 (20.6%) | 35 (36.1%) | | 0.46 (0.18 – 1.16) |
| Starost < 45 godina | 1 (2.9%) | 5 (2.2%) | | 0.56 (0.06 – 4.95) |

Tabela 6. (nastavak) – Inicijalne karakteristike tromboliziranih i ne-tromboliziranih bolesnika u studijskoj populaciji

| | IVT (n =34) | non-IVT (n =97) | P vrednosti | OR (95% CI) |
|---|-------------------|--------------------|----------------|--------------------|
| Medicinska istorija | | | | |
| Kardiomiopatija | 12 (35.3%) | 29 (29.9%) | | 1.27 (0.56 – 2.92) |
| Arterijska hipertenzija | 32 (94.1%) | 85 (87.6%) | | 2.26 (0.48 -10.66) |
| Dijabetes melitus | 7 (20.6%) | 24 (24.7%) | | 0.79 (0.30 – 2.04) |
| Prethodno poznata AF | 19 (55.9%) | 61 (62.9%) | | 0.65 (0.29 – 1.44) |
| Hiperholesterolemija | 10 (29.4%) | 26 (26.8%) | 0.064 | |
| Pušenje | 13 (38.2%) | 20 (20.6%) | | 2.38 (1.02 – 5.57) |
| Prethodni AIMU | 4 (11.8%) | 33 (34.0%) | | 0.26 (0.08 – 0.79) |
| Drugo prethodno vaskuamo oboljenje (infarkt miokarda, periferna arterijska bolest itd.) | 14 (41.2%) | 38 (39.2%) | | 1.09 (0.49 – 2.41) |
| Oralna antikoagulantna terapija pre AIMU kod prethodne AF | 2 (5.9%) | 33 (34.0%) | | 0.12 (0.03 – 0.54) |
| Antiagregaciona terapija pre AIMU | 15 (44.1%) | 35 36.1%) | | 1.39 (0.63 – 3.09) |
| Kliničke i biološke karakteristike | | | | |
| NIHSS pri prijemu* | 11 (8-16) | 14 (5-23) | 0.616 | |
| NIHSS>18 | 4 (11.8%) | 36 (37.1%) | | 0.22 (0.07 – 0.69) |
| CHADS2 skor pri prijemu* | 2 (1-3) | 2 (1-3) | 0.036 | |
| CHA2DS2-VASc skor pri prijemu* | 3 (2-4) | 4 (3-5) | 0.026 | |
| SBP* | 155 (140-164) | 150 (135 – 170) | 0.240 | |
| DBP* | 90 (80-100) | 90 (80 – 100) | 0.350 | |
| MBP* | 110 (105-120) | 106.67 (100-124) | 0.214 | |
| Glukoza u krvi (mmol/l)* | 6.65 (5.87 – 8.6) | 6.8 (5.9 – 8.4) | 0.985 | |
| Hemoglobin (g/L)* | 138 (128 – 147) | 140 (127 – 149) | 0.581 | |
| Broj trombocita (10*9/L)* | 194 (160-241) | 219 (174 – 271) | 0.073 | |
| D-dimer (mg/L FEU)* | 2.98 (0.81-10.10) | 2.5 (0.90 – 15.29) | 0.781 | |
| Fibrinogen (g/L)* | 4.0 (3.4 – 5.4) | 4.8 (3.7 – 7.42) | 0.267 | |
| CT endokranijuma | | | | |
| Rani znaci ishemije | 5 (14.7%) | 21 (21.6%) | | 0.62 (0.22 – 1.81) |
| Kortikalna i subkortikalna redukcija | 11 (32.4%) | 58 (59.8%) | | 0.32 (0.14 – 0.73) |
| Prethodni AIMU | 11 (32.4%) | 50 (51.5%) | | 0.45 (0.19 – 1.02) |
| Multiple ishemije | 10 (29.4%) | 42 (43.3%) | | 0.55 (0.24 – 1.26) |
| Lakune i leukoaraoza | 10 (29.4%) | 33 (34.0%) | | 0.80 (0.35 – 1.89) |

*vrednost su medijane (interkvartilni opseg) a p vrednosti su izračunate pomoću Mann-Whitney U testa. OR: odds ratio. CI: interval poverenja. OR> 1 znači da bolesnici tretirani sa intravenskom trombolizom (IVT) imaju veću verovatnoću da imaju navedenu karakteristiku. AF: atrijalna fibrilacija; AIMU: akutni ishemijski moždani udar; NIHSS: National institutes of health stroke scale skor. SBP: sistolni arterijski pritisak; DBP: dijastolni arterijski pritisak; MBP: srednji arterijski pritisak; CHADS₂ skor: C- kongestivna srčana insuficijencija, H- Hipertenzija, A -starost > 75 godina, D -Diabetes mellitus, S₂- prethodni AIMU/tranzitorni ishemijski atak; CHA₂DS₂-VASc skor: C- kongestivna srčana insuficijencija, H- Hipertenzija, A₂-starost > 75 godina, D -Diabetes mellitus, S₂- prethodni AIMU/tranzitorni ishemijski atak, V – vaskularna bolest, A – starost 65-74 godine, S_c-pol (ženski pol).

Kod bolesnika koji su primili trombolitičku terapiju postoji veća verovatnoća da su pušači i da imaju niže vrednosti CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc skorova pri prijemu. Sa druge strane, verovatnoća je manja da imaju NIHSS skor > 18, da uzimaju prethodnu OAK, da imaju prethodni AIMU kao i nalaz kortikalnih i subkortikalnih reduktivnih promena na CT pregledu endokranijuma učinjenom na prijemu.

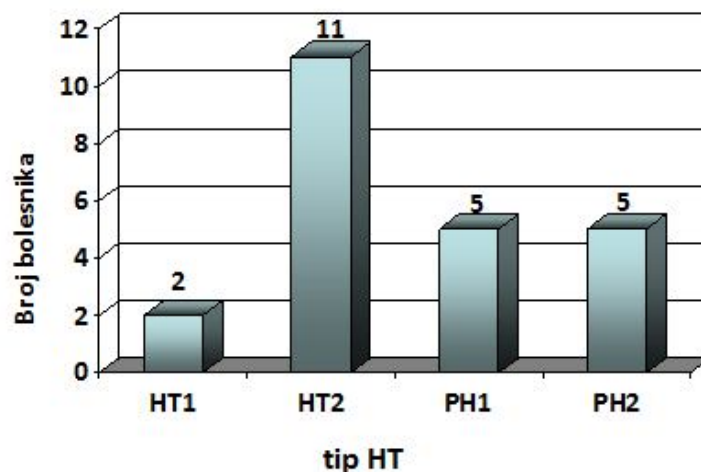
4.1.7.2 Antikoagulantna terapija

Inicijalna antikoagulantna terapija je ordinirana kod 116 bolesnika (88.5%) i u 100 slučajeva (86.2%) se radilo o profilaktičkoj terapiji nisko molekularnim heparinima (LMWH). U daljem toku, oralna antikoagulantna terapija je uvedena kod 50 bolesnika (43.1%), medijana vrednosti broja dana koliko je radjen „bridžing“ je bila 5 dana (interkvartilni opseg 4- 6). U 35 slučajeva (26.7%) je za sekundarnu prevenciju data antiagregaciona terapija. Razlozi za njeno uvođenje su bili: rizik od krvarenja, teško opšte stanje bolesnika i/ili nemogućnost adekvatne komplijanse OAK u budućnosti.

4.1.8 Komplikacije u toku hospitalizacije

Intracerebralna hemoragija odnosno hemoragijska transformacija (HT) se javila kod 23 (17.6%) bolesnika. Njih 16 (69.6%) je prethodno bilo na profilaktičkoj terapiji LMWH, 2 (8.7%) bolesnika su dobijala antiagregacionu terapiju, 2 (8.7%) su dobijali OAK, 2 (8.7%) je dobijalo „bridžing“ terapiju (OAK +LMWH), dok se kod jednog bolesnika (4.3%) HT (u obliku HT2 tipa) javila nakon ordiniranja trombolitičke terapije.

Distribucija tipova HT je prikazana na Grafiku 8. Medijana vrednosti dana pojave HT je bila 3 dana (interkvartilni opseg 2 - 12). Kod 3 bolesnika (13%) se HT razvila u prvih 24h.



HT: hemoragijska transformacija; HT1: male petehije; HT2: konfluentnije petehije; PH1 (zahvaćenost $\leq 30\%$ infarktne zone sa manjim mass efektom); PH2 (zahvaćenost $>30\%$ infarktne zone sa značajnim mass efektom)
 Grafik 8. – Distribucija tipova hemoragijske transformacije u studijskoj populaciji

Simptomatska intracerebralna hemoragija (sICH) je bila prisutna kod 6 bolesnika (4.6%). Od ovog broja kod 1 bolesnika (16.7%) se sICH javila 2h nakon ordiniranja IVT, 1 bolesnik (16.7%) je nakon primljene IVT bio lečen na profilaktičkim dozama LMWH kada se razvila sICH, 2 bolesnika (33.3%) su bili lečeni profilaktičkim dozama LMWH, 1 bolesnik (16.7%) je bio lečen terapijskim dozama LMWH a kod 1 bolesnika (16.7%) je započeta „bridžing“ terapija kada se razvila sICH. Medijana vrednosti novog NIHSS skora je bila 38 (interkvartilni opseg 20.5 - 42), dok je medijana vrednosti pojave ovog pogoršanja bila 2.5 dana (interkvartilni opseg 1.75 - 9). Druge, ne-neurološke komplikacije tokom hospitalizacije (npr. infekcije) su se javile u 12 slučajeva (9.2%).

4.1.9 Ishod bolesti

4.1.9.1 Smrtni ishod

U toku hospitalizacije bila su 32 smrtna ishoda (24.4%), a 18 bolesnika (13.7%) je preminulo u prvih 7 dana. Kod 7 bolesnika (21.9%) smrtni ishod se razvio kao posledica neuroloških komplikacija (poremećaj stanja svesti, veličina AIMU, reinsult) dok je

somatsko pogoršanje bilo uzrok smrtnog ishoda kod njih 25 (78.1%). Smrtnost nakon 3 meseca je iznosila 37.4% (49 bolesnika). U Tabeli 7. su prikazani demografski podaci, distribucija vaskularnih faktora rizika i inicijalne kliničke karakteristike u formi poredjenja izmedju preživelih i umrlih nakon 3 meseca.

Tabela 7. – Demografske karakteristike, medicinska istorija i kliničke karakteristike studijske populacije

| | Cela kohorta (n=131) | Umrli nakon 3 meseca (n=49) | Preživeli nakon 3 meseca (n=82) | P vrednosti |
|--|---------------------------------|--|--|------------------------|
| Demografske karakteristike | | | | |
| Muški pol | 70 (53.4%) | 25 (51.0%) | 45 (54.9%) | 0.668 |
| Starost* | 70 (62-76) | 73 (64-78) | 70 (62-76) | 0.741 |
| Medicinska istorija i kliničke karakteristike | | | | |
| CHF | 41 (31.3%) | 13 (26.5%) | 28 (34.1%) | 0.363 |
| Arterijska hipertenzija | 117 (89.3%) | 41 (83.7%) | 76 (92.7%) | 0.106 |
| Diabetes mellitus | 31 (23.7%) | 16 (32.6%) | 15 (18.3%) | 0.061 |
| Hiperholesterolemija | 36 (27.4%) | 10 (20.4%) | 26 (31.7%) | 0.161 |
| Pušenje | 33 (25.2%) | 8 (16.3%) | 25 (30.5%) | 0.071 |
| Prethodni AIMU | 37 (28.2%) | 23 (46.9%) | 14 (17.1%) | 0.000 |
| Druga prethodna vaskularna bolest (MI, PAD) | 52 (39.7%) | 20 (40.8%) | 32 (39.0%) | 0.839 |
| Prethodna antiagregaciona terapija | 50 (38.2%) | 20 (40.8%) | 30 (36.6%) | 0.630 |
| NIHSS pri prijemu* | 12 (6-21) | 21 (11-37) | 9 (5-16) | 0.000 |
| CHADS ₂ skor* | 2 (1-3) | 3 (2-4) | 2 (1-3) | 0.006 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc skor* | 4 (2-5) | 4 (3-6) | 3 (2-5) | 0.007 |
| SBP* | 150 (140-170) | 150 (130-170) | 150 (140-170) | 0.873 |
| DBP* | 90 (80-100) | 90 (80-103) | 90 (80-100) | 0.992 |
| Hemoglobin (g/L)* | 139 (128-149) | 141 (126-152) | 139 (129-147) | 0.343 |
| AF na EKG-u pri prijemu | 110 (83.9%) | 47 (95.9%) | 63 (76.8%) | 0.004 |
| GFR<60ml/min/1.73m ² | 36 (27.5%) | 17 (34.7%) | 19(23.2%) | 0.153 |
| IVT | 34 (25.9%) | 5 (10.2%) | 29 (35.4%) | 0.001 |

*vrednost su medijane (interkvartilni opseg) a p vrednosti su izračunate pomoću Mann-Whitney U testa. CHF – kongestivna srčana insuficijencija; AIMU: akutni ishemijski moždani udar; MI – infarkt miokarda; PAD – periferna arterijska bolest; NIHSS: National institutes of health stroke scale skor. CHADS₂ skor: C- kongestivna srčana insuficijencija, H- Hipertenzija, A -starost > 75 godina, D -Diabetes mellitus, S₂- prethodni AIMU/tranzitorni ishemijski atak; CHA₂DS₂-VASc skor: C- kongestivna srčana insuficijencija, H- Hipertenzija, A₂-starost > 75 godina, D -Diabetes mellitus, S₂- prethodni AIMU/tranzitorni ishemijski atak, V – vaskularna bolest, A – starost 65-74 godine, S_c-pol (ženski pol); SBP: sistolni arterijski pritisak; DBP: dijastolni arterijski pritisak; GFR – glomerularna filtracija; IVT: intravenska tromboliza; AF – atrijska fibrilacija; EKG: elektrokardiogram.

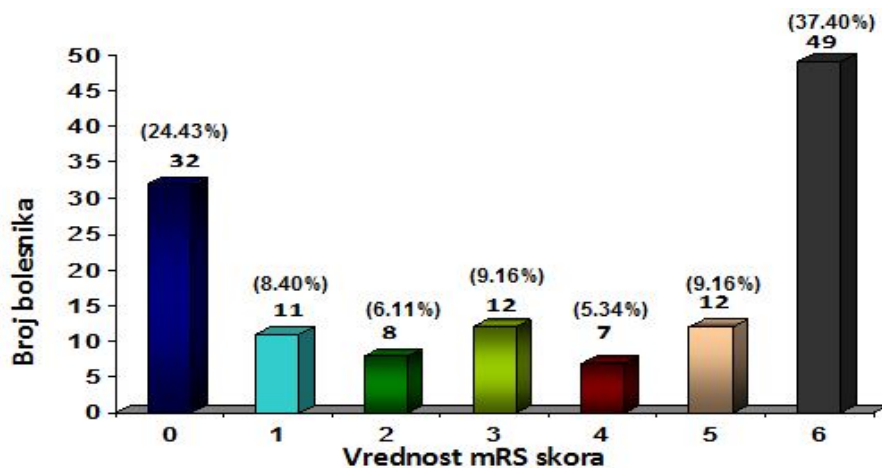
4.1.9.2 Funkcionalni ishodi

Funkcionalni ishodi kod bolesnika u ispitivanoj populaciji su predstavljeni u Tabeli 8.

Tabela 8. – Funkcionalni ishodi AIMU u studijskoj populaciji

| Funkcionalni ishod | Broj bolesnika |
|---|-----------------------|
| Odličan ishod nakon 3 meseca (Modified Rankin scale score 0-1) | 43 (32.8%) |
| Povoljan ishod nakon 3 meseca (Modified Rankin scale score 0-2) | 51 (38.9%) |
| Smrt u toku prvih 7 dana od nastanka ishemijskog moždanog udara | 18 (13.7%) |
| Smrt u prva 3 meseca od nastanka ishemijskog moždanog udara | 49 (37.4%) |
| Smrt u prva 3 meseca od nastanka ishemijskog moždanog udara kod preživelih u prvih 7 dana | 31 (27.4%) |

Distribucije vrednosti mRS skora nakon 3 meseca predstavljene su na Grafiku 9.



Grafik 9. – Distribucija mRS skorova u studijskoj populaciji nakon 3 meseca

4.1.9.3 Uticaj CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skorova pri prijemu na ishod bolesti

Univarijantna logistička regresiona analiza sa sICH kao zavisnom varijablom je pokazala da su više vrednosti inicijalnog HAS-BLED skora (koje su analizirane kao kategorijske varijable) statistički značajno povezane sa pojavom sICH (OR 15.13, 95%CI: 2.11 – 108.25, p=0.007), dok vrednosti: NIHSS skora pri prijemu, upotreba intravenske

trombolize, vrednosti CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc skorova pri prijemu, kao i upotreba antiagregacione/ antikoagulantne terapije u konzervativnom lečenju AIMU nisu uticali na pojavu sICH. (Tabela 9.)

Univarijantna logistička regresiona analiza sa smrtnim ishodom nakon 3 meseca kao zavisnom varijablom je pokazala da su više vrednosti: NIHSS skora pri prijemu (OR 1.09, 95%CI: 1.06 – 1.14, p = 0.000), CHADS₂ skora pri prijemu (OR 1.47, 95%CI: 1.11 – 1.95, p=0.008) i CHA₂DS₂-VASc skora pri prijemu (OR 1.36, 95%CI: 1.08 – 1.69, p=0.008) kao i ne-upotreba intravenske trombolize (OR 0.21, 95%CI: 0.74 – 0.58, p=0.003) povezani sa pojavom ovog (smrtnog) ishoda. (Tabela 9.)

Univarijantna logistička regresiona analiza sa povoljnim ishodom nakon 3 meseca kao zavisnom varijablom je pokazala da su niže vrednosti NIHSS skora pri prijemu (OR 0.84, 95%CI: 0.79 – 0.90, p=0.000) i CHA₂DS₂-VASc skora pri prijemu (OR 0.80, 95%CI: 0.65 – 0.99, p=0.042), kao i upotreba intravenske trombolize (OR 3.55, 95%CI: 1.56 – 8.07, p=0.002) povezani sa pojavom ovog ishoda. (Tabela 9.)

Svaki od ovih skorova (HAS-BLED, CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc) je potom testiran u posebnoj multivarijantnoj analizi. (Tabela 9.) Multivarijantna analiza (model sa vrednostima NIHSS skora pri prijemu, korišćenjem IVT, vrednostima inicijalnog HAS-BLED skora kao i upotrebom antiagregacione/antikoagulantne terapije u konzervativnom lečenju je pokazala da je vrednost inicijalnog HAS-BLED skora statistički značajno povezana sa nastankom sICH (_{adj}OR 19.96, 95%CI: 2.23 – 178.81, p=0.007).

Tabela 9. – Rezultati univarijantne i multivarijantne analize

| Ishod | Skor* | Univarijantna analiza | | | Multivarijantna analiza ¹ | | |
|---------------------|---|-----------------------|-------------|-------|--------------------------------------|-------------|-------|
| | | OR | 95%CI | P | OR | 95%CI | P |
| sICH | HAS-BLED | 15.13 | 2.11-108.25 | 0.007 | 19.96 | 2.23-178.81 | 0.007 |
| Smrt nakon 3 meseca | CHADS₂ | 1.47 | 1.11-1.95 | 0.008 | | | |
| | CHA₂DS₂-VASc | 1.36 | 1.08 – 1.69 | 0.008 | | | |
| mRS 0-2 | CHA₂DS₂-VASc | 0.80 | 0.65 - 0.99 | 0.042 | | | |

* Samo statistički značajni skorovi za nastanak ishoda su prikazani u tabeli

¹ Multivarijantna analiza je obuhvatila vrednosti NIHSS skora pri prijemu i upotrebu intravenske trombolize za inicijalne CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc skorove; za inicijalni HAS-BLED skor je uključila: vrednost NIHSS skora pri prijemu, upotrebu intravenske trombolize kao i korišćenje antiagregacione/antikoagulantne terapije u konzervativnom lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara

4.1.9.4 Uticaj primene trombolitičke terapije na ishod bolesti

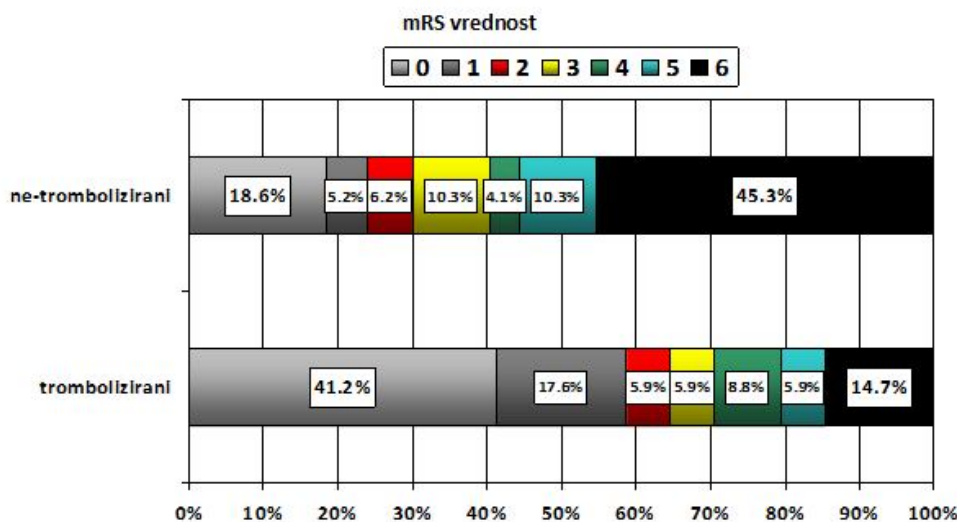
Poredjenja ishoda izmedju dve grupe bolesnika sa AF (tromboliziranih i ne-tromboliziranih) su prikazana u Tabeli 10. Ishodi nakon 7 dana su bili slični u obe grupe, dok je nakon 3 meseca kod bolesnika koji su primili intravensku trombolizu postojala veća verovatnoća za pojavu odličnog kao i povoljnog funkcionalnog ishoda, u poredjenju sa ne-tromboliziranom grupom. Takođe, trombolizirani bolesnici su imali veću šansu da prežive nakon 3 meseca od nastanka AIMU.

Tabela 10. – Ishodi AIMU kod bolesnika sa AF (tromboliziranih i ne-tromboliziranih)

| | IVT (n = 34) | Non-IVT (n =97) | OR (95% CI) |
|---|-----------------|--------------------|---------------------|
| Asimptomatska hemoragijska transformacija | 4 (11.8%) | 13 (13.4%) | 0.86 (0.26 – 2.84) |
| Simptomatska hemoragijska transformacija | 2 (5.9%) | 4 (4.1%) | 1.45 (0.25 – 8.31) |
| Smrt u prvih 7 dana | 1 (2.9%) | 17 (17.5%) | 0.143 (0.18 – 1.12) |
| Odličan ishod nakon 3 meseca (mRS 0-1) | 20 (58.8%) | 23 (23.8%) | 4.59 (2.00 – 10.52) |
| Povoljan ishod nakon 3 meseca (mRS 0-2) | 22 (64.7%) | 27 (27.8%) | 4.75 (2.07 – 10.92) |
| Smrt nakon 3 meseca | 5 (14.7%) | 44 (45.4%) | 0.21 (0.07 – 0.58) |

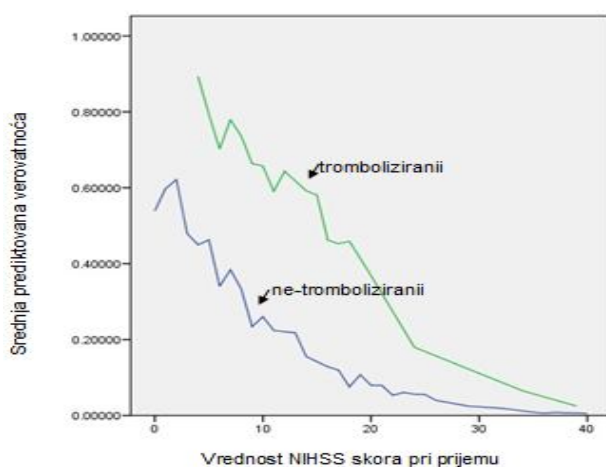
Vrednosti predstavljaju apsolutne brojeve. OR: odds ratio. CI: interval poverenja. OR> 1 znači da bolesnici koji su primili trombolitičku terapiju imaju veću verovatnoću za navedeni ishod
IVT: intravenska tromboliza; mRS: modifikovani Rankin skor

Distribucija vrednosti Modified Rankin Scale skora (mRS) nakon 3 meseca kod dve grupe bolesnika je predstavljena na Grafiku 10.



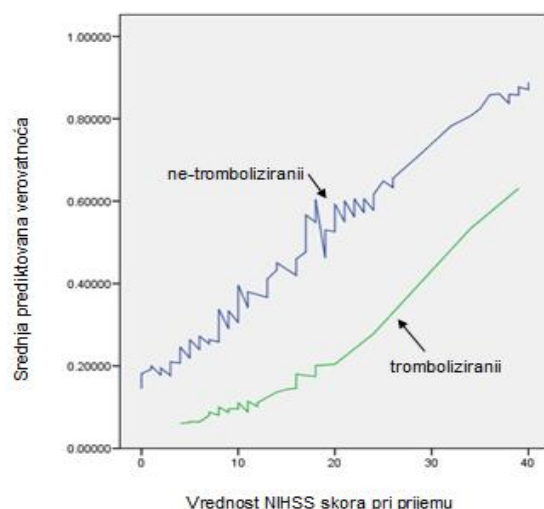
Grafik 10. – Vrednosti mRS skora u studijskoj populaciji

Grafik 11. pokazuje verovatnoću nastanka odličnog funkcionalnog ishoda nakon 3 meseca kod obe grupe bolesnika sa AF u zavisnosti od vrednosti NIHSS skora pri prijemu. Statistička analiza je pokazala da je prediktovana verovatnoća odličnog funkcionalnog ishoda nakon 3 meseca veća u grupi tromboliziranih bolesnika u poredjenju sa ne-tromboliziranima kada je NIHSS skor < 18. U slučajevima kada je NIHSS > 18 prediktovana verovatnoća odličnog ishoda je slična kod obe grupe, i ona je niska.



Grafik 11. – Verovatnoća nastanka odličnog funkcionalnog ishoda u studijskoj populaciji nakon 3 meseca

Trombolizirani bolesnici su imali manju verovatnoću javljanja smrtnog ishoda nakon 3 meseca u poredjenju sa ne-tromboliziranima. Grafik 12. pokazuje srednju prediktovanu verovatnoću smrtnog ishoda nakon 3 meseca kod dve grupe bolesnika, u zavisnosti od vrednosti NIHSS skora na prijemu. Statistička analiza je pokazala da je prediktovana verovatnoća smrtnog ishoda manja u grupi tromboliziranih u odnosu na ne-trombolizirane bolesnike. Značajno je naglasiti da se manja verovatnoća nastanka smrtnog ishoda u tromboliziranoj grupi zadržava i u slučajevima kada je NIHSS > 18 tj. verovatnoća nastanka smrtnog ishoda od AIMU kod bolesnika sa AF ostaje uvek niža u tromboliziranoj grupi u odnosu na ne-tromboliziranu, bez obzira na to kolika je vrednost NIHSS skora na prijemu.



Grafik 12. – Verovatnoća nastanka smrtnog ishoda u studijskoj populaciji nakon 3 meseca

U cilju procene efikasnosti primenjene trombolitičke terapije izvršeno je i poredjenje izmedju bolesnika koji su lečeni trombolitičkom terapijom u Beogradu, a koji su bili svrstani u dve grupe : (i) bolesnici sa AF i AIMU (ii) bolesnici sa AIMU druge etiologije. (Tabela 11.)

Tabela 11. - AIMU kod bolesnika sa AF i bolesnika bez AF

| | AF grupa (n = 34) | non-AF grupa (n =115) | P vrednosti | OR (95% CI) |
|------------------------|----------------------|--------------------------|-------------|------------------|
| Starost* | 68 (61-75) | 56 (45-62) | < 0.001 | |
| Ženski pol | 14 (41.2%) | 38 (33.0%) | 0.382 | 1.42 (0.65-3.11) |
| NIHSS skor na prijemu* | 11 (8-16) | 8 (6-16) | 0.169 | |
| mRS 0-1 nakon 3 meseca | 20 (58.8%) | 68 (59.1%) | 0.974 | 0.99 (0.45-2.15) |
| mRS 0-2 nakon 3 meseca | 22 (64.7%) | 78 (67.8%) | 0.734 | 0.87 (0.39-1.95) |
| Smrt nakon 3 meseca | 5 (14.7%) | 15 (13.0%) | 0.803 | 1.15 (0.39-3.43) |

Ukoliko nije drugačije navedeno, vrednosti prikazuju broj bolesnika (p vrednosti su računane pomoću χ^2 testa) *vrednost su medijane (interkvartilni opseg) a p vrednosti su izračunate pomoću Mann-Whitney U testa. OR: odds ratio. CI: interval poverenja. OR> 1 znači da bolesnici sa AF imaju veću verovatnoću navedenog ishoda; NIHSS: National institutes of health stroke scale skor. AF: atrijalna fibrilacija; mRS - modifikovani Rankin skor.

Grupa tromboliziranih bolesnika sa AF u ispitivanoj populaciji bila je 12 godina starija od onih bez AF, dok kod ostalih parametara koji su analizirani (razlike u polu, odličnom, povoljnom, kao i smrtnom ishodu nakon 3 meseca) nije nadjena statistički značajna razlika.

4.1.9.5 Prediktori ishoda bolesti za celu studijsku populaciju

Nezavisne varijable koje su povezane sa odličnim ishodom nakon 3 meseca su: niže vrednosti NIHSS skora pri prijemu ($_{adj}OR$ 0.87, 95%CI: 0.81-0.94, $p=0.000$) i primena trombolitičke terapije ($_{adj}OR$ 5.31, 95%CI:1.90-14.82, $p= 0.001$). Diabetes mellitus, prethodni AIMU, povišene vrednosti serumskih lipida i nivoa glukoze u krvi nisu povezani sa prisustvom (ili odsustvom) odličnog ishoda nakon 3 meseca.

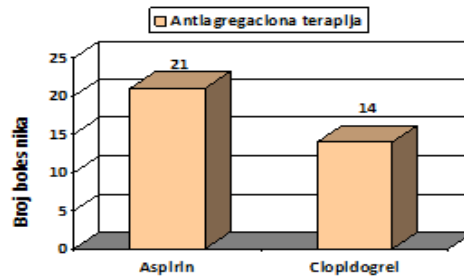
Nezavisne varijable koje su povezane sa povoljnim ishodom nakon 3 meseca su: niže vrednosti NIHSS skora pri prijemu ($_{adj}OR$ 0.90, 95%CI: 0.84-0.95, $p=0.000$) i primena trombolitičke terapije ($_{adj}OR$ 4.82, 95%CI:1.73-13.40, $p= 0.003$). Starije životno doba, postojanje vaskularnih ili drugih bolesti u ličnoj anamnezi, prethodni AIMU, povišene vrednosti serumskih lipida i nivoa glukoze u krvi nisu povezani sa prisustvom (ili odsustvom) povoljnog ishoda nakon 3 meseca.

Nezavisne varijable koje su povezane sa smrtnim ishodom nakon 3 meseca su: više vrednosti NIHSS skora na prijemu ($_{adj}OR$ 1.07, 95%CI: 1.02-1.12, $p=0.003$), prethodni AIMU ($_{adj}OR$ 4.11, 95%CI: 1.49-11.35, $p=0.006$), odsustvo upotrebe trombolitičke terapije ($_{adj}OR$ 0.19, 95%CI: 0.05-0.77, $p=0.021$), sICH ($_{adj}OR$ 18.52, 95%CI: 1.59-215.37, $p=0.020$) i povišeni nivoi serumske glukoze ($_{adj}OR$ 1.26, 95%CI: 1.06-1.50, $p=0.008$). Diabetes mellitus, pušenje, asimptomatska intracerebralna hemoragija (aICH) i starost nisu povezani sa prisustvom (ili odsustvom) smrtnog ishoda nakon 3 meseca.

4.1.10 Karakteristike studijske populacije pri otpustu

Medijana vrednosti broja dana hospitalizacije je bila 9 dana (interkvartilni opseg 6 - 17). U većini slučajeva 50 (50.5%) bolesnici su bili otpušteni kući, u 41 slučaju (41.4%) u regionalne medicinske centre i nakon toga na rehabilitaciju, dok su u 8 slučajeva (8.1%) išli direktno na rehabilitaciju.

Kod 73 bolesnika (64.6%) ordinirana je antikoagulantna terapija u okviru sekundarne prevencije, dok je antiagregaciona terapija ordinirana kod 35 (31%) bolesnika. (Grafik 13.)



Grafik 13. – Antiagregaciona terapija na otpustu

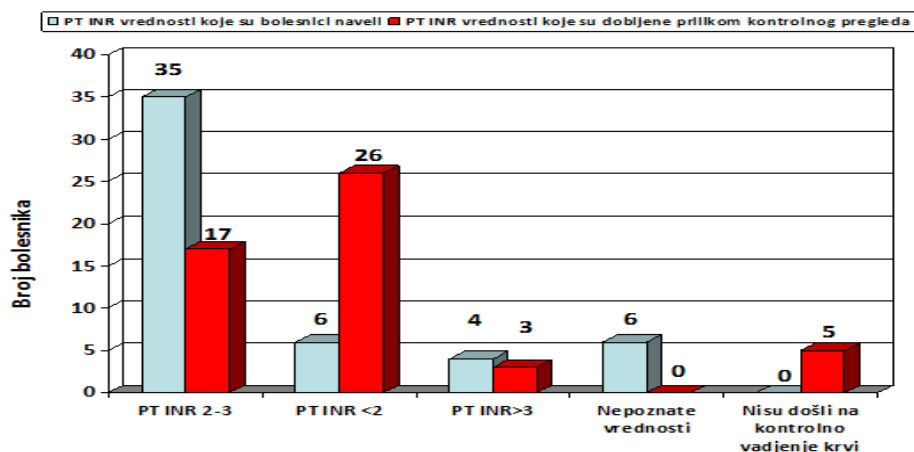
4.1.11 Terapijska komplijansa pri kontroli nakon 3 meseca od akutnog ishemijskog moždanog udara:

Od ukupnog broja bolesnika koji su bili uključeni u studiju, 82 bolesnika (62.6%) su bili živi nakon 3 meseca. Terapija koja je korišćena za sekundarnu prevenciju moždanog udara kod bolesnika na kontroli nakon 3 meseca od AIMU je bila:

1. OAK: 51 bolesnik (62.2%)
2. Antiagregaciona terapija: 27 bolesnika (32.9%)
3. Prestali su da uzimaju propisanu terapiju: 4 bolesnika (4.9%)

Kada se radi o redovnosti kontrolisanja vrednosti PT INR-a, 36 bolesnika (70.6%) je izjavilo da redovno ili bar jednom mesečno kontrolišu ove vrednosti dok njih 15 (29.4%) nije redovno kontrolisalo vrednosti PT INR-a.

Na Grafiku 14. prikazane su distribucije vrednosti PT INR-a navedene od strane bolesnika kao i one koje su dobijene pri kontrolnom uzimanju krvi za analizu koje je radjeno prilikom kontrolnog neurološkog pregleda nakon 3 meseca.



Grafik 14. – Distribucija vrednosti PT INR-a u studijskoj populaciji

4.2. Ishod primene trombolitičke terapije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i akutnim ishemijskim moždanim udarom (kohorte Beograd i Lille)

U cilju procene efikasnosti primenjene trombolitičke terapije izvršeno je poredjenje kliničkih karakteristika i ishoda izmedju bolesnika koji su lečeni trombolitičkom terapijom u oba centra (Beograd i Lille), a koji su bili svrstani u dve grupe : (i) bolesnici sa AF i AIMU (ii) bolesnici koji nemaju AF a imaju AIMU.

Za vreme studijskog perioda trombolitičku terapiju u jedinicama za moždani udar oba centra primilo je ukupno 734 bolesnika, 149 u Beogradu (20.3%) i 585 u Lille-u (79.7%). Od tog broja 155 bolesnika je imalo AF (21.2%), od kojih je 140 (90.3%) bilo prethodno poznatih AF a 15 (9.7%) de novo AF. Kliničke karakteristike pri prijemu kao i ishodi studijske populacije su prikazani u Tabeli 12.

Tabela 12. – Kliničke karakteristike i ishod AIMU kod bolesnika sa AF i bez AF

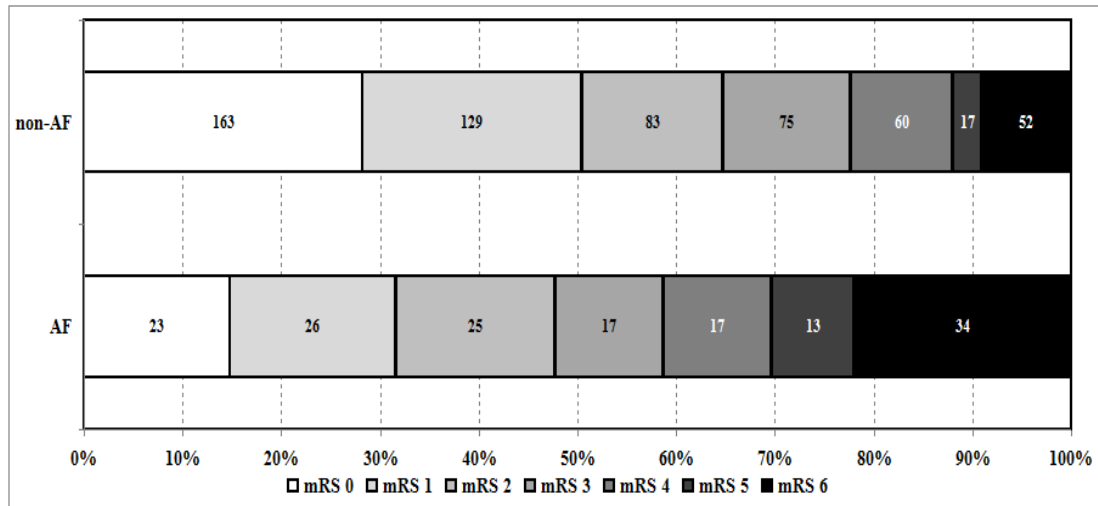
| | Sa atrijskom fibrilacijom (n=155) | Bez atrijske fibrilacije (n=579) | P vrednosti |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| Demografske karakteristike | | | |
| Ženski pol | 90 (58.1%) | 257 (44.4%) | 0.002 |
| Starost* | 76 (67-83) | 64 (52-76) | <0.001 |
| Centar Beograd | 34 (21.9%) | 115 (19.9%) | 0.569 |
| Medicinska istorija | | | |
| Arterijska hipertenzija | 124 (80.0%) | 359 (62.3%) | <0.001 |
| Diabetes mellitus | 31 (20.0%) | 91 (15.7%) | 0.203 |
| Hiperholesterolemija | 70 (45.2%) | 266 (45.9%) | 0.863 |
| Pušenje | 29 (18.7%) | 174 (30.1%) | 0.005 |
| Alkohol | 11 (7.1%) | 58 (10.0%) | 0.268 |
| Prethodni ishemijski moždani udar | 15 (9.7%) | 63 (10.9%) | 0.666 |
| Prethodni infarkt miokarda | 22 (14.2%) | 52 (9.0%) | 0.056 |
| Kliničke i biološke karakteristike | | | |
| Vreme od nastanka tegoba do primene IVT(u časovima)* | 148 (114-178) | 153 (120-192) | 0.073 |
| NIHSS skor pri prijemu* | 14 (8-18) | 10 (6-16) | <0.001 |
| Sistolni arterijski pritisak (mmHg)* | 155 (140-170) | 150 (137-165) | 0.110 |
| Dijastolni arterijski pritisak (mmHg)* | 83 (79-95) | 80 (73-90) | 0.018 |
| INR >1.2 | 13 (8.4%) | 10 (1.7%) | <0.001 |
| Glikemija (mmol/l)* | 7.06 (6.05-8.57) | 6.66 (5.77-7.91) | 0.036 |
| Broj trombocita (10 ⁹ /L)* | 212 (179-244) | 230 (194-270) | <0.001 |
| MR pregled kao prva dijagnostička procedura | 55 (35.5%) | 232 (40.1%) | 0.299 |
| Ishemija u regiji a.cerebri mediae | 136 (87.7%) | 503 (87.6%) | 0.970 |
| “Bridžing terapija” | 1 (0.6%) | 19 (3.3%) | 0.120 |
| Ishod | | | |
| Simptomatska hemoragijska transformacija | 9 (5.8%) | 32 (5.5%) | 0.893 |
| Loš ishod (mRS 3-6) | 81 (52.3%) | 204 (35.2%) | <0.001 |
| Smrtni ishod nakon 3 meseca | 34 (21.9%) | 52 (9.0%) | <0.001 |

*vrednost su medijane (interkvartilni opseg) a p vrednosti su izračunate pomoću Mann-Whitney U testa.

NIHSS: national institutes of health stroke scale skor. MR: magnetna rezonanca; IVT: intravenska tromboliza; mRS – modifikovani Rankin skor. INR – international normalised ratio

Studija je pokazala da su bolesnici sa AF i AIMU bili stariji, češće ženskog pola, češće su bolovali od arterijske hipertenzije i imali INR > 1.2. Sa druge strane, redje su bili pušači. Bolesnici sa AF i AIMU su imali više vrednosti NIHSS skora pri prijemu, više vrednosti dijastolnog arterijskog pritiska i više vrednosti serumske glikemije, a imali su niži broj trombocita u krvi. Oni se nisu razlikovali kada je u pitanju pojava sICH, ali su bolesnici sa AF i AIMU češće imali loš ili smrtni ishod nakon 3 meseca. Analiza kompletnog

spektra mRS vrednosti u studijskoj populaciji je pokazala lošiji ukupan ishod AIMU kod bolesnika sa AF (Grafik 15.)



Grafik 15. – Vrednosti mRS skora nakon tri meseca kod bolesnika sa i bez AF

Jedina nezavisna varijabla koja je povezana sa pojavom sICH je bila vrednost NIHSS skora pri prijemu ($_{adj}OR$ 1.05; 95% CI: 1.01-1.10). AF, starost, arterijska hipertenzija, pušenje, prethodni infarkt miokarda i prethodna OAK nisu bili povezani sa prisustvom (ili odsustvom) sICH (ukupna p vrednost: <0.048; r^2 : 0.043; 94.4% prediktivna moć modela). Ostale varijable se nisu kvalifikovale za unošenje u model.

Nezavisne varijable povezane sa lošim ishodom nakon 3 meseca su bile: starost ($_{adj}OR$ 1.04; 95% CI: 1.03-1.06), vrednost NIHSS skora pri prijemu ($_{adj}OR$ 1.17; 95% CI: 1.13-1.21) i sICH ($_{adj}OR$ 47.6; 95% CI: 10.2-250). AF, arterijska hipertenzija, pušenje, prethodni infarkt miokarda i prethodna OAK nisu bili povezani sa prisustvom (ili odsustvom) lošeg ishoda nakon 3 meseca. (ukupna p vrednost: <0.001; r^2 : 0.393; 75.4% prediktivna moć modela). Ostale varijable se nisu kvalifikovale za unošenje u model. Nakon uklanjanja sICH iz modela, starost i NIHSS su ostale jedine 2 varijable koje su nezavisno uticale na nastanak lošeg ishoda AIMU.

V DISKUSIJA

Pre oko 20 godina Framingham studija je ukazala na atrijalnu fibrilaciju kao na nezavisni faktor u razvoju AIMU. Ova studija je pokazala da, nakon prilagodjavanja (adjustiranja) po godinama, ljudi koji imaju AF imaju 5 puta veći rizik od nastanka AIMU u odnosu na one koji nemaju AF a da ova incidenca postaje još veća u sponi sa arterijskom hipertenzijom ili kongestivnom srčanom insuficijencijom [30]. Procenjuje se da je oko 15% svih AIMU izazvano atrijalnom fibrilacijom [71]. U našoj studijskoj populaciji taj broj je iznosio 16.6%.

Zahvaljujući Framingham studiji, kao i sledećim koje su usledile u narednim godinama, a naročito otkrivanjem novih antikoagulantnih lekova, došlo je do značajnog povećanja isticanja značaja AF kao faktora rizika za AIMU i samim tim joj se pridavalo sve više značaja. U našoj studijskoj populaciji je registrovan kontinuirani porast broja registrovanih bolesnika sa AF i AIMU. (Grafik 1.) U 2009. godini je bilo 20 pacijenata, da bi samo u prvoj polovini 2012. taj broj bio udvostručen (40 pacijenata). Jedno od mogućih objašnjenja za ovaj rastući trend bi se moglo naći u činjenici da je više pažnje pridavano traženju AF kao uzročnika AIMU, naročito u slučajevima kada se radilo o bolesnicima sa AIMU bez jasnih drugih faktora rizika. Takodje uvođenje 72-časovnog EKG monitoringa, kao što su neke studije predlagale, je poboljšalo detekciju pre svega paroksizama AF u našoj studijskoj populaciji [175]. Prethodne studije su pokazale da paroksizmalna AF predstavlja podjednako veliki rizik kao i kontinuirane forme AF za razvoj AIMU [176]. Utvrđeno je i da je dovoljan period AF u trajanju od 6 minuta da kao nezavisni činilac poveća rizik od nastanka AIMU [177]. Iz svih ovih razloga, aktuelni vodiči savetuju da se kod svih bolesnika nakon AIMU ili TIA-e sprovede minimum 24-sovni EKG monitoring. Jedna studija iz 2012. je ukazala na značaj koji kontinuirani monitoring, kao i njegova automatska (softverska) analiza ima za detektovanje AF [178]. Ispitivano je 496 bolesnika koji su bili na kontinuiranom monitoringu medijanu vremena od 64h. Oni su takodje bili i na Holter monitoringu koji je započeo medijanu vremena od 15h nakon AIMU i trajao je 24h. Studija je pokazala da

je kod 68 bolesnika (13.7%) detektovana prethodno nedijagnostikovana AF. Od ovoga broja, kod 27 pacijenata se radilo o perzistentnoj AF, dok je kod njih 41 u pitanju bila paroksizmalna forma. Od tih 41 bolesnika Holter monitoring je identifikovao paroksizmalnu AF kod 14 (34.1%) bolesnika, kontinuirani monitoring koji su čitali lekari kod 27 (65.9%), dok je automatski tj. monitoring koji je bio analiziran od strane softvera detektovao 38 (92.7%) slučajeva paroksizmalne AF. Ova studija je ukazala na značaj kontinuiranog monitoringa (naročito onog koji se automatski analizira) kao zamenu za sprovođenje Holter monitoringa. Takodje, ukazano je i na neophodnost sistematske revizije i analize svih nalaza registrovanih kontinuiranim monitoringom, koje bi bile vršene kako od strane samih lekara tako i uvođenjem odgovarajućih softvera [178]. Ovo za cilj ima prevenciju situacija u kojima se AF registruje ali ne prepoznaje [179].

Dalje, navodi se da je incidenca AF veća kod muškaraca nego kod žena u svim starosnim grupama [180]. „The Stroke in Atrial Fibrillation Working Group“ je izvršila sistemski pregled faktora rizika za AIMU i zaključila da ženski pol povećava rizik od nastanka AIMU 1.6 puta [76,181]. U našoj grupi bolesnika sa AF i AIMU 53.4% su bili muškarci. Prevalenca AF značajno raste u populaciji starijoj od 60 godina, i javlja se u 3-5 % slučajeva kod ljudi starosti 65 do 75 godina [2,182,183], a povećava se do 8% kod onih starijih od 80 godina. Medijana starosti AF bolesnika je oko 75 godina i smatra se da oko 70% bolesnika sa AF imaju između 65 i 85 godina [184]. U našoj grupi bolesnika medijana starosti je bila 70 godina, a 62.3% su bili starosti između 65 i 85 godina. Kardioembolizam kao uzrok AIMU je manje prisutan kod mlađih bolesnika za razliku od starijih, i smatra se da se javlja kod 18.4% „mladih vaskularaca“. Studije su pokazale da u ovoj specifičnoj subpopulaciji skoro polovina svih AIMU se javlja na terenu kongenitalnog deficita atrijalnog septuma dok se u samo 11.1% slučajeva ove subpopulacije radi o AIMU uzrokovanog atrijalnom fibrilacijom [185]. U našoj studijskoj populaciji 6 bolesnika (4.6%) bilo je mlađe od 45 godina starosti.

Što se tiče prisustva drugih faktora rizika u prethodnoj medicinskoj istoriji kod naših bolesnika, najčešće je bila prisutna arterijska hipertenzija (89.3%) i kao takva je veoma značajna jer je pojava patologije srca kod hipertoničara već dokumentovano povezana sa povećanim rizikom od AIMU. Takodje, skorija istraživanja sve više obraćaju pažnju na

analizu razloga koji dovode do remodeliranja strukture pretkomora, ističući pri tome važnu ulogu arterijske hipertenzije [186]. Međutim, u našoj studijskoj populaciji sprovedena bivarijantna analiza nije potvrdila arterijsku hipertenziju kao kandidata za varijablu koja bi se uključila u model multivarijantne logističke regresije za procenu ishoda. Jedna kanadska studija se bavila analizom podataka 12.686 pacijenata sa AIMU, od kojih je njih 2.185 (17.2%) imalo AF [187]. Prosečna starost ispitivane populacije u toj grupi bila je 70 (\pm 9.7) godina. Utvrđeno je da je hipertenziju imalo 75.1% ispitanika (u našoj populaciji taj procenat je bio nešto viši: 89.3%), kongestivna srčana insuficijencija je bila prisutna kod 22.7% (vs. 31.3% u našoj populaciji), hiperlipidemija kod 35.8% (u našoj populaciji nešto manje: 27.4%), dijabetes melitus kod 25.2% (vs. 23.7% u našoj populaciji). U toj kanadskoj kohorti bolesnika sa AIMU i AF bilo je 8.1% pušača dok je taj procenat u našoj populaciji bio značajno veći - 25.2% [187]. Bolesnici u našoj grupi su imali i značajno prisustvo drugih prethodnih vaskularnih oboljenja (kao što su infarkt miokarda, periferna arterijska bolest itd.) koji su bili prisutni u 39.7% slučajeva, što se može posmatrati sa aspekta da brojni faktori rizika nisu adekvatno lečeni u primarnoj prevenciji [168]. Autori pojedinih studija su istakli činjenicu da AIMU kod bolesnika sa AF ne mora uvek da bude posledica kardiogenog embolizma [188]. Faktori rizika kao što su starost, hipertenzija, dijabetes melitus, kao i sama AF mogu da budu marker generalizovane ateroskleroze koja može usloviti razvoj AIMU [189,190]. Ističe se da su podaci o prevalenci karotidne arterijske stenozе kod bolesnika sa AF koji su imali i onih koji nisu imali AIMU kontradiktorni [188], kao i da je prevalenca visoko stepene karotidne stenozе viša kod bolesnika sa AF koji su doživeli AIMU i da iznosi oko (11–20%) [189,191], u poredjenju sa populacijom asimptomatskih AF pacijenata i opštom populacijom gde su njene vrednosti 8% ili manje [192]. Studija Chang-a i sar. je pokazala da je visokostepena stenozа ekstrakranijalnog dela karotidne arterije (definisana kao \geq 50%) registrovana u 24.3% slučajeva, a da se u 10.6% slučajeva radilo o okluziji a.carotis interne [188]. U našoj studijskoj populaciji karotidna dupleks sonografija je uradjena kod 38.2% bolesnika i visoko stepena stenozа je registrovana u 22% slučajeva, dok je okluzija registrovana kod 8% bolesnika.

Uprkos činjenici da su lekarske kontrole često dostupne i da registrovanje AF ne zahteva kompleksnu dijagnostiku, smatra se da oko jedna polovina svih AF ostane nedetektovana [193]. U našoj grupi 61.1% bolesnika je znalo za prethodnu AF.

NICE u Velikoj Britaniji procenjuje da je oko 70-80% bolesnika sa AF pogodno za antikoagulantnu terapiju, ali da sveobuhvatna primena OAK u primarnoj prevenciji još uvek nije postignuta. Smatra se da je jedan od razloga za ovo činjenica da lekari u primarnoj zdravstenoj zaštiti češće propisuju antiagregacionu terapiju (uglavnom aspirin). Uprkos činjenici da su dostupni podaci brojnih studija koji pokazuju da je prevencija AF uzrokovanih AIMU primenom OAK daleko superiornija od one prilikom primene aspirina [194], mnogi lekari i dalje radje prepisuju aspirin u primarnoj prevenciji zato što se smatra da je on „lakša opcija“ koja ne zahteva česte kontrole a i dalje je prisutno uverenje da je ovo i bezbedna i efikasna terapija [16]. Iz svih ovih razloga, primena OAK je značajno ispod vrednosti kakve bi trebalo da budu [195]. NICE je u jednom svom izveštaju prikazao podatke da je u 2006. godini u Velikoj Britaniji, od 639.000 bolesnika sa AF, 234.000 (36.6%) bilo na aspirinu dok je njih 191.000 (29.8%) uzimalo OAK [196]. Studija Joppi i sar. koja je obuhvatila 13.360 bolesnika koji su iz bolnice otpušteni sa dijagnozom AF je došla do zaključka da je na otpustu varfarin ordiniran kod 50% bolesnika dok je kod njih 44.1% ordinirana antiagregaciona terapija. Pokazano je i da se procenat bolesnika kojima se ordinira antiagregaciona terapija povećao do 54.3% u grupi bolesnika starih 85 godina i više [197]. U našoj studijskoj populaciji 26.7% bolesnika je bilo na prethodnoj OAK, 38.2% na prethodnoj antiagregacionoj terapiji, dok 35.1% njih nije uzimalo nikakvu terapiju (ni antikoagulantnu ni antiagregacionu) u primarnoj prevenciji. Ako se analizira samo grupa bolesnika koja je znala za prethodnu AF, njih 43.8% je uzimalo prethodnu OAK, što je malo više nego što je prijavljeno u nekim od sprovedenih studija gde je ta proporcija iznosila oko 30% [198]. Medjutim, potrebno je naglasiti da je naša studijska populacija bila jako loše antikoagulisana, jer je samo 5 bolesnika imalo vrednosti PT INR-a koje su bile unutar terapijskih. Kada je reč o prethodnoj upotrebi antiagregacione terapije, naši rezultati su bili slični sa onima iz drugih studija 38.2% vs. 39% [198].

Medijana vrednosti NIHSS skora u studijskoj populaciji (beogradska kohorta) je iznosila 12 (interkvartilni opseg 6 – 21). To je u skladu sa vrednostima nekih do sada objavljenih studija [140,199].

Poznato je da AIMU izazvani AF zahvataju veće površine i uglavnom spadaju u TACI i PACI ishemijske podtipove AIMU [200]. Neke studije su pokazale da TACI AIMU čini 30.26%, a PACI 36.18% svih AIMU kod pacijenata sa AF [201]. Bolesnici sa AF imaju veći rizik za razvoj teških onesposobljujućih AIMU koji često podrazumevaju razvoj ishemije u zoni vaskularizacije a.cerebri mediae (ACM) [202]. Brojne studije su pokazale da je atrijalna fibrilacija faktor rizika za razvoj velikih AIMU u regiji ACM [35, 203-205]. Studija Berge i sar. je ukazala da je prevalenca ovih tipova AIMU oko 15% [202], dok su neke druge studije došle do rezultata da taj procenat iznosi 8% [203]. Studija Berge i sar. je takodje pokazala i da kod AIMU izazvanih AF u zoni vaskularizacije ACM postoji dva puta veća verovatnoća za razvoj hemoragijske transformacije nego u slučaju druge etiologije AIMU [202]. Utvrđeno je i da se teški oblici ovih AIMU koji zahvataju stablo a.cerebri mediae češće javljaju u desnoj hemisferi. Autori pretpostavljaju da je to iz razloga što veliki embolusi iz srca imaju tendenciju da prate centrifugalne sile i da potom predju u truncus brachiocephalicus a potom u levu a.carotis i a.sublcaviu [202]. U našoj studijskoj populaciji 59.4% svih AIMU je spadalo u ove dve kategorije (23.8% su bili TACI a 31.10% PACI). Iako se smatra da AF imaju veću povezanost sa non-lakunarnim infarktima [206] u našoj populaciji je 28.2% AIMU bilo lakunarnog tipa. To je više u odnosu na neke od do sada objavljenih rezultata koji su pokazali da lakunarni infarkti kod AF bolesnika sa AIMU se javljaju u oko 14.47% slučajeva [201].

U našoj grupi bolesnika medijana vrednosti CHADS₂ skora pri prijemu je bila 2 (interkvartilni opseg 1-3), dok je medijana vrednosti CHA₂DS₂-VASc skora pri prijemu bila 4 (interkvartilni opseg 2-5). To je slično sa rezultatima do sada objavljenih studija [198]. Za CHADS₂ skor se kaže da klasifikuje oko 60% bolesnika u kategoriju onih sa srednjim rizikom za AIMU [207]. U našoj grupi ova proporcija je bila 58% u primarnoj prevenciji. Sa druge strane, korišćenjem CHA₂DS₂-VASc skora samo 0.7% bolesnika bi u primarnoj prevenciji bilo klasifikovano u ovu kategoriju. Ovo znači da bi upotreba

CHA₂DS₂-VASc stratifikacione šeme povećala upotrebu preporučene OAK za 99.3% u našoj studijskoj populaciji. Ovo je malo više u odnosu na rezultate nekih prethodno objavljenih studija, gde je ovaj broj iznosio 96.4% [198]. Takođe bi želeli da naglasimo da su u sprovedenoj univarijantnoj analizi visoke vrednosti oba skora pri prijemu (i CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc) dovedene u vezu sa pojavom fatalnog ishoda AIMU. Sa druge strane, za niže vrednosti inicijalnog CHA₂DS₂-VASc skora je utvrđeno da su u vezi sa nastankom povoljnog ishoda.

Koliko nam je poznato, ovo je prva studija koja se bavila analizom udruženosti vrednosti CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skorova pri prijemu sa nastankom sICH u akutnoj fazi AIMU. Jedna studija koja je pratila osobe koje nisu imale AF za vremenski period od medijane 15.9 godina je pokazala da i u ovoj populaciji povišene vrednosti HAS-BLED skora koreliraju sa češćom pojavom intrakranijalne hemoragije [208]. Iako izuzetno važna, intrakranijalna hemoragija nije česta komplikacija kod AF bolesnika i njena pojava se dovodi u vezu sa starijim životnim dobom [209]. Sa druge strane, studije su pokazale da je sICH jedna od komplikacija koje se lekari najviše boje naročito kod starijih bolesnika kao i da je ona odgovorna za nastanak značajne onesposobljenosti i/ili smrti izazvanih krvarenjem zbog uzimanja antikoagulantne terapije. sICH kao posledica uzimanja antikoagulantne terapije je povezana sa smrtnošću koja u većini studija prevazilazi 50% [210-213]. Takođe, pokazano je da istovremeno uzimanje aspirina sa varfarinom značajno utiče na pojavu sICH [214-217] i identifikovano je kao nezavistan faktor rizika [218]. RE-LY studija je pokazala da se sICH značajno češće javlja u okviru sekundarne prevencije AIMU kod bolesnika koji uzimaju OAK u poredjenju sa onima koji uzimaju dabigatran [161]. Kada je reč o pojavi sICH u akutnoj fazi AIMU, ECASS 3 studija je pokazala da se u grupi tromboliziranih bolesnika sICH javila u 2.4% slučajeva (srednja vrednost životne dobi 64.9 ± 12.2), dok je u placebo grupi njeno prisustvo bilo u 0.3% slučajeva (srednja vrednost životne dobi 65.6 ± 11) [117]. Medjutim, u ovu studiju su bili uključeni bolesnici sa različitim uzrocima AIMU i nije posebno analizirana subpopulacija AF bolesnika niti su sagledavane prediktivne vrednosti 3 skora za stratifikaciju rizika. U našoj populaciji, sICH je registrovana kod 4.6% bolesnika. Ova malo viša učestalost bi se mogla objasniti starijom životnom dobi naših bolesnika (medijana vrednosti životne dobi 70 [62-76]). Naša studija je pokazala da vrednost

inicijalnog HAS-BLED skora ≥ 3 ima nezavisnu prediktivnu vrednost za pojavu sICH bez obzira na terapiju samog AIMU (intravenska tromboliza ili konzervativna terapija). Jedna studija koja je pratila pacijente u periodu od 1.5 godina je pokazala da je učestalost javljanja intracerebralne hemoragije i/ili velikog krvarenja značajno veća u slučajevima kada je vrednost HAS-BLED skora > 3 , bez obzira na prethodnu upotrebu ili ne-upotrebu antitrombotične terapije [219].

Uprkos činjenici da je IVT jedina odobrena terapija za lečenje AIMU, podaci o njenoj efikasnosti kod lečenja bolesnika sa AF i dalje nisu preobimni. Glavno objašnjenje za nisku proporciju bolesnika sa AF i AIMU koji su lečeni intravenskom trombolizom može biti nadjeno u tome da često ovi bolesnici ne stižu u terapijskom prozoru za primenu IVT, ali isto tako jer su oni često na prethodnoj OAK što dovodi do toga da im je vrednost PT INR-a pri prijemu ≥ 1.7 , što je kontraindikacija za primenu IVT. Naša studija je pokazala da, u poredjenju sa ne-tromboliziranim, AF bolesnici koji su primili IVT su uglavnom lakšeg neurološkog deficita pri prijemu. Oni takodje imaju veću verovatnoću odličnog ishoda (mRS 0-1) nakon 3 meseca (58.8% vs. 23.8%) kao i povoljnog ishoda (mRS 0-2) (64.7% vs. 27.8%), dok je kod njih sa druge strane verovatnoća smrtnog ishoda nakon 3 meseca manja (14.7% vs. 45.4%).

Naša studija je takodje pokazala i da u studijskoj populaciji beogradske kohorte bolesnika sa AF i AIMU: :

- a) niži NIHSS skor na prijemu, kao i upotreba IVT predstavljaju nezavisne prediktore odličnog ishoda nakon 3 meseca
- b) niže vrednosti NIHSS skora i upotreba IVT predstavljaju nezavisne prediktore i povoljnog funkcionalnog ishoda nakon 3 meseca
- c) više vrednosti NIHSS skora pri prijemu, prethodni AIMU, povišena glikemija u krvi kao i ne-upotreba IVT i prisustvo sICH predstavljaju nezavisne prediktore smrtnog ishoda nakon 3 meseca
- d) verovatnoća smrtnog ishoda ostaje konstantno niža u slučaju da bolesnik primi IVT bez obzira na vrednost NIHSS skora pri prijemu

Naša studijska populacija ima slične kliničke karakteristike pri prijemu kao i pacijenti koji su bili uključeni u VISTA studiju i studiju Zhang-a i sar. [139,140]. Nadalje, kada je reč o rezultatima ishoda AIMU i oni su slični. U VISTA studiji proporcija odličnog ishoda tromboliziranih vs. ne-tromboliziranih je bila 24.4% vs. 23.6% [OR (95% CI): 1.42 (1.08–1.85)] [139], dok je u našoj grupi bila 58.8% vs. 23.8% [OR (95% CI): 4.59 (2.00–10.52)]. Kada se radi o povoljnom ishodu u VISTA studiji on je bio 33.0% vs. 32.1% [OR (95% CI): 1.43 (1.11–1.83)] [139], dok je u našoj grupi iznosio 64.7% vs. 27.8% [OR (95% CI): 4.75 (2.07–10.92)]. Studija Zhang-a i sar. je takodje našla statistički značajnu razliku kada je u pitanju povoljan ishod između dve grupe (36% vs. 14%, $p=0.033$) [140]. Ovi rezultati pokazuju da je u navedenim studijama postojala jasna verovatnoća nastanka i odličnog i povoljnog ishoda u grupi tromboliziranih bolesnika. U našoj grupi su ti rezultati još značajniji, jer je nadjeno da čak 2/3 bolesnika sa AF koji su primili IVT imaju veću verovatnoću za nastanak pozitivnog ishoda. Kada je reč o smrtnom ishodu, u studiji Zhang-a i sar. on se javio kod 18% bolesnika koji su primili IVT [140], dok je u VISTA studiji taj procenat iznosio 21.8% [139]. U našoj studijskoj populaciji smrtnost nakon 3 meseca kod bolesnika tretiranih sa IVT je 14.7% što je za nijansu manje u odnosu na rezultate prethodne dve studije. Uprkos činjenici da direktna komparacija između ove tri studije ne može biti napravljena, uglavnom zbog različitog koncepta studija, sve tri jasno ukazuju na korist od primene IVT kod bolesnika sa AF i AIMU. Objašnjenje za veću efikasnost primenjene IVT u našoj studijskoj populaciji nije lako naći. Sa jedne strane, naši bolesnici su bili mlađi u poredjenju sa onima iz VISTA studije (68 vs. 74.2 godina) [139] i imali su niži NIHSS skor na prijemu (11 vs. 15) [139], što bi moglo biti objašnjenje kada su u pitanju razlike u odnosu na ovu studiju. Sa druge strane, naši bolesnici su bili slične starosti kao oni iz studije Zhang-a i sar. (68 vs. 68.3 godina) [140], sa sličnim NIHSS skorom na prijemu (11 vs. 12) [140]. Glavni prediktori za odličan i povoljan ishod u našoj studijskoj populaciji su bili niže vrednosti NIHSS skora i primena IVT. Samo 11.8% tromboliziranih bolesnika je imalo NIHSS skor veći od 18. Nadalje, više vrednosti ovog skora, ne-upotreba IVT kao i prisustvo nekih dodatnih faktora rizika (prethodni AIMU i dijabetes melitus) su bili glavni prediktori smrtnog ishoda. Ovi rezultati su u saglasnosti sa nalazima drugih studija koje su se bavile analizom prediktora ishoda AIMU [220]. Naša studija je jasno identifikovala upotrebu

IVT kao nezavisnog prediktora za odličan i povoljan ishod, dok je njeno odsustvo dovedeno u nedvosmislenu vezu sa nastankom smrtnog ishoda. Značajan faktor koji može da utiče na primenu IVT kod AF bolesnika sa AIMU jeste prethodna upotreba OAK. Dve velike studije su analizirale pitanje procene rizika od pojave intracerebralne hemoragije kod bolesnika koji su bili na prethodnoj OAK a tretirani su trombolitičkom terapijom. Jedna studija je pokazala da kod ovih pacijenata (koji su imali $PT\ INR \leq 1.7$) upotreba IVT nije bila povezana sa pojavom sICH [129], dok je druga studija pokazala postojanje statistički značajne povezanosti učestalije pojave sICH kod pacijenata koji su uzimali OAK u poredjenju sa onima koji nisu [134]. Nažalost, naša studija ne može da da odgovor na ovo kontroverzno pitanje jer su samo 2 bolesnika koji su bili na prethodnoj OAK dobili IVT.

U cilju procene efikasnosti primenjene trombolitičke terapije izvršeno je poredjenje između bolesnika koji su lečeni ovom terapijom u beogradskoj kohorti koji su imali AIMU i AF i onih koji su imali AIMU ali nisu imali AF. Jedina statistički značajna razlika koja je nadjena je da su trombolizirani bolesnici sa AIMU i AF bili stariji (12 godina) u odnosu na one koji su imali AIMU a nisu imali AF. Činjenica da nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike kada je u pitanju ishod (odličan, povoljan kao i smrtni ishod) nakon primenjene IVT u beogradskoj kohorti bi mogla biti objašnjena činjenicom da je grupa bolesnika sa AF i AIMU koji su primili trombolitičku terapiju obuhvatala ipak značajno mlađe bolesnike (medijana starosti 68 godina), u odnosu na uobičajenu starost bolesnika sa AF. Međutim, kada je napravljeno slično poredjenje između bolesnika sa AIMU koji imaju AF i nemaju AF formiranjem kohorte sa bolesnicima lečenim i u Lille-u tada je dobijena medijana starosti za AF grupu od 76 godina (interkvartilni opseg 67-83) naspram medijane starosti od 64 godine (interkvartilni opseg 52 -76 godina) za bolesnike bez AF. Poredjenjem ovako formirane dve grupe došlo se do zaključka da AF bolesnici imaju veću verovatnoću za nastanak smrtnog i lošeg ishoda u odnosu na bolesnike koji nemaju AF što je u skladu sa rezultatima do sada objavljenih studija koje su poredile AF i non-AF bolesnike sa AIMU [140,187,221-224].

Upravo u cilju dodatnog ispitivanja efekata primene trombolitičke terapije kod bolesnika sa AF i AIMU je i formirana veća kohorta koja je uključila i trombolizirane bolesnike iz

Jedinice za moždani udar u Lille-u. Na taj način je dobijena grupa od ukupno 734 trombolizirana bolesnika od kojih je 155 bolesnika imalo AF (21.2%). Rezultati tako dobijene grupe su pokazali da:

- bolesnici sa AF imaju lošije ishode AIMU od bolesnika bez AF, ali ne i češće sICH
- AF nije nezavistan prediktorni faktor pojave smrtnog ili lošeg ishoda
- glavni razlozi zbog kojih bolesnici sa AF imaju lošije ishode su činjenica da su stariji i da imaju inicijalni teži neurološki deficit

Ovako formirana studijska populacija predstavlja reprezentativnu grupu bolesnika lečenih sa IVT. Njihove kliničke karakteristike pri prijemu su slične onima koje su imali bolesnici uključeni u registre [199, 225-228], jedino što je naša studijska populacija bila neznatno starija. Ne može se isključiti činjenica da je prevalenca AF podcenjena u našoj studiji. Kao što je već navedeno, kod svih bolesnika je detaljno analizirana prethodna medicinska dokumentacija, svima je urađen EKG zapis pri prijemu i svi su bili na 72-časovnom EKG monitoringu, pa i duže ukoliko je to bilo potrebno. Međutim, moguće je da je kod nekih bolesnika koji su imali paroksizmalnu AF njena dijagnoza postavljena tek po završetku studije. Ali čak i ta činjenica da postoji mogućnost da je prevalenca AF u našoj studijskoj populaciji podcenjena (odnosno da su AF bolesnici klasifikovani kao non-AF) čini naše rezultate još značajnijim. Sama proporcija bolesnika sa AF je u istom rangu ili nešto viša u odnosu na one uključene u kliničke studije [117,122, 125,139,229,230] i registre [225-228]. Druge značajne karakteristike ove studijske populacije su da obuhvata bolesnika lečene u 2 različita centra, u kliničkoj praksi, u realnom svetu i ova studijska populacija predstavlja jednu od najbrojnijih populacija pacijenata sa AF koji su dobili trombolitičku terapiju. Glavno objašnjenje zasto AF bolesnici imaju lošiji ishod u našoj studijskoj populaciji leži u tome da su oni bili stariji i da su imali teži inicijalni neurološki deficit. Ovo je u skladu sa nalazima prethodno objavljenih studija [139]. U našoj studiji je proporcija bolesnika sa mRS 3-6 nakon 3 meseca bila značajno manja u poredjenju sa bolesnicima sa AF koji su lečeni placebom u IST3 studiji [125]. Nije moguće napraviti direktno poredjenje rezultata IST3 studije sa našim jer su karakteristike studija različite a takodje su imale i za nijansu različite definicije povoljnog ishoda, za 2 poena različite vrednosti inicijalnog NIHSS skora i šestogodišnju razliku u starosti ispitivane populacije [125]. Međutim, ovi rezultati

ukazuju u krajnjoj liniji, da naša studija nije pokazala da IVT ne treba da se koristi kod bolesnika sa AF i AIMU. Ako se naši rezultati uporede sa onima koji su dobijeni u VISTA studiji, ishod je bio bolji u našoj populaciji, sa manjom proporcijom nastanka lošeg ishoda (51.6 vs. 68.9%), kao i smrtnog ishoda (20.1 vs. 23.2%) [139]. Nadalje, naši bolesnici su imali blaži neurološki deficit pre trombolize (medijana vrednosti NIHSS skora 13 vs. 14), ali su bili stariji (76 godina vs. 74) [139]. Još jednom, iako direktno poredjenje nije moguće, ovi rezultati ipak ne isključuju korist od primene IVT kod bolesnika sa AF. Naša studija je pokazala i da aktuelno uzimanje OAK nije nezavistan prediktor ishoda. Ovo može imati nekoliko objašnjenja: (i) bolesnici koji su uzimali OAK su imali vrednosti PT INR-a koje su kontraindikacija za primenu IVT; (ii) samo mali broj bolesnika sa vrednostima PT INR-a > 1.2 su bili tretirani trombolitičkom terapijom, što je rezultiralo malom statističkom snagom da bi se ispitaio uticaj na pojavu sICH i samim tim i ishod, što je onemogućilo i sprovođenje logističke regresije; (iii) rizik od krvarenja kod bolesnika koji imaju PT INR > 1.2 je možda precenjen, što je pokazala Helsinška grupa [231].

Kada je reč o sekundarnoj prevenciji i komplijansi OAK u sekundarnoj prevenciji AIMU kod bolesnika sa AF, poznato je da je ona često neadekvatna i da dolazi do prestanka uzimanja OAK od strane samih pacijenata. Studija Evansa i sar. je pokazala da je od 288 bolesnika kojima je OAK prepisana, njih 74 (26%) prestalo da uzima OAK. U 13% slučajeva to je bila odluka samih bolesnika a u 9% su prestali da uzimaju OAK zbog pojave krvarenja [232]. Ova studija je takodje pokazala i da su vrednosti PT INR-a kod bolesnika koji su uzimali OAK u 26% vremena bila ispod a u 19% vremena iznad ciljanih (terapijskih) vrednosti [232]. Slični rezultati su dobijeni u većoj AFFIRM studiji, gde je 33.6% bolesnika prestalo da uzima OAK. Ovde su kao najčešći razlozi navedeni konverzija u sinusni ritam i pojava krvarenja [233]. U studijskoj populaciji beogradske kohorte, od 82 preživela bolesnika nakon 3 meseca, njih 51 (62.2%) su uzimali OAK. 4.9% bolesnika je samoinicijativno prestalo da uzima terapiju. Medjutim, veliki problem je bila neadekvatnost u vrednostima PT INR-a. Naime, 68.6% bolesnika je po dolasku na 3-mesečnu kontrolu reklo da im je PT INR u terapijskom okviru, da bi pri kontrolnom uzimanju krvi taj procenat bio značajno manji – 33.3%. Sa druge strane, 11.8% bolesnika

je navelo da im je PT INR ispod terapijskih vrednosti, dok je u stvarnosti taj procenat iznosio 51%.

5.1. Ograničenja studije

Uprkos činjenici da je u beogradsku kohortu uključen 131 konsektivni bolesnik, studija je pokazala značajne rezultate i postavila jasan putokaz da se u budućnosti ovakvo istraživanje sprovede na većoj grupi bolesnika. Ono što je neosporna činjenica jeste da se studija bavila ispitivanjem karakteristika bolesnika u „stvarnom svetu“ kao i da je reč o studiji koja pokazuje aktuelnu situaciju kada je reč o populaciji sa AF i AIMU.

U cilju pojačavanja statističke značajnosti i veličine uzorka oformljena je i kohorta koja je obuhvatala trombolizirane bolesnike u Beogradu i Lille-u. Ova kohorta je obuhvatila 734 bolesnika, od kojih je 155 imalo AF. Zaključci o efikasnosti trombolitičke terapije dobijeni na ovaj način imaju veću statističku značajnost. Ono što ostaje kao cilj u budućnosti jeste da se uradi istraživanje koje bi uporedilo bolesnike (trombolizirane i ne-trombolizirane) sa AF i AIMU koji su lečeni u ova dva centra.

VI ZAKLJUČCI

Glavni zaključci istraživanja koje je sprovedeno za izradu ove doktorske disertacije su:

- U našoj studijskoj populaciji registrovan je trend povećane učestalosti AF kao uzroka AIMU u ispitivanom periodu.
- Mortalitet kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom i atrijalnom fibrilacijom se javlja u skoro 40% slučajeva u prva tri meseca od nastanka AIMU.
- Značajan broj bolesnika koji je primenom CHADS₂ skora u primarnoj prevenciji bio svrstan u kategoriju srednjeg rizika bi upotrebom CHA₂DS₂-VASc skora bio procenjen kao visoko-rizičan (što ide u prilog činjenici da je CHA₂DS₂-VASc skor pouzdaniji i da ga treba upotrebljavati kao komplementaran CHADS₂ skor u ciljem bolje stratifikacije AF bolesnika).
- Povišene vrednosti CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc skorova pri prijemu su dovedene u vezu u univarijantnoj analizi sa većom verovatnoćom smrtnog ishoda kod AF bolesnika sa AIMU, dok su niže vrednosti inicijalnog CHA₂DS₂-VASc skora dovedene u vezu sa većom verovatnoćom nastanka povoljnog ishoda.
- Vrednosr HAS-BLED skora pri prijemu ima nezavisnu prediktivnu vrednost za procenu pojave simptomatske intracerebralne hemoragije kod bolesnika sa AF i AIMU bez obzira na terapiju koju su dobijali (intravenska tromboliza/konzervativna terapija).
- Postoji jasna korist od primene intravenske trombolitičke terapije kod bolesnika sa AF i AIMU. Registrovana je veća verovatnoća nastanka i odličnog i povoljnog ishoda a manja verovatnoća nastanka smrtnog ishoda u grupi tromboliziranih bolesnika sa AF i AIMU u poredjenju sa ne-tromboliziranim bolesnicima.
- Pokazano je da trombolizirani bolesnici sa AF imaju teže AIMU kao i lošiji ishod u odnosu na trombolizirane bolesnike kod kojih je AIMU druge etiologije.
- Postoji loša komplikacija i neadekvatno praćenje bolesnika sa AF i AIMU.

VII LITERATURA

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82:2N-9N
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285(18):2370-5.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114:119-25.
4. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year-follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113:359-64.
5. Lloyd-Jones DM, Wand TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-6.
6. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008; 92:17-40.
7. NHS. The Office of Health Economics Estimating the direct costs of atrial fibrillation to the NHS in the constituent countries of the UK and SHA level in England, 2008. [Internet]. [cited 2013 Jan 28] <http://www.atrialfibrillation.org.uk/files/file/Media%20Centre/AAAW%20press%20release-1-%20June%202010.pdf>
8. PSC. Anticoagulation Europe, Preventing a stroke crisis. [Internet]. [cited 2013 Feb 19] <http://www.preventaf-strokecrisis.org/report/chapter3>
9. Banach M, Mariscalco G, Urgulan M, et al. The significance of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: preoperative atrial fibrillation – still underestimated opponent. *Europace* 2009; 10:1266-70.

10. Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, et al. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(4):358-363.
11. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108:711-6.
12. Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003; 14:666-72.
13. Iqbal MB, Taneja AK, Lip GY, et al. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ* 2005; 330:238-43.
14. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291(23):2851-5.
15. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373:155-166.
16. NICE 2012. Understanding NICE guidance: Atrial fibrillation. [Internet]. [cited 2013 Jan 10] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG036publicinfo.pdf>
17. Fuster V, Ryden LE, Cannon DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114:e257-e354.
18. AF AWARE cardiology groups call for greater awareness and better education on atrial fibrillation [Internet]. 2009 Jun 9 [cited 2013 Jan 10] <http://www.world-heart-federation.org/press/releases/detail/article/af-aware-cardiology-groups-call-for-greater-awareness-and-better-education-on-atrial-fibrillation/>
19. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomized controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005; 9:1-74.

20. Liao J, Khalid Z, Scallan C, et al. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007; 38:2935–40.
21. Stahrenberg R, Weber-Kruger M, Seegers J, et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 2010; 41:2884–88.
22. Levy S. Classification system of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15 (1): 54-7.
23. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13:581-98.
24. WHO - World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. [Internet]. [cited 2013 Feb 19]
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
25. Wolfe C. The burden of Stroke. In Wolfe C, Rudd T and Beech R. (eds) *Stroke Services and Research*. 1996. The Stroke Association.
26. Adamson J, Beswick A and Ebrahim S. Is stroke the most common cause of disability? *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2004; 13(4):171-7.
27. NAO 2005. *Reducing Brain Damage: Faster access to better stroke care*, National Adult Office Report. Department of Health. [Internet]. [cited 2013 Jan 28]
<http://www.nao.org.uk/report/department-of-health-reducing-brain-damage-faster-access-to-better-stroke-care/>
28. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24 (1): 35–41.
29. Font MÀ, Krupinski J, Arboix A. Antithrombotic medication for cardioembolic stroke prevention. *Stroke Res Treat* 2011; 2011:607852.
30. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-988.

31. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98(10): 946-652.
32. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003; 2:177-88.
33. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007; 9:1006-23.
34. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Inter Med* 1987; 147:1561-4.
35. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27:1765-9.
36. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36:1115-19.
37. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicentre multinational hospital-based registry (the European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32:392-8.
38. Winter Y, Wolfram C, Schaeg M, et al. Evaluation of costs and outcome in cardioembolic stroke or TIA. *J Neurol* 2009; 256:954-63.
39. Rovira A, Grivé E, Rovira A, et al. Distribution territories and causative mechanisms of ischemic stroke. *Eur Radiol* 2005; 15:416-426.
40. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, et al. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996; 27:875-81.
41. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology* 1996; 46:341-345.
42. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke* 1989; 20:598-601.

43. Halleivi H, Albright KC, Martin-Schild S, et al. Anticoagulation after cardioembolic stroke. *Arch Neurol* 2008; 65:1169-73.
44. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic. *Stroke* 2001; 32:1330-5.
45. Bang O, Saver J, Alger J, et al. Determinants of the distribution and severity of hypoperfusion in patients with ischemic stroke. *Neurology* 2008; 71: 1804–1811.
46. Tu THH, Campbell, BCV, Christensen S, et al. for the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) Investigators. Pathophysiological Determinants of Worse Stroke Outcome in Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30:389-395.
47. Kim JH, Bang OY, Liebeskind DS, et al. Impact of baseline tissue status (diffusion-weighted imaging lesion) versus perfusion status (severity of hypoperfusion) on hemorrhagic transformation. *Stroke* 2010; 41:e135–42.
48. Campbell BC, Christensen S, Butcher KS, et al. Regional very low cerebral blood volume predicts hemorrhagic transformation better than diffusion-weighted imaging volume and thresholded apparent diffusion coefficient in acute ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41:82–8.
49. Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, et al. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2008; 267: 57–61.
50. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomised controlled trials: SITSMOST. *Stroke* 2008; 39: 3316–3322.
51. Grant JS, Glandon GL, Elliott TR, et al. Caregiving problems and feelings experienced by family caregivers of stroke survivors the first month after discharge. *Int J Rehabil Res* 2004; 27:105-111.
52. Allender S, Scarborough P, Peto V, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2008 Edition* [Internet]. [cited 2012 Sept 23] <http://heartstats.org/uploads/documents%5Cproof30NOV2007.pdf>

53. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-70.
54. Frost L, Vukelic Andersen L, Godtfredsen J, et al. Age and risk of stroke in atrial fibrillation: evidence for guidelines? *Neuroepidemiology*. 2007; 28:109-15.
55. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99:295-304.
56. Potpara TS, Lip GHY. Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come. *Int J Clin Pract* 2011; 65(4): 446-57.
57. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Hearth J* 2009; 30:1128-35.
58. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 755–759.
59. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1622.
60. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transoesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128:639-47.
61. Seidl K, Rameken M, Drogemu A, et al. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1436-42.
62. Juul-Möller S, Hedblad B, Janzon L, et al. Increased occurrence of arrhythmias in men with ischemic type ST-segment depression during long-term ECG

- recording: prognostic impact on ischaemic heart disease: results from the prospective population study "Men Born in 1914", Malmö, Sweden. *J Intern Med* 1991; 230:143–149.
63. Engström G, Hedblad B, Janzon L, et al. Ventricular arrhythmias during 24-h ambulatory ECG recording: incidence, risk factors and prognosis in men with and without a history of cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999; 246:363–372.
64. Frishman WH, Heimen M, Karpenos A, et al. Twenty-four-hour ambulatory electrocardiography in elderly subjects: prevalence of various arrhythmias and prognostic implications (report from the Bronx Longitudinal Aging Study). *Am Heart J* 1996; 132:297–302.
65. Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, et al. Low vagal tone and supraventricular ectopic activity predict atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1995; 16:825–831.
66. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Left atrial size and the risk of stroke and death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 92:835–841.
67. Engström G, Hedblad B, Juul-Möller S, et al. Cardiac arrhythmias and stroke: increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats. *Stroke* 2000; 31(12):2925-9.
68. NICE 2006. NICE clinical guideline 36. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. [Internet]. [cited 2013 Feb 15]
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG036niceguideline.pdf>
69. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.
70. Lee R, Kruse J, McCarthy PM. Surgery for atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6:505-13.
71. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007; 6:981-93.
72. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39:1901–1910.

73. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010; 41:2731–2738.
74. Lip GYH, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010; 123: 484-488.
75. ESC 2010 - The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010; 31(19): 2369-2429.
76. Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369–2429.
77. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro HeartSurvey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–272.
78. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342:d124.
79. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, et al. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79 884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011; 9:39–48.
80. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy—who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009; 102:268-278.
81. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(2): 173-80.
82. Lip GY, Agnelli G, Thach AA, et al. Oral anticoagulation in atrial fibrillation: A pan-European patient survey. *Eur J Intern Med* 2007; 18:202-8.

83. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
84. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006; 118:321-333.
85. US 2009 - Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 150:396-404.
86. Palikhe NS, Kim SH, Park HS. What do we know about the genetics of aspirin intolerance? *J Clin Pharm Ther* 2008; 33:465-72.
87. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119:8S-21S.
88. Lu Y, Won KA, Nelson BJ, et al. Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow up. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:947-52.
89. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 120:149-57.
90. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:429S-56S.
91. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290:2685-92.
92. Burton C, Isles C, Norrie J, et al. The safety and adequacy of antithrombotic therapy for atrial fibrillation: a regional cohort study. *Br J Gen Pract* 2006; 56:697-702.
93. Monte S, Macchia A, Pellegrini F, et al. Antithrombotic treatment is strongly underused despite reducing overall mortality among high-risk elderly patients hospitalized with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27:2217-23.

94. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:39-43.
95. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY, et al. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with under-treatment in high-risk patients with atrial fibrillation. *The Euro Hearth Survey on Atrial Fibrillation. Am Hearth J* 2007; 153:1006-12.
96. Ringleb PA, Bousser MG, Ford GA, et al. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 65:457-507.
97. Masotti L, Di Napoli M, Godoy DA, et al. The practical management of intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Int J Stroke* 2011; 6(3): 228-40.
98. Szucs TD, Bramkamp M. Pharmaco-economics of anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: a review. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1180-5.
99. Lightowlers S, McGuire A. Cost-effectiveness of anticoagulation in nonrheumatic atrial fibrillation in the primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29:1827-32.
100. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:2441-8.
101. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-78.
102. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009; 40:235-40.
103. Wittkowsky AK. Effective anticoagulation therapy: defining the gap between clinical studies and clinical practice. *Am J Manag Care* 2004; 10: S297-306.
104. Turpie AG. Warfarin replacements: Mechanism underlying emerging agents. *Can J Cardiol* 2008; 24 Suppl C:56-60C.

105. Bungard TJ, Ghali WA, McAlister FA, et al. Physicians' perceptions of the benefits and risks of warfarin for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *CMAJ* 2001; 165:301-2.
106. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000; 160:41-6.
107. Frykman V, Beerman B, Ryden L, et al. Management of atrial fibrillation: discrepancy between guideline recommendations and actual practice exposes patients to risk for complications. *Eur Heart J* 2001; 22:1954-9.
108. NICE 10982. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. Costing report; Implementing NICE guidance in England. [Internet]. [cited 2013 Jan 28] www.nice.org.uk/nicemedia/live/10982/30061/30061.pdf
109. McBride D, Bruggenjurgan B, Roll S, et al. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice. *J Throm Thrombolysis*. 2007; 24:65-72.
110. Dolan G, Smith LA, Collins S, et al. Effect of setting, monitoring intensity and patient experience on anticoagulation control: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:1459-72.
111. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503.
112. Lip GY, Yarifis J, Watson RD, et al. Physician variation in the management of patients with atrial fibrillation. *Hearth* 1996; 75:200-5.
113. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1580-6.
114. Choudhry NK, Anderson GM, Laupacis A, et al. Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis. *BMJ* 2006; 332:141-5.

115. Tversky A, Kahneman D. Judgement under uncertainty: heuristics and biases. *Science* 1974; 185:1124-31.
116. Feinstein AR. The 'chagrin factor' and qualitative decision analysis. *Arch Inter Med* 1985; 145:1257-9.
117. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317-1329.
118. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, 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; 375:1695-1703.
119. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:311-37.
120. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37:577-617.
121. Schwamm LH, Pancioli A, Acker JEr, et al. Recommendations for the establishment of stroke systems of care: recommendations from the American Stroke Association's Task Force on the Development of Stroke Systems. *Stroke* 2005; 36:690-703.
122. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-1587.
123. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of

- Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38(5):1655-1711.
124. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43(12):3442-53.
 125. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; b379:2352-2363.
 126. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:2364-2372.
 127. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, et al. Risk factors for severe haemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32:438-441.
 128. Leys D, Cordonnier C. rt-PA for ischaemic stroke: what will the next question be? *Lancet* 2012; 379:2320-2321.
 129. Xian Y, Liang L, Smith E, et al. Risks of intracranial haemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012; 307: 2600-2608.
 130. Vergouwen MD, Casaubon LK, Swartz RH, et al; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Subtherapeutic warfarin is not associated with increased hemorrhage rates in ischemic strokes treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2011; 42:1041–1045.
 131. Kim YD, Lee JH, Jung YH, et al. Safety and outcome after thrombolytic treatment in ischemic stroke patients with high-risk cardioembolic sources and prior subtherapeutic warfarin use. *J Neurol Sci* 2010; 298:101–105.
 132. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41:1450-1458.

133. Seet RC, Zhang Y, Moore SA, et al. Subtherapeutic international normalized ratio in warfarin-treated patients increases the risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2011; 42:2333–2335.
134. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, et al. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology* 2012; 79:31-38.
135. Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2010; 67:559–563.
136. Miedema I, Lujckx GJ, De Keyser J, et al. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:537–540.
137. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8(12):1095-1102.
138. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997; 28:2119-2125.
139. Frank B, Fulton R, Weimar C, et al. Impact of atrial fibrillation on outcome in thrombolized patients with stroke: evidence from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 2012; 43:1872-1877.
140. Zhang JB, Ding ZY, Yang Y, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *Neurol Res* 2010; 32:353-358.
141. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5):457–507.
142. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):630S-669S

143. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:227-276.
144. Sandercock P, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2009; 40: e483-e484.
145. Cervera A, Chamorro A. Antithrombotic Therapy in Cardiac Embolism. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6(3): 227-237.
146. Hankey GJ, on behalf of the National Blood Pressure Advisory Committee of the National Heart Foundation. Non-valvular atrial fibrillation and stroke prevention. *MJA* 2001; 174: 234-239.
147. Hart RG, Palacio S, Pearce LA. Atrial Fibrillation, Stroke, and Acute Antithrombotic Therapy Analysis of Randomized Clinical Trials *Stroke* 2002; 33(11):2722-7.
148. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*, 4th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2009.
149. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-81.
150. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, et al. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005; 36:2415-20.
151. Mudd PD, James MA. Anticoagulation for atrial fibrillation: should warfarin be temporarily stopped or continued after acute cardioembolic stroke? *Age and aging* 2010; 39(6): 670-673.
152. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, et al. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007; 38:423-30.
153. Micheli S, Agnelli G, Caso V, et al. Clinical Benefit of Early Anticoagulation in Cardioembolic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:289-296.

154. Daffertshofer M, Grips E, Dempfle CE, et al. Heparin during acute ischemic stroke. Present data and clinical situation. [German]. *Nervenarzt* 2003; 74:307–319.
155. Lindley R, Amayo EO, Marshall J, et al. Acute stroke treatment in UK hospitals: the Stroke Association survey of consultant opinion. *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29:479 – 484.
156. Olin JW, Allie DE, Belkin M, et al. ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/SVM/SVN/SVS 2010 performance measures for adults with peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on performance measures, the American College of Radiology, the Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Society for Interventional Radiology, the Society for Vascular Medicine, the Society for Vascular Nursing, and the Society for Vascular Surgery (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Peripheral Artery Disease) *Circulation* 2010; 122(24):2583-618.
157. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edn. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 suppl): e3265–e3505
158. Turpie AG. New anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 29:155-65.
159. Patel MR for ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban- once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159: 340-7.
160. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
161. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 17;361(12):1139-51.

162. NICE 2008. Stroke. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). [Internet]. [cited 2013 Sept 22] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg68niceguideline.pdf>
163. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:227-276.
164. Lip GY, Kamath S, Jafri M, et al. Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulant therapy: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Stroke* 2002; 33:238-42.
165. Rodgers H, Sudlow M, Dobson R, et al. Warfarin anticoagulation in primary care: a regional survey of present practice and clinicians' views. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 309-10.
166. Bodenat M, Leys D, Debette S, et al. Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischemia: comparison of outcomes between patients treated at working versus nonworking hours. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30(2):148–156.
167. Cordonnier C, Girot M, Dorp E, et al: Stroke units from scientific evidence to practice: the experience of the Lille stroke unit. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(suppl 4):17–20.
168. Bogosavljevic V, Bodenat M, Beslac-Bumbasirevic L, et al. Intravenous Thrombolysis for Acute Cerebral Ischemia in Belgrade, Serbia: Comparison with Lille, France. *Eur Neurol* 2011; 66(1):30-36.
169. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604–607.
170. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Classification of cause of death after stroke in clinical research. *Stroke* 2006; 37:1521–4.
171. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337(8756):1521-6.
172. Lip GY. Implications of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med* 2011; 124(2):111-4.

173. Bendel R and Afifi A. Comparison of stopping rules in forward regression. *J Am Stat Ass* 1977; 72:46-53
174. Glantz S, Slinker B. *Primer of applied regression and analysis of variance*. New York, McGraw Hill 1990
175. Schuchert A, Behrens G, Meinertz T. Impact of Long-Term ECG Recording on the Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients After an Acute Ischemic Stroke. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1999; 22 (7): 1082–1084.
176. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:183–187.
177. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120–129.
178. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, et al. Continuous stroke unit ECG monitoring versus 24 h-Holter ECG for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012; 43: 2689–2694.
179. Kallmunzer B, Breuer L, Hering C, et al. A structured reading algorithm improves telemetric detection of atrial fibrillation after acute ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43:994–999.
180. Prescott E, Sørensen R. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation. *BMJ* 2012; 344:e3789.
181. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69:546-54.
182. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323(22):1505-1511.
183. Feinberg W, Blackshear J, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155(5):469-473.

184. Furberg C, Psaty B, Manolio T, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74(3):236-241.
185. Spengos K, Vemmos KN. Etiology and Outcome of Cardioembolic Stroke in Young Adults in Greece. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 127-132.
186. Solun B, Marcoviciu D, Dicker D. Does treatment of hypertension decrease the incidence of atrial fibrillation and cardioembolic stroke? *Eur J Intern Med* 2009; 20(2):125–131.
187. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, et al. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke* 2013; 44(1):99-104.
188. Chang YJ, Ryu SJ, Lin SK. Carotid artery stenosis in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(1):16-20.
189. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: Effect of aspirin according to stroke mechanism. *Neurology* 1993; 43:32–36.
190. Chesebro JH, Fuster V, Halperin JL. Atrial fibrillation: Risk marker for stroke. *N Engl J Med* 1991; 323:156–158.
191. Weinberger J, Rothlauf E, Materese E, et al. Noninvasive evaluation of the extracranial carotid arteries in patients with cerebrovascular events and atrial fibrillations. *Arch Intern Med* 1988; 148:1785–1788.
192. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992; 23: 1705–1711.
193. AntiCoagulation Europe. It's about time campaign. [Internet]. [cited 2013 Sept 23] <http://www.anticoagulationeurope.org/abouttimesurvey.html>
194. Weber R, Diener HC, Weimar C. Prevention of cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation, *Expert Rev. Cardiovasc. Ther* 2010; 8(10): 1405–1415.
195. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010; 123: 638–645.e4.

196. NICE 2006. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. Implementing NICE guidance in England. [Internet]. [cited 2013 Sept 22] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG036costingreport.pdf>
197. Joppi R, Cinconze E, Mezzalana L, et al. Hospitalized patients with atrial fibrillation compared to those included in recent trials on novel oral anticoagulants: A population-based study. *Eur J Intern Med* 2013 Mar 22. pii: S0953-6205(13)00084-8. doi: 10.1016/j.ejim.2013.02.018. [Epub ahead of print]
198. Giralt-Steinhilber E, Cuadrado-Godoy E, Ois A, et al. Comparison between CHADS2 and CHA2DS2-VASc score in a stroke cohort with atrial fibrillation. *Eur J Neurol* 2013; 20(4):623-8.
199. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(5):679-83.
200. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, et al. Predictive Variables for Mortality After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2007; 38:1873-1880.
201. Lin YJ, Po HL. Use of Oral Anticoagulant for Secondary Prevention of Stroke in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: An Observational Study. *International Journal of Gerontology* 2011; 5(1): 45-48.
202. Berge E, Nakstad PH, Sandset PM. Large middle cerebral artery infarctions and the hyperdense middle cerebral artery sign in patients with atrial fibrillation. *Acta Radiol* 2001; 42(3):261-8.
203. Heinsius T., Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology* 1998; 50(2):341-50.
204. Lin HJ., Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27(10):1760-4.
205. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, et al. Brain infarction severity differs according to cardiac or arterial embolic source. *Neurology* 1993; 43(4):728-33.
206. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, et al. Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology* 2000; 54(3):660-6.

207. Baruch L, Gage BF, Horrow J, et al. Can patients at elevated risk of stroke treated with anticoagulants be further risk stratified? *Stroke* 2007; 38(9):2459-63.
208. Lip GYH, Lin HJ, Hsu HC, et al. Comparative assessment of the HAS-BLED score with other published bleeding risk scoring schemas, for intracranial haemorrhage risk in a non-atrial fibrillation population: The Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.076>.
209. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity and risk for intracranial haemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004; 141:745-752.
210. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007; 120:700–705.
211. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151:297–305.
212. Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, et al. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke* 2011; 42: 2431–2435.
213. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, et al. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 2005; 118:612–617.
214. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170:1433–1441.
215. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36:1588–1593.
216. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9:215–217.

217. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, et al. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004; 35:2362–2367.
218. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012; 43(6):1511-7.
219. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33(12):1500-10.
220. Henon H, Godefroy O, Leys D, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995; 26:392-398.
221. Seet RC, Zhang Y, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol* 2011; 68:1454–1458.
222. Awadh M, MacDougall N, Santosh C, et al. Early recurrent ischemic stroke complicating intravenous thrombolysis for stroke: incidence and association with atrial fibrillation. *Stroke* 2010; 41:1990–1995.
223. Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, et al. Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006; 37:440–446.
224. Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, et al. Iv t-pa therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2009; 276:6–8.
225. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, 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; 369:275-282.
226. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372:1303-1309.

227. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005; 172(10):1307-12.
228. Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, et al. Low-Dose Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy for Patients With Stroke Outside European Indications: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rtPA Registry. *Stroke* 2012; 43(1):253-5.
229. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274:1017-1025.
230. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352:1245-1251.
231. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41:1450-1458.
232. Evans A, Perez I, Yu G, et al. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: lessons from clinical practice. *Stroke* 2000; 32:2106-11.
233. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) Study. *Am Heart J* 2005; 149:650-6.

SPISAK SKRAĆENICA

AF – atrijalna fibrilacija

AIMU – akutni ishemijski moždani udar

SA – sinoatrijalni

ACM – a.cerebri media

TIA – tranzitorni ishemijski atak

HT – hemoragijska transformacija

PH – primarna intracerebralna hemoragija

TTE – transtorakalna ehokardiografija

TEE – transezofagealna ehokardiografija

AEB – pretkomorski ektopični impulsi

OAK – oralna antikoagulantna terapija

INR – internacionalni normalizovani odnos

IVT – intravenska trombolitička terapija

ICH – intracerebralna hemoragija

sICH – simptomatska intracerebralna hemoragija

aICH – asimptomatska intracerebralna hemoragija

LMWH – niskomolekularni heparin

EKG – elektrokardiogram

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale skor

mRS – modified Rankin Scale skor

BIOGRAFIJA

Dr Višnja Padjen (rođ. Bogosavljević) rođena je 11.04.1982. godine u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 2000. godine a diplomirala je 2007. godine sa srednjom ocenom 9,09. U septembru 2008. godine upisala je poslediplomske specijalističke akademske studije iz neurologije na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu a u martu 2010. odbranila Završni akademski specijalistički rad na temu: „*Moždana smrt: dijagnostički kriterijumi i transplantacija*“ sa odličnom ocenom. U novembru 2009. upisala je doktorske studije iz neurologije na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu. Od oktobra 2009. do novembra 2011. radila je kao naučni saradnik u okviru projekata Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a od novembra 2011. zaposlena je na Klinici za neurologiju KCS, na Odeljenju urgentne neurologije. Trenutno je na specijalizaciji iz neurologije.

Tokom 2010. i 2012. provela je više meseci na stručnom usavršavanju iz oblasti cerebrovaskularnih bolesti u Univerzitetskoj bolnici „Roger Salengro“ u Lille-u (Francuska). Od novembra 2011. pohađa MBA master program na City College, University of Sheffield (UK).

Autor je i koautor 47 stručnih radova i publikacija, od kojih je 8 objavljeno u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka. Član je Lekarske komore Srbije, Srpskog lekarskog društva, Društva mladih neurologa Srbije (u okviru Društva neurologa Srbije) i Evropskog udruženja neurologa. Predsednik je odbora za domaće odnose Društva mladih neurologa Srbije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana Višnja V. Padijen

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„AKUTNI ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR KOD BOLESNIKA SA
ATRIJALNOM FIBRILACIJOM: KLINIČKE KARAKTERISTIKE I ISHOD“

- 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 kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 11.11.2013.

Potpis doktoranda

Višnja Padijen

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Višnja V. Padijen

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada “Akutni ishemijski moždani udar kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom: kliničke karakteristike i ishod“

Mentor Prof.dr Ljiljana Beslač Bumbaširević

Potpisana Višnja V. Padijen

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala 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.

U Beogradu, 11.11.2013.

Potpis doktoranda

Višnja Padijen

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

**„ AKUTNI ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR KOD BOLESNIKA SA
ATRIJALNOM FIBRILACIJOM: KLINIČKE KARAKTERISTIKE I ISHOD“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala 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 odlučila.

① Autorstvo

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

U Beogradu, 11.11.2013.

Potpis doktoranda

Visnja Padijen

Prilog 4.

**PROTOKOL ZA BOLESNIKE SA ATRIJALNOM
FIBRILACIJOM I MOŽDANIM UDAROM**

OPŠTI PODACI O BOLESNIKU

Ime i prezime

Datum rođenja _____ Broj istorije bolesti _____

Datum prijema _____

Adresa _____

Telefon _____

FAKTORI RIZIKA

| | | |
|------------------------------------|----|----|
| Atrijalna fibrilacija od ranije | da | ne |
| Kongestivna srčana insuficijencija | da | ne |
| Hipertenzija | da | ne |
| Starost > 75 godina | da | ne |
| Dijabetes melitus | da | ne |
| Raniji AIMU ili TIA | da | ne |
| Starost 65-74 godina | da | ne |
| Pol | M | Ž |

Drugo vaskularno oboljenje

Ostala prethodna oboljenja

Ako je bolesnik imao ranije AMU, koliko ih je imao

Koja je AF kod bolesnika u pitanju:

- AF od ranije
- AF de novo

I kakva je AF u pitanju:

- Paroksizmalna AF
- Permanentna AF

CHADS2 skor _____

CHADS-VASC skor _____

HAS-BLED SCORE

Poremećaj funkcije jetre ili bubrega da ne

Moždani udar da ne

Krvarenje da ne

Neregulisani INR da ne

Droga ili alkohol da ne

PRETHODNA TERAPIJA

Ranija antikoagulantna terapija da ne koja?

Koliko dugo _____

Ranija antiagregaciona terapija da ne koja?

Koliko dugo _____

Ostala terapija pre AIMU

NALAZ NA PRIJEMU

Neurološki nalaz na prijemu _____

NIHSS na prijemu _____ SistolniAP _____ DijastolniAP _____

Glikemija _____ Lipidogram _____ Hgb _____

Tr _____ PTT _____ INR _____

Kardiološki nalaz _____

DIJAGNOSTIKA U TOKU HOSPITALIZACIJE

Ulazni CT nalaz _____

Kog dana hospitalizacije je radjen:

- Na prijemu
- Prva 24h
- Prvih 48h
- Drugo

CT nalaz:

- Rani znaci ishemije
- Jasna ishemija
- Kortikalne reduktivne promene
- Subkortikalne reduktivne promene
- Multiinfarktne promene
- Lakune: 1,2 ili više
- Stari infarkt

TCD nalaz

CDS nalaz

MR nalaz

MRA nalaz

EHO srca

TERAPIJA U TOKU HOSPITALIZACIJE

Bolesnik je dobio rtPA DA NE

Bolesniku je uvedena antikoagulantna th DA NE

Kog dana hospitalizacije je uvedena antikoagulantna terapija _____

Šta je uvedeno

7) Heparin, u dozi _____

8) LMW heparin, u dozi _____

9) VKA, koji i u kojoj dozi _____

Da li je radjen bridginig? DA NE

Koliko je dana radjen bridging _____

KOMPLIKACIJE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE

Da li se javila hemoragijska transformacija DA NE

Koji tip:

- Hemoragijski infarkt tip 1
- Hemoragijski infarkt tip 2
- Hematom tip 1
- Hematom tip 2

Da li se javila sICH DA NE

Novi NIHSS _____

Kog dana od započinjanja antikoagulantne terapije se javila komplikacija

Koju antikoagulatnu terapiju je dobio kada se javila komplikacija

Komplikacije AK po drugim sistemima:

- Hematurija
- Hematemeza
- Hematomi po kozi
- Epistaksa
- Drugo _____

Kog dana od započinjanja antikoagulantne terapije se javila komplikacija

Koju antikoagulatnu terapiju je dobio kada se javila komplikacija

KARAKTERISTIKE MU

TOAST klasifikacija:

- LAA
- SAO
- Embolijski

- Druge etiologije
- Neurtvrđene etiologije

Lokalizacija MU

- Prednji sliv
- Zadnji sliv

PODACI NA OTPUSTU

Datum otpusta _____ NIHSS na otpustu _____ RANKIN na otpustu _____
 _____ BARTHEL na otpustu _____ Gde je otpušten _____

Antikoagulantna th na otpustu

Antiagregaciona th na otpustu

Ostala th na otpustu

KONTROLE I KOMPLIJANSA

NIHSS 90 _____ RANKIN 90 _____ BARTHEL 90 _____

Kontrolni INR _____

Recidiv AIMU da ne

Smrt da ne **Uzrok** _____

Da li bolesnik redovno uzima antikoagulantnu terapiju: DA NE

Ako ne uzima redovno, koji su razlozi:

- Nedostupnost kontrole INRa
- Strah od krvarenja
- Uzimanje drugih lekova

- Nemogućnost nabavke leka

Kakav je INR i navesti okvirne vrednosti _____

- Subdoziran
- U terapijskom okviru
- Predoziran

Koliko često kontroliše INR:

- Redovno
- Neredovno

Koju kardiološku terapiju bolesnik aktuelno uzima

Da li je od strane kardiologa bilo pokušaja uspostavljanja sinusnog ritma **DA** **NE**

Ako jeste, na koji način:

- Medikamentožno
- Elektrokonverzijom
- Pacemaker